

(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2005-504728

(P2005-504728A)

(43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 213/64

C O 7 D 213/64

4 C O 3 1

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/44

4 C O 5 5

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/4409

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/4425

A 6 1 K 31/4425

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 K 31/4427

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 210 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-581400 (P2002-581400)

(86) (22) 出願日 平成14年3月27日 (2002.3.27)

(85) 翻訳文提出日 平成15年10月14日 (2003.10.14)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2002/001032

(87) 国際公開番号 W02002/083643

(87) 国際公開日 平成14年10月24日 (2002.10.24)

(31) 優先権主張番号 0109103.2

(32) 優先日 平成13年4月11日 (2001.4.11)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 593141953

ファイザー・インク

アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート
・235

(74) 代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100082898

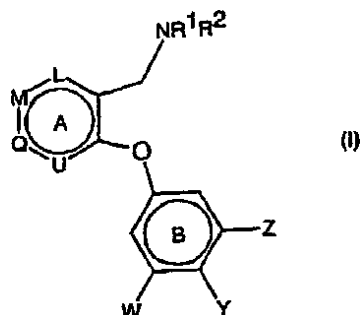
弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニン再吸収阻害剤としてのフェニル複素環式エーテル誘導体

(57) 【要約】

本発明は、選択的セロトニン再吸収阻害剤としての活性を示す式 (I) の化合物に関する。

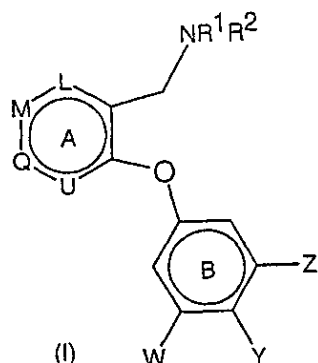


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) :

【化 1】



10

{式中、

LおよびUは同一でも異なってもよく、-N-、 $-N^+(-O^-)$ -、または-C(H)-であり、
 MおよびQは同一でも異なってもよく、-N-、 $-N^+(-O^-)$ -、または-C(R⁴)-であり、
 環Aは1または2個の窒素原子を含有し、また環AはL、U、M、またはQが $-N^+(-O^-)$ -である
 場合は他に窒素原子を含有せず、

20

R¹およびR²は同一でも異なってもよく、水素、C₁-₆アルキル、(CH₂)ₘ(C₃-₆シクロアルキル)
 (ただしm=0、1、2、または3)であるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合する
 窒素と共にアゼチジン環を形成し、

W、Y、およびZは同一でも異なってもよく、水素(ただしW、Y、およびZがすべて水素
 ではない)、ハロゲン、C₁-₆アルキル、CF₃、OCF₃、C₁-₄アルキルチオ、またはC₁-₄アル
 コキシであるか、あるいはYおよびZはYおよびZが相互連結用の原子と共に飽和、不飽和、
 または芳香族であることができる縮合5~7員炭素環または複素環を形成するように連結し
 、またYおよびZが複素環を形成する場合は、炭素原子に加えてその結合は酸素、イオウ、
 および窒素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、また、
 各R⁴は独立に、

30

A-Xであって、A=-(CH₂)ₚ- (ただしpは0、1、または2)、Xは水素、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、S
 O₂NH(C=O)R⁶、ヒドロキシ、C₁-₄アルコキシ、NR⁸SO₂R⁹、NO₂、NR⁶R¹¹、CN、CO₂R¹⁰、SR¹⁰
 、S(O)R⁹、またはSO₂R¹⁰であり、R⁶、R⁷、R⁸、およびR¹⁰は同一でも異なってもよく
 、水素または任意選択で1または複数個のR¹²によって独立に置換されるC₁-₆アルキルで
 あり、R⁹は水素または任意選択で1または複数個のR¹²によって独立に置換されるC₁-₆ア
 ルキルであり、R¹¹は水素、任意選択で1または複数個のR¹²によって独立に置換されるC₁
 -₆アルキル、C(O)R⁶、CO₂R⁹、C(O)NHR⁶、またはSO₂NR⁶R⁷であり、R¹²はフッ素、ヒドロキ
 シ、CO₂H、C₃-₆シクロアルキル、NH₂、CONH₂、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆アルコキシカルボニ
 ル、またはN、S、およびOから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、任意選
 択で1または複数個のR¹³によって独立に置換される5または6員複素環であるか、あるい
 はR⁶およびR⁷は任意選択で1または複数個のR¹³によって独立に置換される4、5、または6
 員複素環をそれらが結合する窒素と共に形成し、あるいは

40

5または6員複素環であって、N、S、およびOから選択される1、2、または3個のヘテロ原子
 を含有し、任意選択で1または複数個のR¹³によって独立に置換され、R¹³がヒドロキシ、
 C₁-₄アルコキシ、フッ素、C₁-₆アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁
 -₆アルキル)、または-N(C₁-₆アルキル)であり、あるいは

前記R⁴基は、MおよびQの両方がCR⁴である場合は相互連結用の原子と共にR⁴基が飽和、不

50

飽和、または芳香族であることができる縮合5～7員炭素環または複素環を形成するように連結する。}により表される化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形。

【請求項2】

L、U、M、およびQのうちの1つだけが-N-または-N⁺(-O⁻)-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Lが-C(H)-である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

同一でも異なっているいてもよいR¹およびR²が水素またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいはR¹およびR²がそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項5】

R¹がメチルであり、R²が水素またはメチルであるか、あるいはR¹およびR²がそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R¹がメチルであり、R²が水素またはメチルである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

Wが水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはハロゲンである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項8】

Wは水素、メチル、またはエチルであり、またYおよびZは同一でも異なっているいてもよく、水素（ただしW、Y、およびZがすべて水素ではない）、メチル、エチル、CF₃、OCF₃、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、エトキシ、塩素、フッ素、または臭素であるか、あるいはYおよびZは相互連結用の原子と共にYおよびZが飽和、不飽和、または芳香族であることができる縮合5～7員炭素環または複素環を形成するように連結し、またYおよびZが複素環を形成する場合は、炭素原子に加えてその結合が酸素、イオウ、および窒素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

Wは水素であり、またYおよびZは同一でも異なっているいてもよく、水素（ただしYおよびZの両方が水素ではない）、フッ素、塩素、メチル、エチル、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、またはエトキシであるか、あるいはYおよびZは相互連結用の原子と共にYおよびZが1または複数個のイオウ原子を含有する縮合5～7員複素環を形成するように連結する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。 30

【請求項10】

相互連結用の原子と共にZおよびYが1または複数個のイオウ原子を含有する縮合5～7員複素環を形成するようにYおよびZが連結する場合、前記縮合環を形成する結合が-S(CH₂)₂-、-CH₂S-CH₂-、または-S(CH₂)₂O-であり、それらの結合の両端が基YまたはZのどちらかに対応する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項11】

各R⁴は、存在する場合は独立に-(CH₂)_p-X（ただしpは0、1、または2）であり、Xが水素、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、SO₂NH(C=O)R⁶、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、NR⁸SO₂R⁹、NO₂、NR⁶R¹¹、CN、CO₂R¹⁰、SR¹⁰、S(O)R⁹、またはSO₂R¹⁰であり、上式でR⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、またはR¹¹は同一でも異なっているいてもよく水素またはC₁₋₆アルキルであり、またR⁹はC₁₋₆アルキルである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

各R⁴は存在する場合は独立に-(CH₂)_p-X（ただしpは0または1）であり、Xが水素、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、NR⁸SO₂R⁹、ヒドロキシ、またはNR⁶R¹¹であり、上式でR⁶、R⁷、R⁸、またはR¹¹は同一でも異なっているいてもよく水素またはC₁₋₆アルキルであり、またR⁹はC₁₋₆アルキル 50

である、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が以下のリスト：

- N-メチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン、
 N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-5-イルオキシ)-3-ピリジニル}メチル}-N-メチル
 アミン、
 N-({4-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N-メチル
 アミン、
 N-メチル-N-({3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル)アミン、
 N-メチル-N-({3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル) 10
 アミン、
 N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン-7-イルオキシ)-6-メチル-3-ピリジニル
 }メチル}-N-メチルアミン、
 N-メチル-N-({6-メチル-4-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル
 }メチル)アミン、
 N-({4-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジメ
 チルアミン、
 N-({4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジ
 メチルアミン、
 N, N-ジメチル-N-({3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル)アミ 20
 ン、
 N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-5-イルオキシ)-3-ピリジニル}メチル}-N, N-ジメ
 チルアミン、
 N-({4-[3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジ
 メチルアミン、
 N, N-ジメチル-N-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミ
 ン、
 N, N-ジメチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミ
 ン、および
 N, N-ジメチル-N-({4-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メ 30
 チル)アミン

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、もしくは結晶多形、および医薬的に許容できる希釈剤または担体を含む組成物。

【請求項 15】

医薬として使用される請求項1～13のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、もしくは結晶多形。

【請求項 16】

モノアミン輸送体機能の調節に関わる疾病の治療または予防用の薬物の調製における請求項1～13のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、もしくは結晶多形の使用。

【請求項 17】

前記疾病が、高血圧症、抑鬱症、汎発性不安症、恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避性人格障害、早漏、摂食障害、肥満症、薬物依存、群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、恐慌性障害、記憶障害、パーキンソン病、内分泌障害、血管痙攣、小脳性運動失調、消化管の障害、精神分裂症の陰性症状、月経前徴候、線維筋痛症候群、ストレス性失禁、トゥーレット症候群、脱毛癖、盗癖、男性インポテンス、注意欠陥多動障害 (ADHD)、慢性発作性片頭痛、頭痛 (脈管障害と関連した)、情緒不安定、病的な泣 50

き叫び、睡眠障害（脱力発作）、およびショックから選択される、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

前記疾病が、抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、および性機能障害である、請求項16又は17に記載の使用。

【請求項19】

前記疾病が早漏である、請求項16～18のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モノアミンの再吸収を阻害する新奇な化合物に関する。具体的には本発明の化合物は、選択的セロトニン再吸収阻害剤（SSRI）としての活性を示し、したがって様々な療法分野において有用性を有する。特に本発明の化合物は、抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経障害、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、早漏を含む性機能障害など、モノアミン輸送体機能の調節に関わるものを含めて様々な疾病の治療または予防に、またこのような化合物を含有する調合薬に有用である。

【背景技術】

【0002】

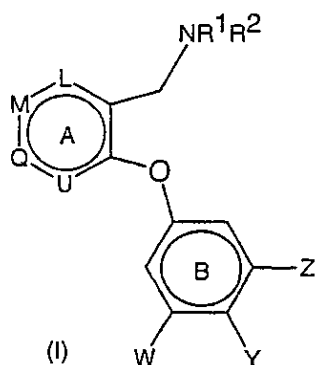
米国特許第5,190,956号は、ドーパミン拮抗剤であるフェノキシフェニル化合物類について開示している。

【発明の開示】

【0003】

第一の態様によれば本発明は、以下の一般式（I）の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形を提供する：

【化1】



上式で、

LおよびUは同一でも異なってもよく、 $-N-$ 、 $-N^+(-O^-)-$ 、または $-C(H)-$ であり、
MおよびQは同一でも異なってもよく、 $-N-$ 、 $-N^+(-O^-)-$ 、または $-C(R^4)-$ であり、
環Aは1または2個の窒素原子を含有し、また環AはL、U、M、またはQが $-N^+(-O^-)-$ である場合は他に窒素原子を含有せず、

R^1 および R^2 は同一でも異なってもよく、水素、 C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m$ (C_{3-6} シクロアルキル)（ただし $m=0, 1, 2$ 、または3）であるか、あるいは R^1 および R^2 はそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成し、

【0004】

W、Y、およびZは同一でも異なってもよく、水素（ただしW、Y、およびZがすべて水素

10

20

30

40

50

ではない)、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、または C_{1-4} アルコキシであるか、あるいはYおよびZはYおよびZが相互連結用の原子と共に飽和、不飽和、または芳香族であることができる縮合5~7員炭素環または複素環を形成するように連結し、またYおよびZが複素環を形成する場合は、炭素原子に加えてその結合は酸素、イオウ、および窒素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、また、

【0005】

各 R^4 は独立に、

A-Xであって、 $A=-(CH_2)_p-$ (ただしpは0、1、または2)、Xは水素、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $SO_2NH(C=O)R^6$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NO_2 、 NR^6R^{11} 、 CN 、 CO_2R^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^9$ 、または SO_2R^{10} であり、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^{10} は同一でも異なってもよく、水素または任意選択で1または複数個の R^{12} によって独立に置換される C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は水素または任意選択で1または複数個の R^{12} によって独立に置換される C_{1-6} アルキルであり、 R^{11} は水素、任意選択で1または複数個の R^{12} によって独立に置換される C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^6$ 、 CO_2R^9 、 $C(O)NHR^6$ 、または $SO_2NR^6R^7$ であり、 R^{12} はフッ素 (好ましくは3まで)、ヒドロキシ、 CO_2H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 NH_2 、 $CONH_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、またはN、S、およびOから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、任意選択で1または複数個の R^{13} によって独立に置換される5または6員複素環であるか、あるいは R^6 および R^7 は任意選択で1または複数個の R^{13} によって独立に置換される4、5、または6員複素環をそれらが結合する窒素と共に形成し、あるいは5または6員複素環であって、N、S、およびOから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有し、任意選択で1または複数個の R^{13} によって独立に置換され、 R^{13} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、または $-N(C_{1-6}$ アルキル)であり、あるいは

【0006】

前記 R^4 基は、MおよびQの両方が CR^4 である場合は相互連結用の原子と共に R^4 基が飽和、不飽和、または芳香族であることができる縮合5~7員炭素環または複素環を形成するように連結 (好ましくはその結合は $-(CH)_4-$) する。

【0007】

別段の指定がない限り、どのアルキル基も直線状または分枝状であることができ、炭素原子1~6個、好ましくは1~4個、また特に1~3個である。

別段の指定がない限り、どの複素環基 (heterocyclyl) もその4個までが窒素、酸素、およびイオウなどのヘテロ原子であることができ、また飽和、不飽和、または芳香族であることができる5~7個の環構成原子を含有する。複素環基の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ジオキサニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリノ、ジチアニル、チオモルホリノ、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、スルホラニル、テトラゾリル、トリアジニル、アゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、ジアゼピニル、およびチアゾリニルである。これに加えて用語、複素環基には、縮合複素環基、例えばベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンズオキサジニル、ベンゾチアジニル、オキサゾロピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ジヒドロキナゾリニル、ベンゾチアゾリル、フタルイミド、ベンゾフラニル、ベンゾジアゼピニル、インドリル、およびイソインドリルが含まれる。用語、複素環式も同様に解釈すべきである。

【0008】

別段の指定がない限り、どの炭素環基 (carbocyclyl) も環構成原子3~8個を含有し、飽和、不飽和、または芳香族の基であることができる。好ましい飽和炭素環基は、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。好ましい不飽和炭素環式基は二重結合を3個まで含有する。好ましい芳香族炭素環式基はフェニルである。用語、炭素環

10

20

30

40

50

式も同様に解釈すべきである。これに加えて用語、炭素環式基には、炭素環式基の任意の縮合の組合せ、例えばナフチル、フェナントリル、インダニル、およびインデニルが含まれる。

【0009】

好ましくはL、U、M、およびQのうちの1つだけが-N-または-N⁺(-O⁻)-である。より好ましくはLが-C(H)-である。

好ましくはR¹およびR²は同一でも異なってもよく、水素またはC₁₋₆アルキル（好ましくはメチル）であるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成する。より好ましくはR¹はメチルであり、R²は水素またはメチルであるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成する。より一層好ましくはR¹はメチルであり、R²は水素またはメチルである。 10

【0010】

好ましくはWは水素、C₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）、C₁₋₄アルコキシ（好ましくはメトキシまたはエトキシ）、またはハロゲン（好ましくは塩素、フッ素、または臭素）であり、またYおよびZは第一の態様で定義したとおりである。

より好ましくはWは水素、メチル、またはエチルであり、またYおよびZは同一でも異なってもよく、水素（ただしW、Y、およびZがすべて水素ではない）、メチル、エチル、CF₃、OCF₃、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、エトキシ、塩素、フッ素、または臭素であるか、あるいはYおよびZは相互連結用の原子と共にYおよびZが飽和、不飽和、または芳香族であることができる縮合5〜7員炭素環または複素環を形成するように連結し、またYおよびZが複素環を形成する場合は、炭素原子に加えてその結合は酸素、イオウ、および窒素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する。 20

【0011】

より一層好ましくはWは水素であり、YおよびZは同一でも異なってもよく、水素（ただしYおよびZの両方が水素ではない）、フッ素、塩素、メチル、エチル、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、またはエトキシであるか、あるいはYおよびZは相互連結用の原子と共にYおよびZが1または複数個のイオウ原子を含有する縮合5〜7員複素環を形成するように連結する。

【0012】

相互連結用の原子と共にZおよびYが1または複数個のイオウ原子を含有する縮合5〜7員複素環を形成するようにYおよびZが連結する場合、その縮合環を形成する好ましい結合は-S(CH₂)₂-、-CH₂S-CH₂-、または-S(CH₂)₂O-であり、それらの結合の両端が基YまたはZのどちらかに対応する。 30

【0013】

好ましくは、存在する場合は各R⁴は独立に-(CH₂)_p-X（ただしpは0、1、または2（好ましくは0または1））であり、Xは水素、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、SO₂NH(C=O)R⁶、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、NR⁸SO₂R⁹、NO₂、NR⁶R¹¹、CN、CO₂R¹⁰、SR¹⁰、S(O)R⁹、またはSO₂R¹⁰であり、上式でR⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、またはR¹¹は同一でも異なってもよく水素またはC₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）であり、またR⁹はC₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）である。 40

【0014】

より好ましくは、存在する場合は各R⁴は独立に-(CH₂)_p-X（ただしpは0または1）であり、Xは水素、CONR⁶R⁷、SO₂NR⁶R⁷、NR⁸SO₂R⁹、ヒドロキシ、またはNR⁶R¹¹であり、上式でR⁶、R⁷、R⁸、またはR¹¹は同一でも異なってもよく水素またはC₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）であり、またR⁹はC₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）である。より一層好ましくは各R⁴は水素またはメチルである。

好ましくはL、U、M、およびQのうちの1つだけが-N-または-N⁺(-O⁻)-であり、R¹およびR²は同一でも異なってもよく、水素またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合する窒素と共にアゼチジン環を形成し、

Wは水素、C₁₋₆アルキル（好ましくはメチルまたはエチル）、C₁₋₄アルコキシ（好ましく 50

はメトキシまたはエトキシ)、またはハロゲン(好ましくは塩素、フッ素、または臭素)であり、YおよびZは第一の態様で定義したとおりであり、存在する場合は、各 R^4 は独立に $-(CH_2)_p-X$ (ただしpは0、1、または2(好ましくは0または1))であり、Xは水素、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $SO_2NH(C=O)R^6$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NO_2 、 NR^6R^{11} 、CN、 CO_2R^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^9$ 、または SO_2R^{10} であり、上式で R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、または R^{11} は同一でも異なっているてもよく水素または C_{1-6} アルキル(好ましくはメチルまたはエチル)であり、また R^9 は C_{1-6} アルキル(好ましくはメチルまたはエチル)である。

【0015】

より好ましくは
Lは $-C(H)-$ であり、
Uは $-C(H)-$ または $-N-$ であり、
MおよびQは同一でも異なっているてもよく $-N-$ または $-C(R^4)-$ であり、
 R^1 はメチルであり、
 R^2 は水素またはメチルであり、
Wは水素であり、

10

【0016】

YおよびZは同一でも異なっているてもよく、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メチルチオ、メトキシ、またはエトキシであるか、あるいはYおよびZは、相互連結用の原子と共にZおよびYが1または複数個のイオウ原子を含有する縮合5~7員複素環を形成するように連結(好ましい結合は $-S(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2S-CH_2-$ 、または $-S(CH_2)_2O-$ であり、それらの結合の両端が基YまたはZのどちらかに対応する)し、また各 R^4 は独立に $-(CH_2)_p-X$ (ただしpは0または1)であり、Xは水素、 $CONR^6R^7$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^8SO_2R^9$ 、ヒドロキシ、または NR^6R^{11} (好ましくは各 R^4 は水素またはメチル)であり、上式で R^6 、 R^7 、 R^8 、または R^{11} は同一でも異なっているてもよく水素または C_{1-6} アルキル(好ましくはメチルまたはエチル)であり、また R^9 は C_{1-6} アルキル(好ましくはメチルまたはエチル)である。

20

【0017】

好ましい化合物は、N-メチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン、
N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-5-イルオキシ)-3-ピリジニル}メチル}-N-メチルアミン、
N-({4-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N-メチルアミン、
N-メチル-N-({3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル)アミン、
N-メチル-N-({3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル)アミン、
N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン-7-イルオキシ)-6-メチル-3-ピリジニル}メチル}-N-メチルアミン、
N-メチル-N-({6-メチル-4-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン、
N-({4-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジメチルアミン、
N-({4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジメチルアミン、
N, N-ジメチル-N-({3-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチル)アミン、

30

40

【0018】

N-{{4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-5-イルオキシ)-3-ピリジニル}メチル}-N, N-ジメチルアミン、

50

N-({4-[3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジメチルアミン、
 N, N-ジメチル-N-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン、
 N, N-ジメチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン、および
 N, N-ジメチル-N-({4-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミンである。

【0019】

疑問を回避するために別段の指定がない限り、置換されたという用語は1または複数種の限定された基により置換されたことを意味する。基が複数種の代替基から選択することができる場合、その選択される基は同一でも異なってもよい。疑問を回避するために別段の指定がない限り、独立にという用語は2つ以上の置換基が複数種の実現可能な置換基から選択される場合、それらの置換基は同一でも異なってもよいことを意味する。

10

【0020】

式1の化合物群の医薬的または獣医学的に許容できる塩には、非毒性の塩を形成する酸から形成される適切な酸添加塩が含まれ、例には塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素、酢酸塩、フマル酸塩、パモ酸塩、アスパラギン酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、カンシル酸塩、DおよびL乳酸塩、DおよびL酒石酸塩、エジシル酸塩、メシル酸塩、マロン酸塩、オロチン酸塩、グルセプチン酸塩 (gluceptate)、メチル硫酸塩、ステアリン酸塩、グルクロン酸塩、2-ナプシル酸塩、トシル酸塩、ヒベンズ酸塩、ニコチン酸塩、イセチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、エシル酸塩、およびパモ酸塩がある。

20

【0021】

好適な塩基塩は非毒性の塩を形成する塩基から形成され、例にはナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、コリン、ジオールアミン、オーラミン、アルギニン、グルシン、トロメタミン、ベンザチン、リシン、メグルミン、およびジエチルアミンの塩がある。好適な医薬用の塩に関する概説についてはBerge等の論文、J. Pharm. Sci., 6, 1-19, 1977、Bighley等の論文、Journal Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217、およびP. L. Gould著、Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc., New York 1996, Volume 13, p.453-497を参照されたい。

30

【0022】

本発明の化合物群の医薬的に許容できる溶媒和化合物には、それらの水和物が含まれる。また本発明の化合物およびその様々な塩の範囲には、その結晶多形が含まれる。

【0023】

以後、本発明のいずれかの態様において定義される化合物群（化学プロセス中の中間化合物を除く）、それらの医薬的に許容できる塩、それらの溶媒和化合物または結晶多形は、「本発明の化合物」と呼ぶ。

【0024】

本発明の化合物群は、セロトニンの再吸収の選択阻害剤（SRI）（また副作用が少ない可能性も大きい）であり、作用の開始が速く（それらを効果が必要とされる直前に投与するのに適するものにする）、また望ましい効能およびその関連する特性を有するという利点を有する。ノルアドレナリンやドーパミンではなくセロトニンの再吸収を選択的に阻害する化合物が好ましい。

40

【0025】

本発明の化合物群は、1または複数個のキラル中心を持ち、複数種の立体異性形で存在することができる。すべての立体異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲に含まれる。ラセミ化合物を分取HPLCおよびキラル固定相を有するカラムを用いて分離するか、または当業者には周知の方法を用いて分離して個々の鏡像異性体を得ることができる。これに加

50

えてキラル中間化合物を分離し、本発明のキラル化合物を調製するのに用いることもできる。

【0026】

本発明の化合物群は、1または複数の互換異性形で存在することができる。すべての互換異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲に含まれる。例えば2-ヒドロキシピリジニルに対する特許請求の範囲はまた、その互換異性形の α ピリドニルにも及ぶはずである。

【0027】

本発明にはまた、放射線標識した化合物が含まれる。

最終の脱保護化段階に先立って作られることがある本発明の化合物のある種の保護化された誘導体は、それ自体では薬理学的活性を持たないかも知れないが、ある場合には経口的または非経口的に投与され、その後体内で代謝されて薬理学的に活性な本発明の化合物を形成することができることは当業者には理解されるはずである。したがって、このような誘導体は「プロドラッグ」として記述することができる。さらに本発明のある種の化合物は、本発明の別の化合物のプロドラッグとして働くことがある。本発明の化合物のすべての保護化された誘導体およびプロドラッグが本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物に適したプロドラッグの例は、Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, p.499-538、Topics in Chemistry, Chapter 31, p.306-316、およびH. Bundgaard, Elsevier著、「Design of Prodrugs」1985, Chapter 1中に記載されている（これら文献中の開示は参照により本明細書に援用される）。

10

【0028】

さらに、例えば「Design of Prodrugs」中でH. Bundgaardにより記述されている（この文献中の開示は参照により本明細書に援用される）ように、適切な官能基が本発明の化合物内に存在する場合、「前分子部分」として当業者に知られているある種の分子部分をそのような官能基上に配置することができることは当業者には理解されるはずである。

20

【0029】

本発明の化合物にとって好ましいプロドラッグにはエステル類、炭酸エステル類、ヘミエステル類、リン酸エステル類、ニトロエステル類、硫酸エステル類、スルホキシド類、アミド類、カルバミン酸エステル類、アゾ化合物類、ホスファミド類、グリコシド類、エーテル類、アセタール類、およびケタール類がある。

【0030】

本発明の化合物群は、様々な方法の周知のやり方で調製することができる。次の反応体系およびこれ以降で、別段の指定がない限り $R^1 \sim R^{13}$ 、L、U、M、Q、W、Y、およびZは第一の態様で定義したものと同様である。これらのプロセスは本発明の別の態様を形成する。本明細書を通じて一般式はローマ数字I、II、III、IVなどで表す。これら一般式の部分集合はIa、Ib、Icなど、またIVa、IVb、IVcなどと定義される。

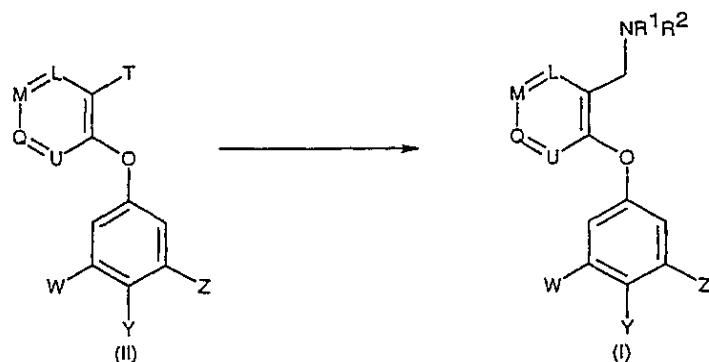
30

【0031】

一般式Iの化合物は、様々な方法により一般式IIの化合物から調製することができる（体系1参照）：

【化2】

スキーム 1



10

i) 一般式Iの化合物は、式 HNR^1R^2 のアミン（またはその塩）と反応させ、続いて適切な溶媒中で水素化物還元剤で還元することによって一般式II（ただしTは $-\text{CHO}$ ）の化合物から調製することができる。 R^1 または R^2 のどちらかが水素である場合、実施例18～33および56～57によって例証されるように好適な溶媒にはエタノールなどのプロトン性溶媒があり、また水素化ホウ素ナトリウムが本明細書中では適切な還元剤である。 R^1 と R^2 のどちらも水素でない場合、テトラヒドロフラン／ジクロロメタンが好適な溶媒系であり、またトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが適切な還元剤である。このような反応においては本明細書中の実施例94～99および101によって例証されるように塩酸塩や酢酸塩などの塩形態の HNR^1R^2 の使用が好ましく、また HNR^1R^2 塩の溶解性を高めるために任意選択でトリエチルアミンなどの補助塩基を酢酸と一緒に加えることができる。

20

【0032】

ii) 一般式Iの化合物は、一般式 HNR^1R^2 のアミンと反応させてアミドを形成し、続いて還元してアミンを形成することによって一般式II（ただしTは $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ であり、 R^{10} =メチルまたはエチルである）の化合物から調製することができる。

30

【0033】

iii) 一般式Iの化合物は、 BH_3 -THFや水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物還元剤を用いて式 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ のその対応するアミンに還元する（実施例1～16によって例証される）ことによって、あるいは適切な金属触媒、例えばラネーニッケルで水素化する（実施例17参照）ことによって一般式II（ただしTはシアノである）の化合物から調製することができる。

【0034】

iv) 一般式Iの化合物は、例えば BH_3 -THFや水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物還元剤で還元してアミンを形成する（実施例38および48～54によって例証される）ことによって一般式II（ただしTは $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1\text{R}^2$ である）の化合物から調製することができる。

40

【0035】

別法では、特定の NR^1R^2 基を有する一般式Iの化合物を、別の NR^1R^2 基を有する一般式Iの他の化合物に転化することができる。例えば、

【0036】

i) アルデヒドおよび水素化物還元剤と反応させることによって一般式I（ただし R^1 または R^2 のどちらかが水素である）の化合物を一般式I（ただし R^1 と R^2 のどちらも水素でない）の化合物に転化することが可能である。好適なアルデヒドにはホルムアルデヒドがあり、好適な還元剤には水素化トリ（アセトキシ）ホウ素ナトリウムがあり、また実施例59～93により、および実施例58で述べる方法により例証されるようにこの反応は好ましくは反応を妨げないジクロロメタンなどの溶媒中で室温またはそれ以下で行われる。

50

【0037】

ii) 適切な溶媒中でホルミル化剤、例えばギ酸ペンタフルオロフェニルと反応させ、次いで続いて不活性溶媒中、好ましくは高温で BH_3 -THFや水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物還元剤で中間Nホルミル化合物を還元することによって、一般式I（ただし R^1 または R^2 が水素である）の化合物を一般式I（ただし R^1 または R^2 がメチルである）の化合物に転化することが可能である。好適なホルミル化剤にはギ酸ペンタフルオロフェニル（ギ酸、ペンタフルオロフェニル、およびジシクロヘキシルカルボジイミドから形成される）があり、またホルミル化用の好適な溶媒にはジクロロメタンがある。本明細書中の実施例34～47および55により例証されるように好適な還元剤にはボラン-テトラヒドロフラン錯体があり、また還元用の好適な不活性溶媒にはテトラヒドロフランがある。

10

【0038】

一般式Iの化合物（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{R}^4)-$ である）は様々な方法によって対応するハロ化合物から調製することができる。すなわち、

【0039】

i) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{CN})-$ である）の化合物は、高温において高沸点溶媒中でPd(0)または(II)触媒の存在下で対応するハロ化合物をシアニド塩と反応させることによって調製することができる。好適なPd触媒にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムがあり、好適なシアニド塩には $\text{Zn}(\text{CN})_2$ があり、また反応に悪影響を及ぼさない好適な高沸点溶媒にはジメチルホルムアミドがある。

20

【0040】

ii) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R})-$ ）の化合物は、高温において塩基の存在下、アルコール溶媒（ROH、ただしRは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）中で高圧でPd(0)または(II)触媒を用いて対応するハロ化合物を一酸化炭素と反応させることによって調製することができる。例えばこの反応は約100～200psi（約69～138MPa）の領域の圧力で行うことができ、一方本明細書中の実施例107で例証されるように好適なPd触媒には塩化ジクロロ[1-1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-パラジウム(II)-ジクロロメタンアダクトがあり、好適な塩基にはトリエチルアミンがあり、好適なアルコール溶媒にはメタノールがある。

【0041】

別法では、一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{R}^4)-$ ）の化合物は、様々な方法によって式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{R}^4)-$ ）の対応する化合物から調製することができる。

30

i) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NH}_2)-$ ）の化合物は、室温またはそれ以上のプロトン性溶媒中で還元剤で処理することによって式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NO}_2)-$ ）の対応する化合物から調製することができる。好適な還元剤には鉄粉／塩化カルシウムがあり、好適なプロトン性溶媒には水性エタノールまたは酢酸がある。

【0042】

ii) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NHSO}_2\text{R}^9)-$ ）の化合物は、室温またはそれ以下の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で塩基の存在下でスルホニル化剤と反応させることによって式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NH}_2)-$ ）の対応する化合物から調製することができる。好適なスルホニル化剤には塩化メタンスルホニルがあり、好適な塩基にはトリエチルアミンがあり、また好適な不活性溶媒にはジクロロメタンがある。

40

【0043】

iii) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9)-$ ）の化合物は、適切な不活性溶媒中でアルキル化剤および塩基で処理することによって式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{NHSO}_2\text{R}^9)-$ ）の対応する化合物から調製することができる。好適なアルキル化剤の例にはヨウ化メチルがあり、好適な塩基には炭酸カリウムがあり、また好適な不活性溶媒にはアセトニトリルがある。

【0044】

iv) 一般式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)-$ ）の化合物は、塩基性、酸化的、または酸性条件下で加水分解することによって式I（ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{CN})-$ ）の対応する化合物から調製することができる。塩基性加水分解は、好ましくは高温でt-ブタノールなどのブ

50

ロトン性溶媒中で水酸化カリウムなどの水酸化物塩を用いて行われる。

【0045】

v) 一般式I (ただしMまたはQは $-C(CH_2OH)-$) の化合物は、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物還元剤で処理することによって式I (ただしMまたはQは $-C(CO_2R^{10})-$) の対応する化合物から調製することができる。

【0046】

vi) 一般式I (ただしMまたはQは $-C(CO_2H)-$) の化合物は、水および適切な共溶媒の存在下で適切な水酸化物塩で処理することによって式I (ただしMまたはQは $-C(CO_2R^9)-$) の対応する化合物から調製することができる。本明細書中の実施例108の方法により例証されるように、好適な水酸化物塩には水酸化リチウムがあり、また好適な共溶媒にはメタノール 10

【0047】

vii) 一般式I (ただしMまたはQは $-C(CONR^6R^7)-$) の化合物は、反応に悪影響を及ぼさない適切な不活性溶媒中でカップリング剤、塩基、およびアミン HNR^6R^7 で処理することによって式I (ただしMまたはQは $-C(CO_2H)-$) の対応する化合物から調製することができる。本明細書中の実施例108により例証されるように、好適なカップリング剤には1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下での塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドがあり、好適な塩基にはN, N-ジイソプロピルエチルアミンがあり、また好適な溶媒にはジクロロメタンがある。

【0048】

viii) 一般式I (ただしMまたはQは $-C(CO_2H)-$) の化合物は、反応に悪影響を及ぼさない適切な溶媒中で適切な酸化剤で処理することによって式I (ただしMまたはQは $-C(Me)-$) の対応する化合物から調製することができる。

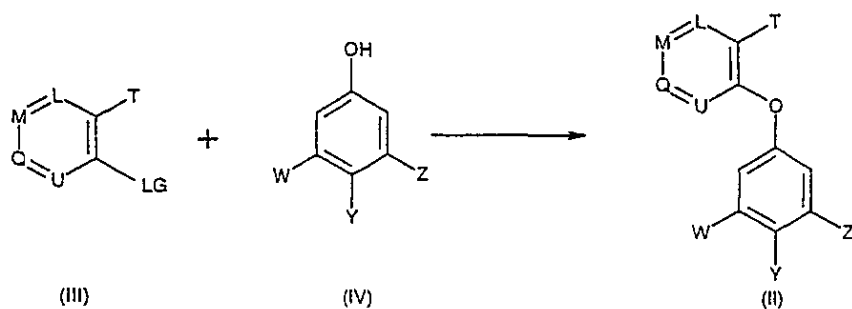
【0049】

そしてまた式IIの化合物は、一般式IIIの化合物と一般式IVの化合物のカップリングにより調製することができる (体系2参照)。式IIIでLGはハロゲン (F、Cl、Br、またはI) などの適切な脱離基またはトリフルオロメタンスルホン酸またはメタンスルホン酸などのスルホン酸エステルである (好ましくはLGはFまたはClである)。このようなカップリング反応は、高温および不活性雰囲気中など適切な反応条件下においてジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で炭酸カリウムと反応させるなど、当業界で周知の方法により達成す 30

【0050】

【化3】

スキーム2



40

【0051】

別法では、一般式II (ただしTは $-CONR^1R^2$) の化合物は、反応に悪影響を及ぼさない適切な不活性溶媒中でカップリング剤およびアミン HNR^1R^2 で処理することによって式II (ただ 50

しTは $-\text{CO}_2\text{H}$)の対応する化合物から調製することができる。本明細書中の調製例64により例証されるように、好適なカップリング剤にはカルボニルジイミダゾールがあり、好適なアミンにはメチルアミンがあり、また好適な溶媒にはテトラヒドロフランがある。式II(ただしTは $-\text{CO}_2\text{H}$)の化合物はそれ自体、水および適切な共溶媒の存在下で適切な温度において適切な水酸化物塩で処理することによって式II(ただしTは $-\text{CN}$)の化合物から形成することができる。本明細書中の調製例64により例証されるように、好適な水酸化物塩には水酸化ナトリウムがあり、また好適な共溶媒にはエタノールがある。

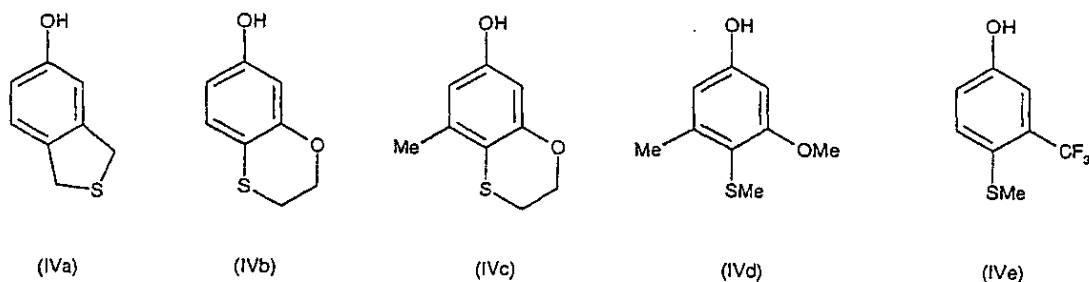
【0052】

式IVの多くの化合物は、よく知られていて市販の供給源から入手できるか、または周知の技術を用いて市販の材料から得られる(以下の実施例参照)。しかしながら式IVのいくつかの化合物は新奇なものである。別の態様によれば本発明は、一般式IVの次の化合物を提供する。

10

【0053】

【化4】



20

【0054】

式IIIの化合物は、よく知られていて市販の供給源から入手できるか、または周知の技術を用いて市販の材料から得られる(下記の実施例参照)。特に式III(ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{R}^4)-$)の化合物は、式Iの化合物を調製するために上記で述べた方法と類似のやり方で対応するハロ化合物から調製することができる。別法では、式III(ただしMまたはQは $-\text{C}(\text{R}^4)-$)の化合物は、式Iの化合物を調製するために上記で述べた方法と類似のやり方で、式IIIの対応する化合物から調製することができる。

30

【0055】

当業者ならば、妥当なケースにおいては R^4 の導入/同化をTの $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ への転化に先立って行うことができることを理解するはずである。

さらに当業者ならば、エーテルカップリング(体系2参照)を基Tの基 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ への転化後に行うこともできることを理解するはずである。

【0056】

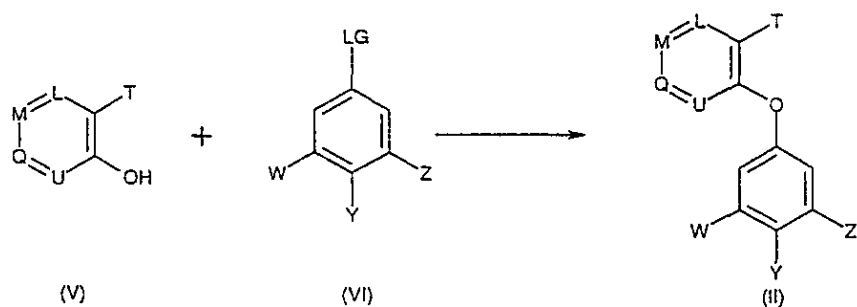
当業者ならば、ジアリールエーテルを幾つかの合成方法を用いて調製することができることも理解するはずである。これら方法の概説については、参照により本明細書中に組み込まれるJ. S. Sawyerの記述、Tetrahedron, 56 (2000) 5045-5065を参照されたい。具体的には一般式IIの化合物は、化合物VおよびVIから調製することができる。上式でLGは、ハロゲン(F、Cl、Br、またはI)などの適切な脱離基、あるいはトリフルオロメタンスルホン酸またはメタンスルホン酸などのスルホン酸エステルである(好ましくはLGはFまたはClである)(体系3参照)。適切な反応条件は、任意選択で適切な金属触媒の存在下における体系2に示したカップリング反応に対して上記で述べたものと同様である。

40

【0057】

【化5】

スキーム3



10

【0058】

式VおよびVIの化合物は、よく知られていて市販の供給源から入手できるか、または周知の技術を用いて市販の材料から得られる（下記の実施例参照）。

【0059】

敏感な官能基は保護化され、式Iの化合物の合成の間に脱保護化されることが必要なこともあるということは当業者には明らかなはずである。これは、例えばT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts著「Protective Groups in Organic Synthesis」3rd edition, John Wiley and Sons Inc., 1999に記載されている従来の方法により達成することができる。

20

【0060】

本発明の化合物は、これらがヒトを含む哺乳類において薬理的活性を有する故に有用である。より具体的にはこれらはモノアミン輸送体機能の調節に関わる疾病の治療または予防に有用である。名を挙げることができる病の状態には、高血圧症、抑鬱症（例えば癌患者の抑鬱症、パーキンソン病患者の抑鬱症、心筋梗塞後の抑鬱症、副症候群症状の抑鬱症、不妊症女性の抑鬱症、小児の抑鬱症、重症の抑鬱症、単一挿話性抑鬱症、再発性抑鬱症、児童虐待誘発性の抑鬱症、分娩後の抑鬱症、および老人性不機嫌症候群）、汎発性不安症、恐怖症（例えば広場恐怖症、社会恐怖、単純恐怖）、外傷後ストレス症候群、回避性人格障害、早漏、摂食障害（例えば神経性食欲不振および神経性大食症）、肥満症、薬物依存（例えばアルコール、コカイン、ヘロイン、フェノバルビタール、ニコチン、およびベンゾジアゼピン嗜癖）、群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、恐慌性障害、記憶障害（例えば痴呆、健忘症、および年齢に関する認識の衰え（ARCD））、パーキンソン病（例えばパーキンソン病における痴呆、神経遮断薬により誘発される振せん麻痺、および晩期の線毛運動不全）、内分泌障害（例えば過プロラクチン血症）、血管痙攣（特に大脳血管系における）、小脳性運動失調、消化管の障害（運動性および分泌の変化を伴う）、精神分裂症の陰性症状、月経前徴候、線維筋痛症候群、ストレス性失禁、トゥレット症候群、脱毛癖、盗癖、男性インポテンス、注意欠陥多動障害（ADHD）、慢性発作性片頭痛、頭痛（脈管障害と関連した）、情緒不安定、病的な泣き叫び、睡眠障害（脱力発作）、およびショックがある。

30

40

【0061】

格別対象となる疾病には、抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、および早漏（特に）を含む性機能障害がある。早漏は、性交の相手への陰茎挿入の前、同時、または直後の永続的または再発性の射精として定義することができる。また個体が望む前に起こる射精として定義することもできる（Merck Research Laboratories刊行の「The Merck Manual」16th edition, p1576, 1992参照）。

【0062】

したがって別の態様によれば本発明は、

i) 第一の態様で定義した式(I)の化合物、その薬物として使用するための医薬的に許容

50

できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形、

【0063】

ii) 第一の態様で定義した式 (I) の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形を、モノアミン輸送体機能の調節に関わる疾病、例えば高血圧症、抑鬱症、汎発性不安症、恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避性人格障害、早漏、摂食障害、肥満症、薬物依存、群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、恐慌性障害、記憶障害、パーキンソン病、内分泌障害、血管痙攣、小脳性運動失調、消化管の障害、精神分裂症の陰性症状、月経前徴候、線維筋痛症候群、ストレス性失禁、トゥーレット症候群、脱毛癖、盗癖、男性インポテンス、注意欠陥多動障害 (ADHD)、慢性発作性片頭痛、頭痛 (脈管障害と関連した)、情緒不安定、病的な泣き叫び、睡眠障害 (脱力発作)、およびショックの治療または予防用の薬物の調製に使用すること、

【0064】

iii) 第一の態様で定義した式 (I) の化合物、薬物として使用するためのその医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形を、モノアミン輸送体機能の調節に関わる疾病、すなわち抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、または性機能障害の治療または予防用の薬物の調製に使用すること、

【0065】

iv) 第一の態様で定義した式 (I) の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形を、早漏の治療または予防用の薬物の製造に使用すること、またこれらの治療または予防が必要な患者にこの化合物を投与することを含む早漏の治療または予防の方法を提供すること、

【0066】

v) 第一の態様で定義した式 (I) の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形の治療上有効な量をこのような治療または予防が必要な患者に投与することを含む、抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、または早漏を含む性機能障害の治療または予防の方法、

【0067】

vi) 第一の態様で定義した式 (I) の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形の有効量を、射精待ち時間を増すことを望む男性に投与することを含む、射精待ち時間を増す方法、および

【0068】

vii) モノアミン輸送体機能の調節に関わる疾病、例えば抑鬱症、注意欠陥多動障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、物質濫用障害、または早漏を含む性機能障害の治療または予防用の第一の態様で定義した式 (I) の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、または結晶多形、を提供する。

【0069】

本明細書中の治療に関するすべての引例には治癒、軽減、および予防の治療が含まれることを理解すべきである。

【0070】

本発明の化合物は、単独または組合せ療法の一部として投与することができる。活性な作用物質の組合せを投与する場合、それらを同時に、別々に、または逐次投与することができる。具体的には本発明の化合物は、PEの治療用に下記の化合物と組み合わせることができる。すなわち

α遮断薬 (例えばフェントラミン、ドクサザシム、タンスロシン、テラザシン、プラザシン、および国際公開第9830560号の実施例19) ;

アポモルフィン (医薬品としてのアポモルフィンの使用に関する教示は米国特許第A-5945117号に見出すことができる) ;

ドーパミンD2作動薬 (例えばプレミプリクサル (Pharmacia Upjohn社の化合物番号PNU95666)) ;

10

20

30

40

50

【0071】

メラノコルチン受容体作動薬（例えばメラノタンII）；

PGE1受容体作動薬（例えばアルプロスタジル）；

モノアミン輸送体阻害剤、特にノルアドレナリン再吸収阻害剤（NRI）（例えばレボキセチン）、他のセロトニン再吸収阻害剤（SRI）（例えばパロキセチン）、またはドーパミン再吸収阻害剤（DRI）；

5-HT_{1A}拮抗薬（例えばロバルゾタン）；

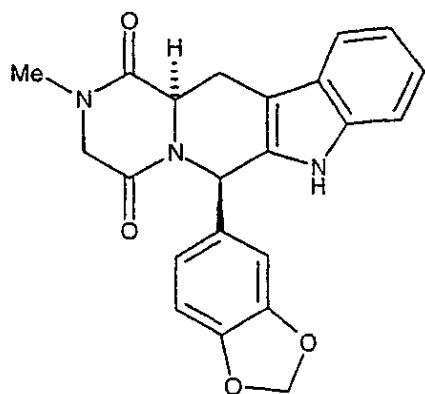
【0072】

PDE2（例えばエリトロ-9-(2-ヒドロキシル-3-ノニル)-アデニンおよび欧州特許公開第0771799号の実施例100（参照により本明細書に組み込まれる）、また特にPDE5阻害剤（例えばシルデナフィル、1-{{[3-(3, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5, 1-f]-アズ-トラジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル}-4-エチルピペラジン、すなわちバルデナフィル／Bayer BA 38-9456またはIC351（下記の構造、Icos Lilly参照））などのPDE阻害剤。

10

【0073】

【化6】



IC351 (Icos Lilly)

20

30

【0074】

ヒトに使用する場合、本発明の化合物を単独で投与することもできるが、ヒトの療法では一般に投与の意図する経路や標準的な製薬上の実務に関して選択される適切な賦形剤、希釈剤、または担体と混合して投与することになる。したがって本発明は、本明細書中に開示する式（I）の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和化合物、もしくは結晶多形、および医薬的に許容できる希釈剤または担体を含む組成物を提供する。

【0075】

例えば本発明の化合物は、即時型、遅効型、緩和型、徐放型、二元型、または制御型の放出、あるいは脈動性の送達の実用分野用の、香味または着色剤を含有することもある錠剤、カプセル（ソフトゲルカプセルを含む）、小卵様、エリキシル剤、溶液、または懸濁剤の形態で、経口、頬側、舌下から投与することができる。本発明の化合物はまた、陰茎海綿体洞内の注射を通して投与することもできる。本発明の化合物はまた、急速分散または急速溶解性の剤形を介して投与することもできる。

40

【0076】

このような錠剤は、微晶質セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、グリシン、デンプン（好ましくは、とうもろこし、ポテト、またはタピオカのデンプン）などの賦形剤；デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカメロースナトリウム、ある種の錯ケイ酸エステルなどの錠剤分解物質；ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロー

50

ス（HPC）、スクロース、ゼラチン、アラビアゴムなどの造粒結合剤を含有することができる。これに加えてステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルクなどの滑沢剤を含むこともできる。

【0077】

同様のタイプの固体組成物もまた、ゼラチンカプセルの充填剤として使用することができる。この点に関して好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、ある種のセルロース、乳糖、または高分子量ポリエチレングリコールがある。水性懸濁剤および／またはエリキシル剤の場合、本発明の化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩は、様々な甘味もしくは香味剤、着色物質、または染料と、乳化剤および／または懸濁剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンと、またそれらの混合物と混ぜ合わせることができる。 10

【0078】

緩和型の放出および脈動性の放出用の剤形は、即時放出用の剤形について列挙したものなどの賦形剤を放出速度調節剤として働く追加の賦形剤と共に含有することができ、これらは機構本体の上にコーティングされ、および／またはその中に含まれる。放出速度調節剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサントガム、カルボマー、アンモニアメタクリレートコポリマー、硬化ひまし油、カルナウバ蠟、パラフィンワックス、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、およびそれらの混合物があるが、これらのみに限定されるわけではない。緩和型の放出および脈動性の放出用の剤形は、放出速度調節用賦形剤の1つまたは組合せを含有することができる。放出速度調節用賦形剤は、剤形内すなわち基質内、および／または剤形上すなわち表面もしくは剤皮上に存在することができる。 20

【0079】

急速分散性または急速溶解性の投薬調合物（FDDF）は次の成分、すなわちアスパルテーム、アセスルファムカリウム、クエン酸、クロスカメロースナトリウム、クロスポビドン、ジアスコルビン酸、アクリル酸エチル、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミント香味料、ポリエチレングリコール、燻蒸シリカ、二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ソルビトール、キシリトールを含有することができる。本明細書中でFDDFを記述するために用いられる用語、分散性または溶解性は、使用される医薬物質の溶解度に左右される。すなわちその医薬物質が不溶性の場合、急速分散性の剤形が調製される可能性があり、またその医薬物質が可溶性の場合、急速溶解性の剤形が調製される可能性がある。 30

【0080】

本発明の化合物はまた非経口的に、例えば静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、または皮下に投与することができ、あるいは注入技術により投与することもできる。このような非経口投与の場合、それらは他の物質、例えば血液と等浸透圧の溶液にするのに十分な塩またはグルコースを含有する滅菌水溶液の形態で最もよく用いられる。必要ならば水溶液を適切に緩衝（好ましくはpH 3～9に）するべきである。滅菌条件下での好適な非経口用調合物の調製は、当業者によく知られている標準的な製薬技術により容易に達成することができる。 40

【0081】

下記の用量レベルまたは本明細書中の他の用量レベルは、体重の範囲が約65～70kgの平均的なヒトの被験者の場合である。当業者ならば小児や老人など、体重がこの範囲外にある被験者に必要な用量レベルは容易に決めることができるはずである。

ヒトの患者に対する経口および非経口投与の場合、本発明の化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和化合物の1日当たりの用量レベルは、通常10～500mg（一度にまたは分割投与で）であるはずである。 50

【0082】

したがって、例えば本発明の化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和化合物の錠剤またはカプセルは、一度につき1回または2回以上投与する場合、活性化合物5mg～250mgを適宜含有することができる。とにかく医師は任意の個々の患者に最も適するはずの実際の用量を決めることになり、それはその特定の患者の年齢、体重、および応答により変わることになる。上記の用量は平均的なケースの例である。もちろん、これより多いまたは少ない用量範囲が効果のある個々の事例が存在することもあり、このようなものも本発明の範囲内にある。当業者はまた、ある状態（PEを含めて）の治療においては本発明の化合物を「必要に応じて」（すなわち必要または希望に応じて）1回の投与量として摂取することができることを理解するはずである。

10

【実施例】

【0083】

錠剤の調合物

錠剤一杯分の重量は50mg～1000mgの範囲である可能性があるが、一般に錠剤調合物は本発明による化合物（またはその塩）を典型的には約0.01mg～500mg含有することができる。10mgの錠剤に対する調合物の例を示す。

【0084】

<u>成分</u>	<u>% (w/w)</u>
化合物の遊離酸、遊離塩基、または塩	10.000*
ラクトース	64.125
デンプン	21.375
クロスカメロースナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.500

20

【0085】

*この量は一般に薬物の活性度に応じて調整される

【0086】

本発明の化合物はまた鼻孔内または吸入によっても投与することもでき、便利には適切な高圧ガス、例えばジクロロジフルオロメタン；トリクロロフルオロメタン；ジクロロテトラフルオロエタン；1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A（商標））または1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA（商標））などのヒドロフルオロアルカン；二酸化炭素；または他の適切な気体を用いた与圧容器、ポンプ、スプレー容器、またはネブライザーから乾燥粉末吸入剤またはエロゾルスプレー剤を施与する形で送達される。与圧エロゾルの場合、計量した量を送達するように弁を設けることにより用量単位を決めることができる。与圧された容器、ポンプ、またはスプレー容器は、例えば溶媒としてエタノールと高圧ガスの混合物を用いた活性化合物の溶液または懸濁液を含有することができる、そのうえ潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルビタンを含有することもできる。吸入器または吹き入れ器に用いるカプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチンから作られる）は、本発明の化合物およびラクトースやデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含有するように調合することができる。

30

40

【0087】

エロゾルまたは乾燥散剤の調合物は、好ましくは計量された各用量または「吸入量」が患者に送達するための本発明の化合物を1～50mg含有するように準備される。エロゾルの場合、毎日の全用量は1～50mgの範囲にあることになり、これは一度の用量で、より普通にはその1日を通して分割した用量で投与することができる。

【0088】

本発明の化合物はまたアトマイザーを介する送達用に調合することもできる。アトマイザー用の調合物は、可溶化剤、乳化剤、または沈殿防止剤としての次の成分、すなわち水、

50

エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール類、塩化ナトリウム、フッ化炭化水素類、ポリエチレングリコールエーテル類、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸を含有することができる。

【0089】

別法では本発明の化合物は、坐剤または腔坐剤の形態で投与することができ、あるいはゲル、ヒドロゲル、ローション剤、水剤、クリーム剤、軟膏剤、または散布剤の形態で局所に塗布することもできる。本発明の化合物はまた、例えば皮膚用絆創膏の使用により皮膚または経皮的に投与することもできる。これらはまた眼、肺、もしくは直腸の経路により投与することもできる。

【0090】

眼に使用するにはこの化合物は、等浸透圧のpHに調整した滅菌塩類液に溶かした微粉懸濁液として、または好ましくは等浸透圧のpHに調整した滅菌塩類液に溶かした溶液として、任意選択で塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を加えて調合することができる。別法ではこれらをペトロラタムなどの軟膏剤に調合することができる。

10

【0091】

皮膚に局所的に塗布する場合には本発明の化合物を、例えば鉱油、液体ペトロラタム、ホワイトペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化用ワックス、および水のうちの1または複数の混合物中に懸濁または溶解させた活性な化合物を含有する適切な軟膏剤として調合することができる。別法ではこれらを、例えば鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステル類、ワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水のうちの1または複数の混合物中に懸濁または溶解させた適切なローション剤またはクリーム剤として調合することができる。

20

【0092】

本発明の化合物はまた、シクロデキストリンと組み合わせて用いることができる。シクロデキストリンは薬物分子と包接および非包接錯体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン錯体の形成は、薬物分子の溶解度、溶解速度、生物学的利用能、および/または安定性を改変することができる。薬物-シクロデキストリン錯体は一般に大部分の剤形および投与経路に役立つ。薬物と直接錯体形成させることに代わるものとしてシクロデキストリンを補助添加剤として、例えば担体、希釈剤、または可溶化剤として用いることができる。 α -、 β -、および γ -シクロデキストリンが最も普通に用いられ、その好適な例は国際公開第A-91/11172号、第A-94/02518号、および第A-98/55148号に記載されている。

30

【0093】

ヒトの患者に対する経口または非経口投与の場合、本発明の化合物の毎日の用量レベルは0.01~30mg/kg（一度または分割投与で）、好ましくは0.01~5mg/kgの範囲であるはずである。したがって錠剤は、一度につき1回または2回以上の投与に対して化合物1mg~0.4gを適宜含有することができる。とにかく医師は任意の個々の患者に最も適するはずの実際の用量を決めることになり、それはその特定の患者の年齢、体重、および応答により変わることになる。上記の用量はもちろん単に平均的なケースの例であり、これより多いまたは少ない用量範囲が効果のある事例が存在することもあり、このようなものも本発明の範囲内にある。

40

【0094】

獣医学的用途の場合、本発明の化合物またはその獣医学的に許容できる塩またはその獣医学的に許容できる溶媒和化合物もしくはプロドラッグを通常の獣医学的なやり方に従って適切な許容できる調合物として投与し、獣医はある特定の動物にとって最も妥当であるはずの投与の処方計画および経路を決めることになる。

【0095】

したがって別の態様によれば本発明は、第一の態様で定義した式(I)の化合物またはその医薬として許容できる塩、および医薬として許容できる添加剤、希釈剤、または担体を

50

含有する医薬用調合物を提供する。

本発明を下記の非限定的実施例により例示し、その中では次の略語および定義を用いる。

【0096】

アルバセル（登録商標）	濾過剤
Boc	tert-ブトキシカルボニル
セライト（登録商標）	濾過剤
CDI	カルボニルジイミダゾール
△	熱
DCCI	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
Ex	実施例

10

【0097】

ES ⁺	エレクトロスプレーイオン化ポジティブスキャン
ES ⁻	エレクトロスプレーイオン化ネガティブスキャン
h	時間

【0098】

HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
m/z	マススペクトルピーク
min	分
MS	マススペクトル
NMR	核磁気共鳴
Prec	前駆体
Prep	調製例
THF	テトラヒドロフラン
TS ⁺	熱スプレーイオン化ポジティブスキャン
WSCDI	水溶性カルボジイミド（塩酸1-[3-ジメチルアミノプロピル]-3-エチルカルボジイミド）

20

【0099】

¹H核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、すべての場合において提案の構造と一致した。固有化学シフト（δ）は主要ピークの呼称の通常の略記号、例えばsは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線、brは広幅線を用いたテトラメチルシランからダウンフィールドへの100万部当たりの部数で与えられる。次の略記号は一般の溶剤に関して用いられ、CDCl₃は重水素クロロホルム、DMSOはジメチルスルホキシドである。略記号psiは平方インチ当たりのポンド数を意味し、またLRMSは低分解能質量分析計を意味する。薄層クロマトグラフィ（TLC）を用いた場合、それはシリカゲル60 F₂₅₄プレートをを用いたシリカゲルTLCを意味し、R_fはTLCプレート上の化合物による移動距離を溶媒前部による移動距離で除したものである。融点はパーキンエルマーDSC7を用いて加熱速度20℃／分で測定した。

30

40

【0100】

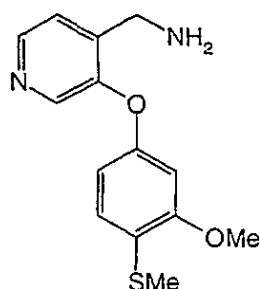
示された場合、化合物はそれらの塩酸塩としての特徴である。塩酸塩形成の一般的な手順は実施例48中で与えられる。この手順は他の溶媒、例えばジエチルエーテルまたはDCMで行うこともできる。

【0101】

実施例 1

{3-[3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}メチルアミン：

【化7】



10

調製例57で得られた生成物（1.56g、5.73mmol）をTHF中に溶解し、ボラン-THF錯体（THF中1M）で処理した。得られた黄色の溶液を還流の状態ですらに4時間加熱した。室温まで冷却した後、6M塩酸（17mL）を慎重に加えることにより反応物を失活させ、次いで混合物を還流の状態ですらに4時間加熱した。反応混合物を蒸発させて大部分のTHFを除去し、得られた黄色の溶液をEt₂O（2 X 10mL）で洗浄した。水性フラクションをNaOHのペレットを用いてpH12に塩基性化し、Et₂OAc（3 X 20mL）、次いでDCM（3 X 20mL）で抽出した。一緒にした有機層を乾燥（MgSO₄）し、ピンク色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH / 880NH₃（95 : 5 : 0.5））で精製してばら色の油（646 mg、42%）として標題の化合物を得た。

20

【0102】

【化8】

δ_H (CDCl₃, 400

MHz) 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.48 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, d).

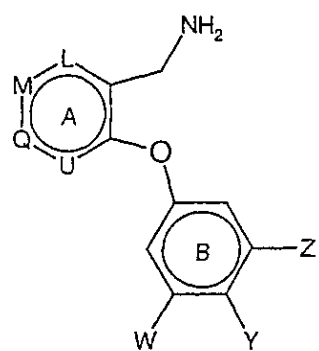
30

【0103】

実施例2～16

次の式Icの化合物、すなわち一般式IのR¹およびR²が水素である化合物を、ここに示したニトリル中間体から出発して実施例1と類似のやり方で調製した。

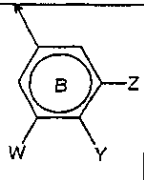
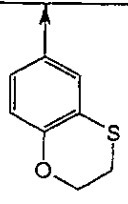
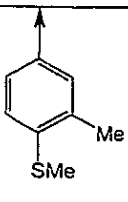
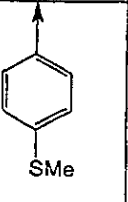
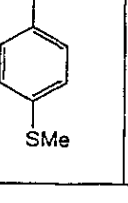
【化9】



(Ic)

【 0 1 0 4 】

【 表 1 】

実施例	前駆体	L	M	Q	U		データ
2	Prep. 52	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.28 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.29 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.57 (1H, m), 4.33 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.06 (2H, m), 1.54 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
3	Prep. 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 8.73 (3H, brs), 8.50 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.02 (2H, m), 4.17 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.26 (3H, s); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
4	Prep. 49	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.26 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.14 (2H, d), 6.78 (2H, d), 3.78 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.46 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 247 (MH ⁺)
5	Prep. 50	-N-	-C(H)-	-C(H)-	CH		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 8.34 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.14 (2H, m), 6.91 (2H, d), 4.05 (2H, s), 2.47 (3H, s), 1.83 (2H, s); MS m/z (TS ⁺) 247 (MH ⁺)

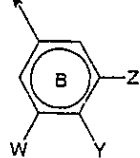
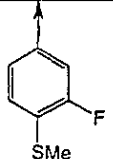
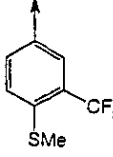
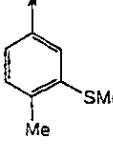
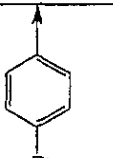
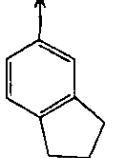
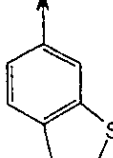
10

20

30

【 0 1 0 5 】

【 表 2 】

実施例	前駆体	L	M	Q	U		データ
6	Prep. 51	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		調製物7からフェノールとの50:50混合物として以下のステップで遊離塩基として粗で使用した; δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.40 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.17-7.27 (1H, m), 6.64-6.69 (2H, m), 3.87 (2H, s), 2.40 (3H, s)
7	Prep. 54	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.86 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.41 (1H, d)
8	Prep. 55	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.55 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
9	Prep. 53	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.20 (3H, t), 2.60 (2H, q), 3.88 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.34 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.32 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 229 (MH ⁺)
10	Prep. 56	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.10 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.87 (4H, m), 3.95 (2H, s), 6.75 (1H, dd), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.38 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.33 (1H, d)
11	58	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.23 (2H, t), 3.37 (2H, t), 3.88 (2H, s), 6.58 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.37 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.36 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 259 (MH ⁺)

10

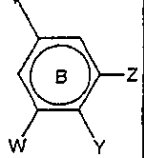
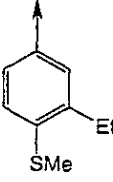
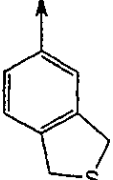
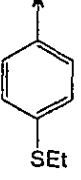
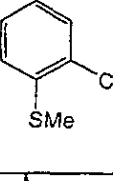
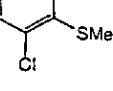
20

30

40

【0106】

【表3】

実施例	前駆体	L	M	Q	U		データ
12	59	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.23 (3H, t), 2.46 (3H, s), 2.76 (2H, q), 3.93 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
13	60	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 3.95 (2H, s), 4.23 (4H, m), 6.85 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 259 (MH ⁺)
14	61	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.33 (3H, t), 2.93 (2H, q), 3.93 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.42 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
15	62	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.83 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 281 (MH ⁺)
16	63	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.40 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.79 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, d)

10

20

30

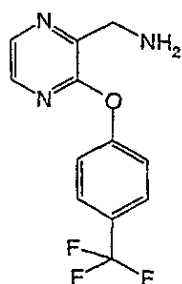
40

【0107】

実施例 17

{3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-ピラジニル}メチルアミン:

【化10】



10

調製例48で得られた生成物（500mg、1.9mmol）を水／酢酸／ピリジンの混合液（1：1：2、15mL）中に溶解し、次亜リン酸ナトリウム（1.0g、11.4mmol）を加え、その混合物を氷AcOHの添加によってpH約4に調整した。ラネーニッケル触媒（水に溶かした50%スラリー、200mg）を加え、混合物を50℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、触媒を濾過により除去し、濾液のpHを炭酸ナトリウムおよび水の添加によってpH10～11に調整した。次いで混合物をDCMで3回抽出し、一緒にした有機層を水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、蒸発させた。得られた油をフラッシュクロマトグラフィで2回精製（最初SiO₂；DCM / MeOH（95：5）、その後SiO₂；EtOAc / ペンタン／メタノール（80：20：2））してクリーム状固形物（110mg、22%）として標題の化合物を得た。

20

【0108】

【化11】

δ (CDCl₃, 400 MHz) 8.26 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.19 (2H, s); MS *m/z* (TS⁺) 270 (MH⁺).

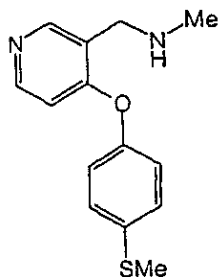
30

【0109】

実施例 18

N-メチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)アミン：

【化12】



40

調製例25で得られた生成物（3.73g、15mmol）を、エタノールに溶かした8M MeNH₂溶液（19mL）中に溶解し、その混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム（1.7g、45mmol）を一部分ずつ30分かけて加え、得られた混合物を15時間攪拌した。次いで混合物を乾燥状態まで蒸発させ、水（10mL）で希釈し、泡立ちが止むまで2M HClを慎重に加

50

えることにより失活させた。5分間放置した後、混合物を2M水酸化ナトリウム溶液の添加により塩基性化し、EtOAc (2 X 25mL) で抽出し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; DCM / メタノール / 880NH₃ (93 : 7 : 1)) により精製した後、油として標題の化合物が得られ、またその塩酸塩はEtOAc (200mL) 中に溶解し、ジエチルエーテルに溶かした1M HCl (35mL) で処理することにより形成した。生成物を濾過により収集し、真空下で乾燥した (3.40g、68%)。ビスHCl塩：

【0110】

【化13】

δ_H (CD₃OD, 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.73 (1H, d), 9.03 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 261 (MH⁺).

10

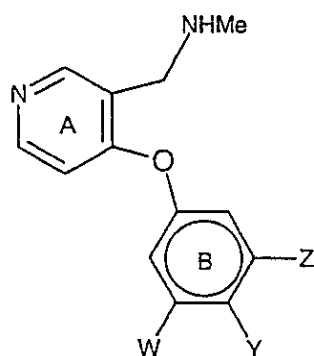
【0111】

実施例19～33

次の式Idの化合物、すなわち一般式IのR¹がメチルであり、R²が水素であり、Mが-N-であり、Q、U、およびLが-C(H)-である化合物を、ここに示したアルデヒド前駆体から実施例18と類似の方法で調製した。

20

【化14】

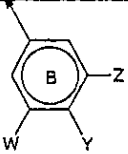
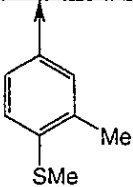
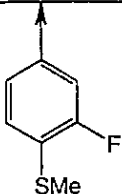
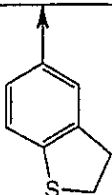
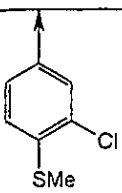


(Id)

30

【0112】

【表4】

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
19	Prep. 22		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.91 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.23 (3H, m), 7.42 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.01 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
20	Prep. 23		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.50 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.20 (2H, t), 7.27 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.69 (1H, d), 8.95 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 279 (MH ⁺)
21	Prep. 21		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.86 (3H, s), 3.37 (2H, t), 3.43 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.08 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.88 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 272 (M ⁺)
22	Prep. 27		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.59 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.48 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 295, 297 (MH ⁺)

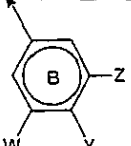
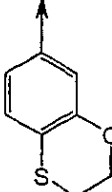
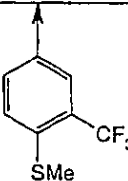
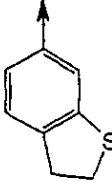
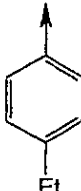
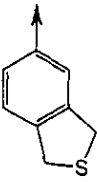
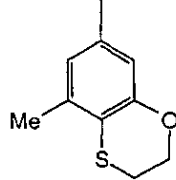
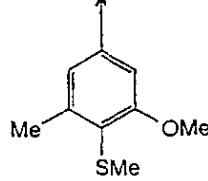
10

20

【 0 1 1 3 】

【 表 5 】

30

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
23	Prep. 24		遊離塩基 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, m), 6.55-6.65 (3H, m), 7.03 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
24	Prep. 26		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.59 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.25 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.70 (2H, m), 8.70 (1H, d), 8.98 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 329 (MH ⁺)
25	Prep. 32		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.64 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.34 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.98 (1H, s), 9.60 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
26	Prep. 29		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.22 (3H, t), 2.45 (3H, s), 2.64 (2H, q), 3.86 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.20 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.44 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
27	Prep. 30		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (3H, s), 4.31 (4H, s), 4.59 (2H, s), 7.22-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
28	Prep. 31		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.21 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.24 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.91 (1H, s); MS m/z 303 (MH ⁺)
29	Prep. 18		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.70 (1H, m), 8.96 (1H, m); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)

10

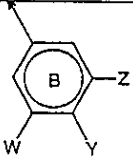
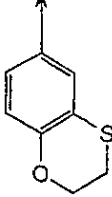
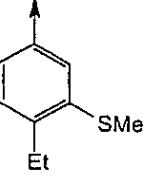
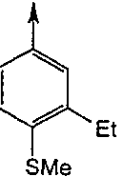
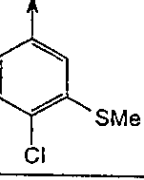
20

30

40

【 0 1 1 4 】

【 表 6 】

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
30	Prep. 33		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.38 (2H, m), 6.56 (1H, d), 6.65 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.80 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.42 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
31	Prep. 35		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.48 (3H, s), 2.76 (2H, q), 2.90 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.37 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
32	Prep. 36		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, q), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.00-7.07 (3H, m), 7.46 (1H, d), 8.74 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
33	Prep. 37		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.52 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.15 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.04 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 295 (MH ⁺)

10

20

30

40

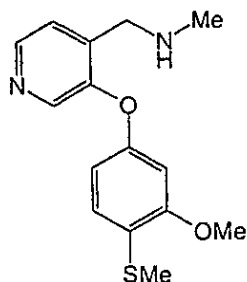
50

【 0 1 1 5 】

実施例 3 4

{3-[3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-4-ピリジニル}-N-メチルメタンアミン :

【 化 1 5 】



ペンタフルオロフェノール (852mg、4.64mmol) をジエチルエーテル (15mL) 中に溶解し、その溶液を0℃に冷却した。ギ酸 (209μL、5.56mmol)、続いてDCCI (956mg、4.64mmol) を加え、この混合物を10分間攪拌した。白色の懸濁液を濾過し、濾液を0℃に冷却し、DCM (10mL) とトリエチルアミン (323μL、2.32mmol) に溶かした実施例1で得られた

生成物 (640mg、2.32mmol) の溶液で処理した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残留分を水 (10mL) / 880NH₃ (1mL) で塩基性化し、DCM (4 X15mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、油状固形残渣 (844mg、約100%) になるまで蒸発させた。

【0116】

【化16】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.98 (1H, brs), 6.50 (1H, dd), 6.59 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.38 (1H, d).

10

【0117】

この材料をさらに精製することなく還元の段階に直接持ち込んだ。この粗ホルムアミドを THF (10mL) 中に溶解し、ボラン-THF錯体 (THFに溶かした1M、7mL、7mmol) で処理した。得られた淡黄色の溶液を窒素中において還流の状態ですべて3.5時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を6M HCl (7mL) の慎重な添加により失活させ、続いてこの混合物を加熱して3時間還流させた。蒸発によって大部分のTHFを除去し、得られた水溶液をジエチルエーテル (2 X10mL) で洗浄し、次いで880NH₃の添加により塩基性化した。DCM (4 X10mL) による抽出、続いて一緒にした有機抽出物の乾燥 (MgSO₄) および蒸発により透明な油を得た。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; DCM / MeOH / 880NH₃ (95 : 5 : 0.5)) で精製して無色の油として所期の化合物を得た。この材料の一部 (300mg) をDCM (5mL) 中に溶解し、ジエチルエーテルに溶かした1M HCl (5mL) で処理し、得られた混合物を2回DCMから乾燥状態に蒸発させた。得られた黄色の油をDCM (5mL) 中に溶解し、滴下によるジエチルエーテルで処理して沈殿を生じさせた。溶媒を減圧下で除去し、得られた淡黄色の固体を真空下で乾燥した (345mg)。ビスHCl塩：

20

【0118】

【化17】

30

δ_H

(CD₃OD, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 291 (MH⁺).

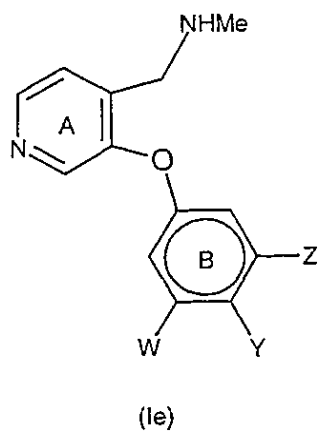
【0119】

40

実施例35～47

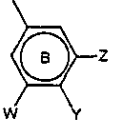
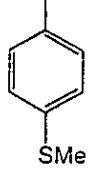
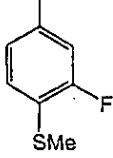
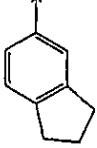
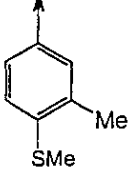
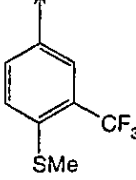
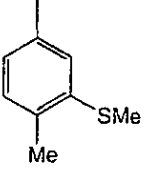
次の式Ieの化合物、すなわち一般式IのR¹がメチルであり、R²が水素であり、Qが-N-であり、U、M、およびLが-C(H)-である化合物を、ここに示した第一アミンから実施例34と類似の方法で調製した。

【化18】



【 0 1 2 0 】

【 表 7 】

実施例	前駆体 アミン		データ
35	Ex 4		Bis HCl 塩: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.48 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.40 (2H, d), 8.00 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.58 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
36	Ex 6		Bis HCl 塩: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.46 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.47 (1H, t), 8.06 (1H, brd), 8.39 (1H, s), 8.61 (1H, brd); MS m/z (TS ⁺) 279 (MH ⁺)
37	Ex 10		Bis HCl 塩: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.15 (2H, quin), 2.90 (3H, s), 2.90-2.99 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.37 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 255 (MH ⁺)
38	Ex 3		Bis HCl 塩: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.25 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.61 (3H, m), 4.26 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.63 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
39	Ex 7		Bis HCl 塩: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.59 (3H, s), 2.66 (3H, m), 4.31 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.56 (1H, m), 9.64 (1H, brs); HRMS m/z 329.0919
40	Ex 8		Bis HCl 塩: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.99 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)

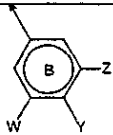
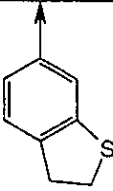
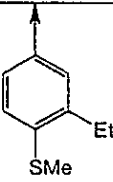
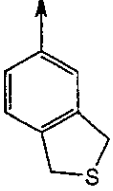
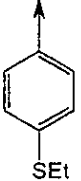
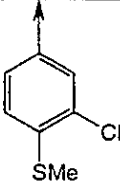
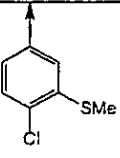
10

20

30

【 0 1 2 1 】

【 表 8 】

実施例	前駆体 アミン		データ
41	Ex 9		Bis HCl 塩 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.17 (3H, t), 2.59 (2H, q), 2.78 (3H, s), 4.42 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.92 (1H, s), 8.29 (1H, br), 8.39 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
42	Ex 11		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.44 (2H, t), 4.60 (2H, s), 6.93 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, br), 8.33 (1H, br), 8.65 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
43	Ex 12		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.53 (3H, s), 2.79 (2H, q), 2.94 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
44	Ex 13		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.93 (3H, s), 4.28 (4H, s), 4.63 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.47 (1H, d), 8.14 (1H, br), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
45	Ex 14		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.36 (3H, t), 2.93 (3H, s), 3.01 (2H, q), 4.65 (2H, s), 7.30 (2H, d), 7.52 (2H, d), 8.19 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.67 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
46	Ex 15		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.50 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.30 (1H, br), 7.42 (2H, m), 8.16 (1H, br), 8.37 (1H, br), 8.64 (1H, br); C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ OS·2HCl·0.5H ₂ O について計算された元素分析 : C, 44.64, H, 4.82, N, 7.44. 実測 : C, 44.89, H, 4.71, N, 7.29
47	Ex 16		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.05 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.50 (1H, br), 8.17 (1H, br), 8.36 (1H, br), 8.64 (1H, br); MS m/z (ES ⁺) 295 (MH ⁺)

10

20

30

40

【0122】

別法では、実施例38のアミンを調製例64のアミンから次のように調製することもできる。すなわち、窒素中で室温においてBH₃-THF (THFに溶かした1M溶液、400mL、0.4モル) を、THF (200mL) に溶かした調製例64 (28.3g、0.098モル) の溶液に10分間かけて加えた。この混合物を還流の状態で4時間加熱し、次いで室温まで冷却させてからMeOH (500mL) の慎重な添加により失活させた。30分間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、残渣をMeOH (100mL) 中に取り込み、6M HCl (700mL) で慎重に処理した。この混合物を還流の状態で45分

50

間加熱し、次いで室温まで冷却し、冷却しながら12M NaOH (300mL) を加えることにより適当に中和した。この混合物をNa₂HPO₄でpH 6にし、EtOAc (800mL) と共に振とうして3層を得た。下側の水性の層を12M NaOHでpH10に塩基性化し、EtOAc (2 X 600mL) で抽出した。中間層を2M NaOH (200mL) とEtOAc (500mL) の間で分配し、下側および中間の層から得た有機抽出物を一緒にして乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させて標題の化合物 (18g、67%) を黄色の油として得た。これをイソプロピルアルコール (400mL) 中に取り込み、攪拌しながらイソプロピルアルコール (300mL) に溶かしたL-酒石酸 (9.5g、63mmol) の溶液を1滴ずつ加えた。得られた懸濁液をしばらく加熱したのち固形物がすべて溶解するまで還流させ、次いで室温まで冷却するに任せた。得られた沈殿を濾過し、真空中で乾燥し、EtOHから再結晶 (200mLから2回) させて実施例38の一酒石酸塩 (20.24g) を結晶性の固体として得た。

10

【0123】

【化19】

 δ_H (CD₃OD, 400 MHz)

2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.36 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 275 (MH⁺)

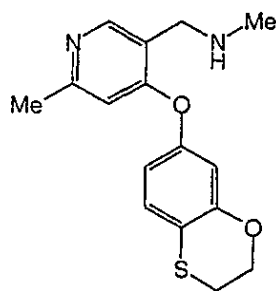
20

【0124】

実施例48

N-{[4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン-7-イルオキシ)-6-メチル-3-ピリジニル]メチル}-N-メチルアミン:

【化20】



30

調製例40で得られた生成物 (1.23g、3.89mmol) をボラン-THF錯体 (THFに溶かした1M) (10mL、10mmol) で処理し、この混合物を還流の状態では2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物をメタノール (10mL) の添加により失活させた。得られた溶液を黄色の油になるまで蒸発させたのち6M塩酸 (10mL) で処理し、還流の状態では1時間加熱した。室温まで冷却した後、この溶液を過剰の固体K₂CO₃上に慎重に注ぎ、得られた混合物をDCM (2 X 30mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥 (MgSO₄) し、透明な油になるまで蒸発させた。この油をフラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; DCM / MeOH / 880NH₃ (93 : 7 : 1)) により精製して透明な油として生成物を得た。これをEtOAc (30mL) 中に溶解し、ジエチルエーテルに溶かした1M HCl (10mL、10mmol) で処理して二塩酸塩を形成させ、これを濾過によって回収し、過剰のジエチルエーテルで洗浄した (1.026g、67%)。ビスHCl塩:

40

50

【 0 1 2 5 】

【 化 2 1 】

δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.61 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.81 (2H, brs), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.79 (1H, s); MS m/z (ES^+) 303 (MH^+).

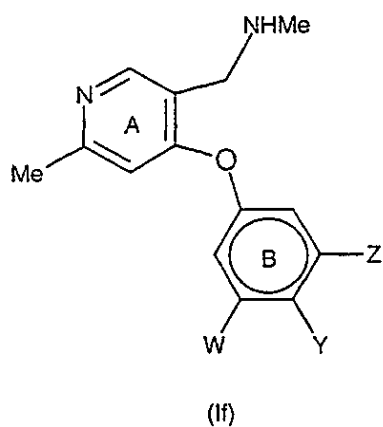
10

【 0 1 2 6 】

実施例 4 9 ~ 5 2

次の式 If の化合物、すなわち一般式 I の R^1 がメチルであり、 R^2 が水素であり、Q が $-\text{C}(\text{Me})-$ であり、M が $-\text{N}-$ であり、L および U が $-\text{C}(\text{H})-$ である化合物を、ここに示した前駆体アミドから実施例 48 と類似の方法で調製した。

【 化 2 2 】

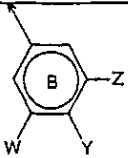
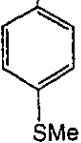
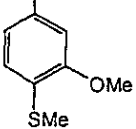
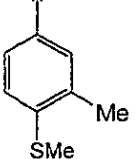
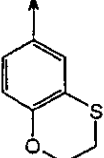


20

30

【 0 1 2 7 】

【 表 9 】

実施例	前駆体 アミド		データ
49	Prep 41		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.54 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.81 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
50	Prep 42		Bis HCl 塩 : δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.22 (3H, brm), 7.16 (2H, m); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)
51	Prep 44		Bis HCl 塩 : 2.26 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.35 (1H, m), 8.87 (1H, s), 9.63 (2H, brs); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
52	Prep 43		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.53 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.18 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.35 (2H, m), 6.95 (3H, m), 7.16 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.61 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)

10

20

30

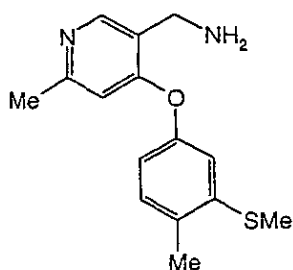
40

【 0 1 2 8 】

実施例 5 3

{6-メチル-4-[4-メチル-3-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メタンアミン:

【化 2 3】



標題の化合物を実施例48の方法により調製例45のアミドから調製した。

【化 2 4】

δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.23 (1H, d), 8.29 (1H, s).

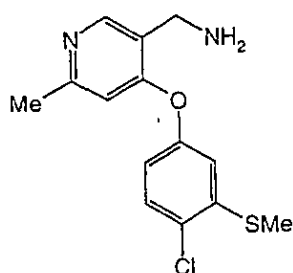
【 0 1 2 9 】

実施例 5 4

10

{6-メチル-4-[4-クロロ-3-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メタンアミン:

【化 2 5】



20

標題の化合物を実施例48の方法により調製例46のアミドから調製した。

【化 2 6】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.36 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 295 (MH⁺).

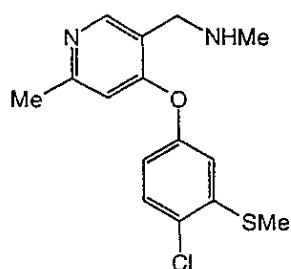
30

【 0 1 3 0 】

実施例 5 5

{4-[4-クロロ-3-(メチルスルファニル)フェノキシ]-6-メチル-3-ピリジニル}-N-メチルメタンアミン:

【化 2 7】



10

標題の化合物を実施例34の方法により実施例54の第一アミンから調製した。

【化28】

δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.10 (2H, br), 7.34 (1H, br), 7.54 (1H, br), 8.82 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 309 (MH⁺).

20

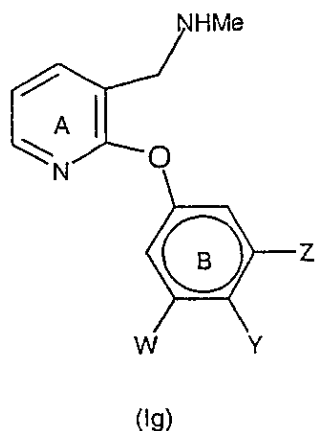
【0131】

実施例56～57

次の式Igの化合物、すなわち一般式IのR¹がメチルであり、R²が水素であり、Uが-N-であり、L、M、およびQが-C(H)-である化合物を、ここに示したアルデヒド前駆体から実施例18と類似の方法で調製した。

【化29】

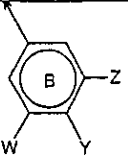
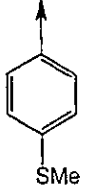
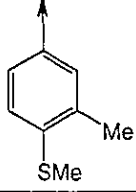
30



40

【0132】

【表10】

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
56	Prep 38		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.03 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.98 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
57	Prep 39		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.33 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.98 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)

10

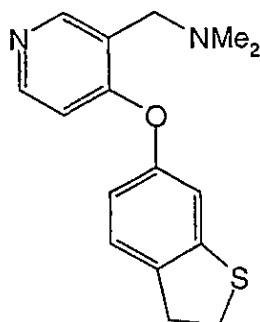
【0133】

20

実施例 58

N-{[4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-6-イルオキシ)-3-ピリジニル]メチル}-N, N-ジメチルアミン:

【化30】



30

実施例25の二塩酸塩 (354mg、1.02mmol) をDCM (10mL) 中に溶解し、ホルムアルデヒド (37%水溶液、83μL、1.02mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (435mg、2.05mmol) を加え、攪拌を30分間維持した。反応物を2M HClの添加により失活させ、次いで10% K₂CO₃水溶液で塩基性化した。得られた混合物をEtOAc (3 X 50mL) で抽出し、一緒にした有機フラクションをMgSO₄により乾燥し、濾過し、体積が50mLになるまで蒸発させた。攪拌しながらエーテルを含むHClを加えて二塩酸塩を形成し、攪拌を室温で1時間続けた。次いでこの混合物を乾燥状態まで蒸発させ、ゴム状の残渣をジエチルエーテル中で30分間攪拌した。得られた灰色がかった白色の固体を濾過により回収した (220mg、60%)。ビスHCl塩:

40

【化31】

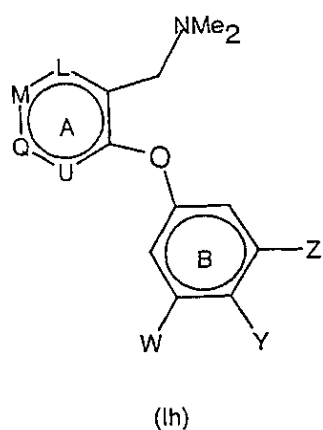
δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 3.06 (6H, s), 3.35 (2H, m), 3.47 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.11 (1H, s); MS m/z (TS^+) 287 (MH^+).

【0134】

実施例59～93

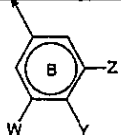
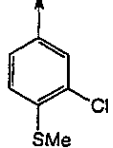
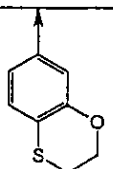
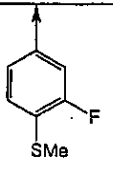
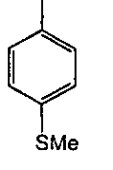
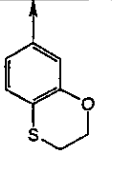
次の式Ihの化合物、すなわち一般式Iの R^1 および R^2 がメチルである化合物を、ここに示した適切な第二または第一アミンから実施例58と類似の方法を用いて調製した。出発原料として第一アミンを用いる場合、3当量のホルムアルデヒドおよび4当量の水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いた。

【化32】



【0135】

【表11】

実施 例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
59	Ex 22	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.27 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.55 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 309, 311 (MH ⁺)
60	Ex 48	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.61 (3H, s), 2.98 (6H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.81 (2H, s+d), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.85 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 317 (MH ⁺)
61	Ex 20	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.48 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.21 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 293 (MH ⁺)
62	Ex 49	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.57 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.02 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.93 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
63	Ex 23	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ - DMSO, 400 MHz) 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.83 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.21 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, s)

10

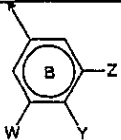
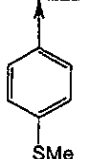
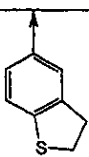
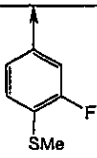
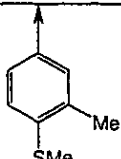
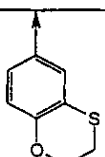
20

30

40

【 0 1 3 6 】

【 表 1 2 】

実施例	前駆体アミン	L	M	Q	U		データ
64	Ex 4	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.23 (2H, d), 7.40 (2H, d), 8.17 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
65	Ex 21	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 3.04 (6H, s), 3.37 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.38 (1H, d), 8.74 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 287 (MH ⁺)
66	Ex 6	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 2.97 (6H, s), 4.59 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.56 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 293 (MH ⁺)
67	Ex 3	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.26 (3H, s), 2.52 (3H, obs), 2.80 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 288 (MH ⁺)
68	Ex 52	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 2.77 (6H, s), 3.18 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.18 (1H, d), 8.96 (1H, s), 11.28 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 317 (MH ⁺)

10

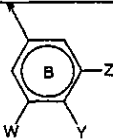
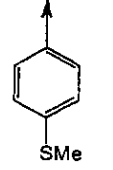
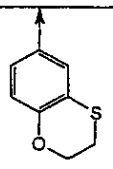
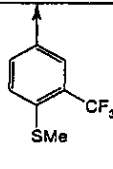
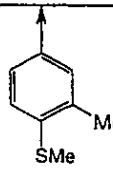
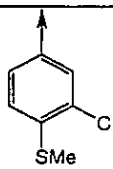
20

30

40

【 0 1 3 7 】

【 表 1 3 】

実施例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
69	Ex 5	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, m), 8.41 (1H, m); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
70	Ex 2	CH	CH	N	CH		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.73 (6H, s), 3.15 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.40 (2H, d), 6.83 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.91 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.43 (1H, d), 11.07 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
71	Ex 24	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 3.01 (6H, s), 4.69 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.70 (2H, m), 8.72 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 343 (MH ⁺)
72	Ex 51	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.26 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80 (6H, s), 4.47 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.33 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.20 (1H, bs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
73	Ex 7	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 2.82 (6H, s), 4.46 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.56 (1H, d), 11.10 (1H, brs); HRMS m/z 343.1099 (MH ⁺)

10

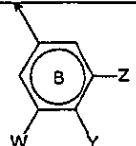
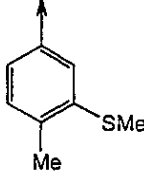
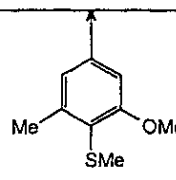
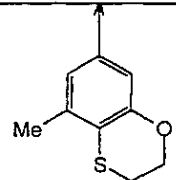
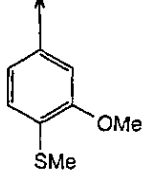
20

30

40

【 0 1 3 8 】

【 表 1 4 】

実施例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
74	Ex 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.80 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
75	Ex 29	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.03 (6H, s), 3.87 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.72 (1H, d), 9.09 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 319 (MH ⁺)
76	Ex 28	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.23 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.19 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.25 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.97 (1H, s); MS m/z 317 (MH ⁺)
77	Ex 34	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 3.02 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.59 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)

10

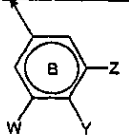
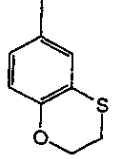
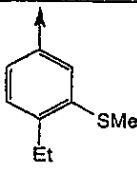
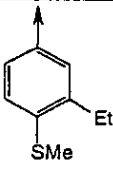
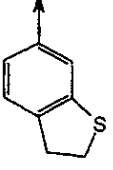
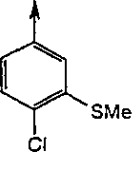
20

30

40

【 0 1 3 9 】

【 表 1 5 】

実施例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
78	Ex 30	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (D ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.79 (6H, s), 3.16 (2H, m), 4.33 (2H, m), 4.49 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.18 (1H, d), 8.66 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z 303 (MH ⁺)
79	Ex 31	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.49 (3H, s), 2.77 (2H, q), 3.06 (6H, s), 4.73 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.29 (2H, m), 7.38 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.09 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
80	Ex 32	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, q), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 8.75 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 303 (MH ⁺)
81	Ex 27	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 3.09 (6H, s), 4.33 (4H, s), 4.75 (2H, s), 7.25 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.13 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 287 (MH ⁺)
82	Ex 33	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.48 (3H, s), 3.03 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 309 (MH ⁺)

10

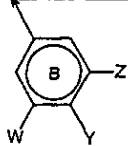
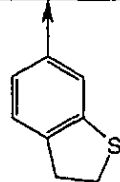
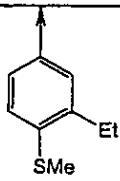
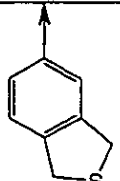
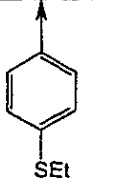
20

30

40

【 0 1 4 0 】

【 表 1 6 】

実施例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
83	Ex 42	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 3.05 (6H, s), 3.32 (2H, t), 3.45 (2H, t), 4.75 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.35 (1H, br), 8.65 (1H, br); MS m/z (ES ⁺) 287 (MH ⁺)
84	Ex 43	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.53 (3H, s), 2.79 (2H, q), 3.08 (6H, s), 4.80 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
85	Ex 44	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 3.04 (6H, s), 4.29 (4H, s), 4.71 (2H, s), 7.18 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.44 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 287 (MH ⁺)
86	Ex 45	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.96 (2H, q), 3.01 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.23 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.13 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)

10

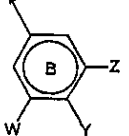
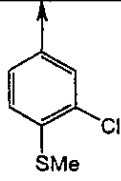
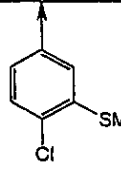
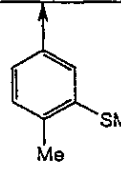
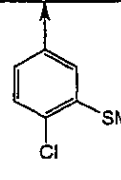
20

30

40

【 0 1 4 1 】

【 表 1 7 】

実施例	前駆体アミン	L	M	Q	U		データ
87	Ex 46	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.50 (3H, s), 3.01 (6H, s), 4.72 (2H, s), 7.30 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.39 (1H, br), 8.63 (1H, br); C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ OS·2HCl について計算された 元素分析 :C, 45.27, H, 5.27, N, 7.04. 実測 :C, 45.54, H, 5.36, N, 6.67
88	Ex 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 2.99 (6H, s), 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, dd), 7.19 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.54 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 309 (MH ⁺)
89	Ex 53	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.04 (6H, s), 4.66 (2H, s), 7.01 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.94 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 373 (M+2HCl-H ⁺)
90	Ex 55	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.02 (6H, s), 4.61 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.88 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 323 (MH ⁺)

10

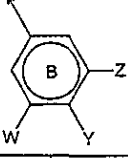
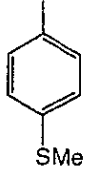
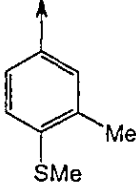
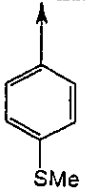
20

30

40

【 0 1 4 2 】

【 表 1 8 】

実施例	前駆体 アミン	L	M	Q	U		データ
91	Ex 56	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.49 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.50 (2H, s), 7.15 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.36 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.19 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
92	Ex 57	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.50 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
93	Ex 102	-C(H)-	-N ⁺ (-O ⁻)-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.52 (3H, s), 3.05 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.77 (1H, d), 9.20 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 291 (MH ⁺)

10

20

30

40

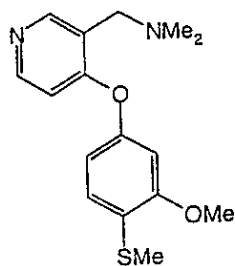
50

【 0 1 4 3 】

実施例 9 4

N-({4-[3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-N, N-ジメチルアミン :

【 化 3 3 】



調製例28で得られた生成物（527mg、1.91mmol）をCH₂Cl₂（10mL）中に溶解し、トリエチルアミン（0.4mL、2.87mmol）、酢酸（164μL、2.87mmol）、および塩酸ジメチルアミン（234mg、2.87mmol）で処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌したのち水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（608mg、2.87mmol）を加え、この溶液を18時間攪拌するに任せた。混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液の添加により塩基性化し、DCM（3 X 10mL）で抽出した。一緒にした有機層を乾燥（MgSO₄）し、オレンジ色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH / 880NH₃（95 : 5 : 0.5））により精製して標題の化合物を黄色の油として得た。塩酸塩はDCM中に溶解し、エーテルを含む過剰のHClで処理し、蒸発させることによって形成した。得られた固体をDCMと2回共沸させて所期の標題の化合物の二塩酸塩をクリーム状固形物（56mg、77%）として得た。ビスHCl塩：

10

【化 3 4】

δ_H (CD₃OD, 400

MHz) 2.45 (3H, s), 3.08 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.08 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 305 (MH⁺).

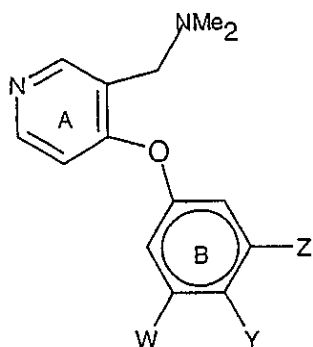
20

【 0 1 4 4 】

実施例 9 5 ~ 9 9

次の式Iiの化合物、すなわち一般式IのL、Q、およびUが-C(H)-であり、Mが-N-であり、R¹およびR²がメチルである化合物を、ここに示した適切なアルデヒドから出発して実施例94で記述した方法により調製した。

【化 3 5】



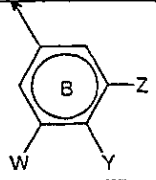
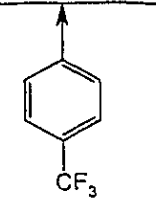
(ii)

30

40

【 0 1 4 5 】

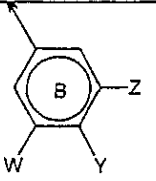
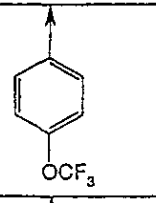
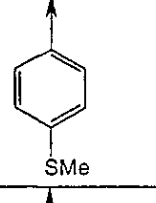
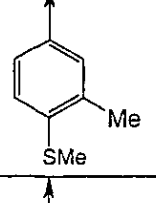
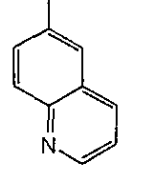
【表 1 9】

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
95	Prep. 19		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.50 (6H, s), 3.06 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.30 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.94 (2H, d), 8.76 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 297 (MH ⁺)

10

【 0 1 4 6 】

【 表 2 0 】

実施例	前駆体 アルデヒド		データ
96	Prep. 20		遊離塩基 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.34 (6H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.26 (2H, d), 8.38 (1H, d), 8.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 313 (MH ⁺)
97	Prep. 25		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.55 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.28 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.77 (1H, d), 9.06 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
98	Prep. 22		Bis HCl 塩 : δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.24 (3H, m), 7.42 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.12 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
99	Prep. 34		遊離塩基 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.37 (6H, s), 3.62 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.38-7.50 (3H, m), 8.08 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 280 (MH ⁺)

20

30

40

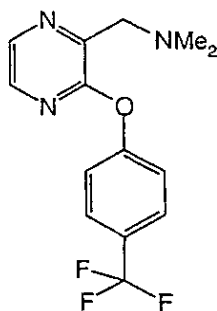
【 0 1 4 7 】

実施例 100

N, N-ジメチル-N-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-ピラジニル}メチル)アミン :

50

【化 3 6】



10

実施例17で得られた生成物（110mg、0.41mモル）をギ酸（96%、0.46mL、12.3mモル）およびホルムアルデヒド（37%水溶液、0.34mL、12.3mモル）中に溶解した。次いでこの混合物を3.75時間80℃に加熱した。冷却した混合物を水10mLで希釈し、固体炭酸ナトリウムをゆっくり加えてpH11に調整し、混合物をEtOAcで3回抽出した。一緒にした有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、ゴムになるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；EtOAc / ペンタン / MeOH（80 : 20 : 2））により精製して標題の化合物が得られ、これをDCM中に溶解し、エーテルを含む過剰のHClで処理することによって塩酸塩に転化した。溶媒を除去した後、淡いクリームブラウン色の固体（40mg、26%）としてこの材料を得た。遊離塩基：

20

【化 3 7】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.40 (6H, s), 3.80 (2H, s), 7.26 (2H, d), 7.68 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 298 (MH⁺).

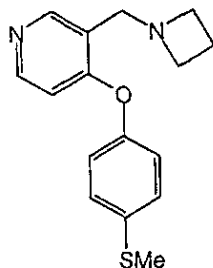
30

【0148】

実施例101

3-(1-アゼチジニルメチル)-4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ピリジン：

【化 3 8】



40

調製例25で得られた生成物（500mg、2.04mモル）をDCM（5mL）中に溶解し、THF（5mL）、トリエチルアミン（0.34mL、2.45mモル）、塩酸アゼチジン（229mg、2.45mモル）、およ

50

び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（648mg、3.06mmol）で処理した。次いで混合物を室温で18時間攪拌した。水酸化ナトリウム1Mを加え、この混合物をEtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥（MgSO₄）し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH / 880NH₃（93：7：1））により精製して標題の化合物が淡黄色の油として得られ、これを放置すると凝固した（275mg、47%）。

【化39】

δ_H

(CDCl₃, 300 MHz) 2.10 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.34 (4H, t), 3.73 (2H, d), 6.57 (1H, d), 7.00 (2H, d), 7.28 (2H, d), 8.28 (1H, d), 8.51 (1H, s); MS *m/z* (TS⁺) 287 (MH⁺).

10

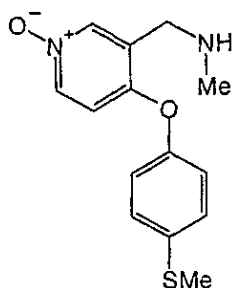
【0149】

実施例102

N-メチル-N-({4-[4-(メチルスルファニル)フェノキシ]-1-オキシド-3-ピリジニル}メチル)アミン：

【化40】

20



30

4-(メチルスルファニル)フェノール（400mg、2.86mmol）を調製例3で得られた生成物（650mg、2.39mmol）およびDMF（5mL）に溶かしたK₂CO₃（500mg、3.58mmol）と混ぜ合わせ、得られた混合物を90℃で23時間加熱した。4-(メチルスルファニル)フェノール（200mg、1.43mmol）およびK₂CO₃（250mg、1.79mmol）の別のバッチを加え、この混合物をさらに3日間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をジエチルエーテル（300mL）と1M LiOH（100mL）の間で分配し、有機層を分離し、水性層をジエチルエーテル（2 X 100mL）で再抽出した。一緒にした有機抽出物を水（5 X 100mL）およびブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH / 880NH₃（95：5：0.5））により精製して所期の生成物が得られ、これをDCM（2 X 300mL）、またジエチルエーテル（3 X 100mL）と共沸させて所期の保護化ジフェニルエーテルを白色固体（510mg、57%）として得た。

40

【0150】

【化41】

δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, brd), 6.59 (1H, d), 6.99 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.13 (1H, s); MS m/z (TS^+) 377 (MH^+).

【0151】

10

上記で得られた保護化ジフェニルエーテル (460mg、1.22mmol) を DCM (150mL) 中に溶解し、この溶液を 0°C に冷却した。HCl ガスをこの溶液中に飽和するまで通気し、次いで反応物を室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を乾燥状態まで蒸発させ、DCM (2 X 200mL)、またジエチルエーテル (2 X 100mL) と共沸させて白色吸湿性の固体 (380mg、90%) を得た。ビス HCl 塩：

【化42】

δ_{H} (CD_3OD , 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.88 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.80 (1H, d), 9.15 (1H, s); MS m/z (TS^+) 277 (MH^+).

20

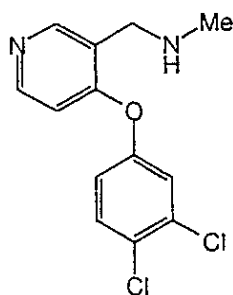
【0152】

実施例 103

塩酸 [4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-3-ピリジニル]-N-メチルメタンアミン：

【化43】

30



40

メチルアミン (メタノールに溶かした 2.0M 溶液 (Aldrich Chemical Co.)、0.75mL、1.5mmol) をエタノール (4.0mL) に溶かし、窒素中において室温で透明になるまで攪拌した。次いでチタン (IV) イソプロポキシド (0.45mL、1.5mmol)、続いてエタノール (6mL) に溶かした調製例 66 で得た生成物 (0.2g、0.75mmol) をシリンジにより加え、次いでこの混合物を夜通し攪拌した。得られた溶液に水素化ホウ素ナトリウム (43mg、1.1mmol) を加え、さらに2時間攪拌を続けた。次いで反応物を 6M HCl (約 5mL) と水 (15mL) で失活させ、 Na_2CO_3 飽和水溶液で pH を 10.0 に調整し、さらに2時間攪拌してから EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水層の追加の抽出物と合わせ、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で油になるまで濃縮した (0.188g)。

【0153】

50

【化 4 4】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.51 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.44 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 8.04 (1H, dd); MS m/z 283, 285 (MH^+).

【0 1 5 4】

10

この油を無水EtOAc中で溶解し、 Et_2O (1.2mL) に溶かした1M HClで処理し、次いで室温で攪拌し、得られた固形物 (0.188g) を濾過し、 Et_2O で洗浄し、真空下で乾燥した。融点198~203°C。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ に対する元素分析は、計算ではC48.85、H4.10、N8.76、測定ではC48.97、H4.02、N8.60であった。

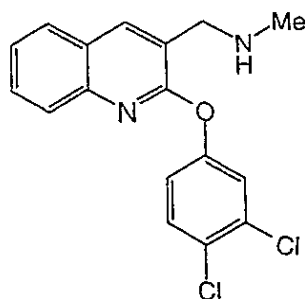
【0 1 5 5】

実施例 1 0 4

[2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-3-キノリニル]-N-メチルメタンアミン:

【化 4 5】

20



30

標題の化合物を調製例67で得られた生成物から実施例103の方法により調製した。HCl塩の融点224~226°C、 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ に対する元素分析は、計算ではC54.57、H4.18、N7.49、測定ではC54.70、H4.29、N7.56であった。

【化 4 6】

δ_{H} (d_6 -DMSO, 400 MHz) 2.66 (3H, t), 4.37 (2H, t), 7.42 (1H, dd), 7.53 (1H, m), 7.67 (2H, m), 7.76 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.55 (1H, s), 9.24 (2H, br); MS m/z 333, 335 (MH^+)

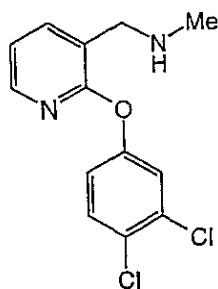
40

【0 1 5 6】

実施例 1 0 5

[2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-3-ピリジニル]-N-メチルメタンアミン:

【化 4 7】



10

標題の化合物を調製例65で得られた生成物から実施例103の方法により調製した。HCl塩の融点198～203℃。C₁₃H₁₂Cl₂N₂O・HClに対する元素分析は、計算ではC48.85、H4.10、N8.76、測定ではC48.97、H4.02、N8.60であった。

【化48】

δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.65 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.87 (1H, s); MS *m/z* 283, 285 (MH⁺)

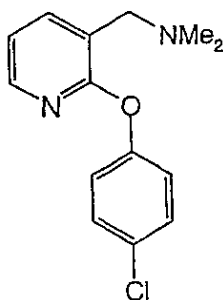
20

【0157】

実施例106

塩酸[2-(4-クロロフェノキシ)-3-ピリジニル]-N,N-ジメチルメタンアミン:

【化49】



30

無水THF (20mL) に溶かした調製例68で得た生成物 (0.43g、1.55mmol) を窒素中において室温で透明になるまで攪拌した。ボラン-THF錯体 (1.0M 溶液 (Aldrich Chemical Co.)、4.8mL、4.82mmol) を加え、混合物を還流状態で18時間加熱した。追加のボラン-THF錯体 (2.4mL) を加え、加熱をさらに8時間続け、次いで混合物を室温まで夜通し冷却するに任せた。体積を二分の一まで濃縮した後、6N HCl 6.0mLを加え、反応物を還流状態で2時間加熱した。25℃まで冷却した後、この溶液を水およびEtOAcで希釈し、Na₂CO₃水溶液で塩基性にした。水性層を追加のEtOAcで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空中で透明な油になるまで濃縮した (0.91g)。勾配系100% CHCl₃～CHCl₃:EtOH (95:5) を用いたシリカゲル (230～400メッシュ) のクロマト

40

50

グラフィによりボランで錯化した遊離塩基0.228gを得た。この油をEt₂O中に溶解し、Et₂Oに溶かした1.0M HCl 1.7mLで処理し、N₂中において室温で2時間攪拌した。得られた粒状の固体を濾過し、新鮮なEt₂Oで洗浄し、白色の固体(0.156g、融点195~197℃)になるまで乾燥した。元素分析は、C₁₄H₁₅ClN₂O・HClに対して計算ではC56.20、H5.39、N9.36、測定ではC56.45、H5.63、N9.38であった。

【化50】

δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.77 (6H, s), 4.37

(2H, br), 7.22 (3H, m), 7.46 (2H, m), 8.09 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 10.48 (1H, br);

MS *m/z* 263, 265 (MH⁺).

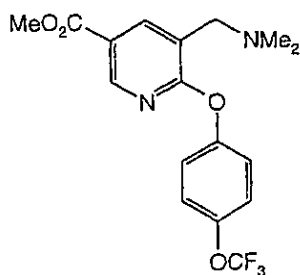
10

【0158】

実施例107

5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチン酸メチル:

【化51】



20

30

【0159】

(i) {5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ピリジニル}-N, N-ジメチルメタンアミンの調製

BH₃-THF (THFに溶かした1M溶液3.9mL、3.9mmol)を、THF (10mL)に溶かした調製例70のブromo化合物 (320mg、0.79mmol)の溶液に加え、混合物を60℃で1時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、濃HClをpHが1になるまで加え、混合物を5分間攪拌した。pHを2M NaOHで10に調整し、混合物をEtOAc (3X)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、蒸発させてゴムを得た。カラムクロマトグラフィ (SiO₂; ペンテン/Et₂O (2:1))により精製して{5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ピリジニル}-N, N-ジメチルメタンアミン (205mg)をホウ素の錯体として得た。上記ホウ素の錯体 (200g)、Et₃N (200μL、1.4mmol)、およびMeOH (15mL)に溶かした塩化ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) -ジクロロメタン付加物 (40mg、0.05mmol)の混合物を200psi (約140MPa) 圧のCO₂中で100℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂; ペンテン/Et₂O (1:2))により精製して{5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ピリジニル}-N, N-ジメチルメタンアミン (118mg)を油として得た。

40

【化52】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.31 (6H, s), 3.55 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.07 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 391, 393 (MH⁺).

【0160】

(ii) 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチン酸メチルの調製 10

{5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-ピリジニル}-N, N-ジメチルメタンアミン (118mg)、Et₃N (200 μ L, 1.4mmol)、および MeOH (12mL) に溶かした塩化ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) -ジクロロメタン付加物 (40mg, 0.05mmol) の混合物を 400~600psi (約 280~420MPa) 圧の CO 中で 120℃ で 5 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂; Et₂O) により精製してエステル生成物 (90mg) を無色のゴムとして得た。

【化53】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.35 (6H, s), 3.60 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.38 (1H, d), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 371 (MH⁺).

20

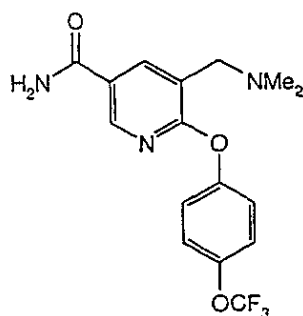
【0161】

実施例 108

5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチンアミド :

【化54】

30



40

(i) 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-ニコチン酸の調製

1M LiOH (1mL, 1mmol) を、MeOH (2mL) に溶かした実施例 107 (80mg, 0.02mmol) の溶液に加え、混合物を 70℃ で 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水に懸濁させ、pH を 2M HCl で 6 に調整した。得られた沈殿を濾過により回収し、乾燥すると粗 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-ニコチン酸 (36mg, 47%) が得られ、これをさらに精製することなく使用した。

【0162】

50

(ii) 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチンアミドの調製

N-N-ジイソプロピルエチルアミン (44 μ L、0.25mモル)、HOBt (20mg、0.15mモル)、およびWSCDI (23mg、0.12mモル)を、 CH_2Cl_2 (2mL)に溶かしたステップ(i)で得た酸 (35mg、0.10mモル)に加え、30分間攪拌した。 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (19mg、0.20mモル)を加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (10mL)と CH_2Cl_2 (10mL)の間で分配し、有機層を乾燥 (MgSO_4)し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; DCM / MeOH / 880NH_3 (93 : 7 : 1))により精製し、次いで Et_2O ですり碎いて所期の生成物 (20mg、57%)を白色固体として得た。

【化55】

10

δ_{H}

(CDCl_3 , 400 MHz) 2.35 (6H, s), 3.62 (2H, s), 5.66 (1H, br), 6.00 (1H, br), 7.18 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.23 (1H, d), 8.50 (1H, d); MS m/z (TS^+) 356 (MH^+).

【0163】

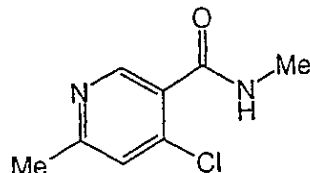
調製例

20

調製例1

4-クロロ-N, 6-ジメチルニコチンアミド:

【化56】



30

6-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-ピリジンカルボン酸 (日本特許第57/126477号およびM. Mittelbachの論文、Synthesis 1988, 479参照) (1.0g、6.56mモル)をDCM (32mL)中に溶解し、DMF (2滴)および塩化オキサリル (2.86mL、32.8mモル)で順次処理した。次いでこの混合物を室温で24時間攪拌すると、時間の経過とともに徐々に紺青色に変わった。溶媒を蒸発させ、残渣をDCM (30mL)中に再溶解した。次いでこの溶液を冷却 (0°C)したメチルアミン水溶液 (40%、10mL)に15分かけて1滴ずつ加えた。攪拌を0°Cで15分、次いで室温で1時間維持した。反応物を水 (25mL)で希釈し、DCM (3 X 25mL)で抽出した。一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO_4)し、褐色の固体になるまで蒸発させると、それはさらに精製することなく使用するのに十分な純粋さであった (1.11g、92%)。

40

【化57】

δ_{H}

(CDCl_3 , 400 MHz) 2.38 (3H, s), 2.80 (3H, d), 7.01 (1H, s), 8.38 (1H, s); MS m/z (TS^+) 185 (MH^+).

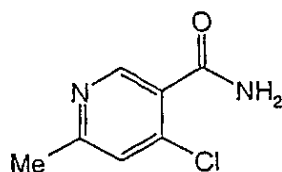
50

【 0 1 6 4 】

調製例2

4-クロロ-6-メチルニコチンアミド：

【化58】



10

最初に形成される酸性塩化物をメチルアミン水溶液の代わりにNH₃水溶液中に注いだことを除いて調製例1の方法により標題の化合物を調製した。処理を進めた後、標題のアミド（68%）を褐色の固体として得た。

【化59】

δ_H

(CDCl₃, 400 MHz) 2.57 (3H, s), 5.96 (1H, br), 6.37 (1H, br), 7.24 (1H, s), 8.92 (1H, s); MS *m/z* (TS⁺) 171, 173 (MH⁺).

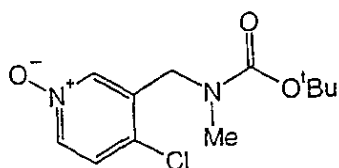
20

【 0 1 6 5 】

調製例3

tert-ブチル(4-クロロ-1-オキシド-3-ピリジニル)メチル(メチル)カルバメート：

【化60】



30

(i) tert-ブチル(4-クロロ-3-ピリジニル)メチル(メチル)カルバメートの調製
4-クロロニコチンアルデヒド (D. Albanese, M. Penso, および M. Zenoni の論文、Synthesis, 1999, 1294~1296 に従って調製した) (1.0g, 5.6mmol) をエタノール (50mL) 中に溶解し、エタノールに溶かしたメチルアミン (8M, 16mmol)、続いてチタンテトラ (イソプロポキシド) (8g, 28mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、-20℃のフリーザー中に一晩保存した。次いで水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を室温に至るまで放置した。1時間後、混合物は固くなり始め、3M塩酸 (200mL) を加えることにより慎重に失活させた。次いで混合物を30分間放置してから3M NaOH溶液でpH 7に中和した。THF (200mL)、続いてトリエチルアミン (2.4mL, 16.8mmol) およびジ炭酸ジ-tert-ブチル (2.0g, 9mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間高速で攪拌した。次いで混合物を2M NaOH (200mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3 X 200mL) で抽出した。一緒にした有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、油状固形物になるまで蒸発させた。この材料をフラッシュクロマトグラフィにより2回 (最初にSiO₂; DCM、その

40

50

あとDCMに溶かした5% MeOH、次にSiO₂；ペンタンに溶かしたEtOAc（20%））精製して所期の化合物を無色の油（1.12g、77%）として得た。

【化 6 1】

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.98 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.29 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.43 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 256, 258 (MH⁺).

10

【0 1 6 6】

(ii) tert-ブチル(4-クロロ-1-オキシド-3-ピリジニル)メチル(メチル)カルバメートの調製

無水フタル酸（566mg、3.82mmol）をアセトニトリル（10 mL）中に溶解し、尿素一過酸化水素錯体（360mg、3.82mmol）で処理し、その懸濁液を15分間攪拌した。ステップ（i）で得たBoc誘導体の一部（890mg、3.48mmol）を加え、この懸濁液を室温で20時間攪拌した。残渣を炭酸カリウム溶液（100mL）とDCM（200mL）の間で分配した。有機層を分離し、水性層をDCM（3 X 50mL）で再抽出した。一緒にした有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH / 880NH₃（90 : 10 : 1））で精製して標題の化合物（680mg、72%）を得た。

20

【化 6 2】

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.91 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.23 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 273 (MH⁺).

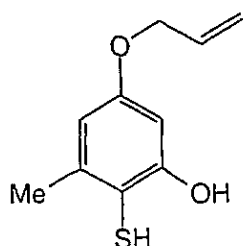
30

【0 1 6 7】

調製例4

5-(アリロキシ)-3-メチル-2-スルファニルフェノール：

【化 6 3】



40

(i) 6-ヒドロキシ-4-メチル-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オンの調製

チオシアン酸アンモニウム（10.71g、141mmol）を、水（100mL）に溶かした水和5-メチルレゾルシノール（5.0g、35mmol）と硫酸銅（II）（17.56g、70mmol）の水溶液に加え、この溶液を18時間攪拌した。ジエチルエーテル（100mL）を加え、混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、ケーキをジエチルエーテル（100mL）で洗浄した。ジエチル

50

エーテル層を分離し、また水性層をジエチルエーテル (100mL) で再抽出した。一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO_4) し、イエローオレンジ色の固体 (5.30g, 83%) になるまで蒸発させた。 ^1H NMRはこの材料が80~90%純粋であることを示し、これをさらに精製することなく受け入れた。

【化64】

δ_{H} (d_6 -DMSO, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.65 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

10

【0168】

(ii) 6-(アリロキシ)-4-メチル-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オンの調製
ステップ (i) で得たチオキソールオン (5.30g, 29mmol) をDMF (30mL) 中に溶解し、炭酸カリウム (4.15g, 30mmol) および臭化アリル (2.5mL, 29mmol) で順次処理した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (100mL) で希釈し、ジエチルエーテル (2 X 59mL) で抽出した。一緒にした抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、赤/褐色の油になるまで蒸発させ、これをフラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 ; ペンタン/ EtOAc (19 : 1~5 : 1)) で精製して所期のアリルエーテル (2.95g, 46%) を得た。

20

【化65】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.27 (3H, s), 4.49 (2H, d), 5.27 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.92-6.04 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.70 (1H, s).

【0169】

(iii) 5-(アリロキシ)-3-メチル-2-スルファニルフェノールの調製
ステップ (ii) で得たアリルエーテル (2.93g, 13.2mmol) をTHF (80mL) 中に溶解し、この溶液を窒素で1時間スパーキングすることにより脱ガスした。2M NaOH溶液 (前以って窒素で1時間スパーキングしたもの) をシリンジにより加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌してから2M HClをpH 2~3になるまで加えて失活させた。この混合物をDCM (100mL) で希釈し、有機層を分離した。水性層をDCM (50mL) で再抽出し、一緒にした有機層を乾燥 (MgSO_4) し、黄色の油になるまで蒸発させた (概算量2.6g)。 ^1H NMRはこの材料が80~90%純粋であることを示し、これをさらに精製することなく受け入れた。

30

【化66】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.42 (1H, s), 4.45 (2H, d), 5.23 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.94-6.03 (1H, m), 6.40 (2H, s); MS m/z (ES^-) 195 (M-H^+).

40

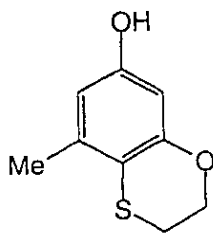
【0170】

調製例5

5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチイン-7-オール:

50

【化 6 7】



10

(i) 7-(アリロキシ)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチンの調製
アセトン (20mL) に溶かした溶液の調製例4で得た生成物 (1.70g、8.66mmol) を、アセトン (67mL) に溶かした1, 2-ジブロモエタン (746 μ L、8.66mmol) と炭酸カリウム (2.39g、17.32mmol) の攪拌された混合物にシリンジポンプにより4時間かけて1滴ずつ加え、攪拌をさらに10時間続けた。溶媒を蒸発させ、残渣を水と EtOAc (各50mL) の間で分配した。有機層を分離し、水性層を EtOAc (50mL) で再抽出した。一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO_4) し、油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 ; ペンタン / EtOAc (9 : 1)) で精製して生成物を褐色の油 (1.40g、73%) として得た。

20

【化 6 8】

 δ_{H}

(CDCl_3 , 400 MHz) 2.16 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.45 (2H, m), 5.23 (1H, d), 5.34 (1H, d), 5.93-6.03 (1H, m), 6.27 (1H, d), 6.39 (1H, d); MS m/z (TS^+) 223 (MH^+).

30

【0 1 7 1】

(ii) 5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン-7-オール調製の調製
ステップ (i) で得たアリルエーテル (1.40g、6.3mmol) を THF (63mL) 中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.19g、31.5mmol)、続いてパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (730mg、0.63mmol) で処理し、この混合物を夜通し 40°C に加熱した。室温に冷却した後、THF を蒸発させ、残渣を 2M NaOH (25mL) とジエチルエーテル (25mL) の間で分配した。水性層を分離し、有機層を 2M NaOH (25mL) で再抽出した。一緒にした水性層を濃塩酸で pH 7~8 に酸性化し、EtOAc (2 X 25mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、所期の標題のフェノールの褐色の油 (10.73g、93%) になるまで蒸発させた。

40

【化 6 9】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.33 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.31 (1H, s); MS m/z (TS^+) 183 (MH^+).

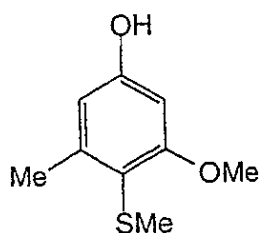
50

【0172】

調製例6

3-メトキシ-5-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノール：

【化70】



10

(i) 5-(アリロキシ)-1-メトキシ-3-メチル-2-(メチルスルファニル)ベンゼンの調製
 調製例4で得られた生成物 (930mg、4.7mmol) をDMF中に溶解し、MeI (740 μ L、11.75mmol)、続いて炭酸カリウム (1.95g、14.1mmol) を加え、この混合物を18時間攪拌した。次いで反応物を水 (100mL) およびエーテル (100mL) で希釈した。有機層を分離し、水性層をエーテル (50mL) で再抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) してから黄色の油 (850mg、81%) になるまで蒸発させ、これをさらに精製することなく受け入れた。

20

【化71】

 δ_{H}

(CDCl_3 , 400 MHz) 2.20 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.48 (1H, d), 5.26 (1H, d), 5.37 (1H, d), 5.94-6.05 (1H, m), 6.32 (1H, d), 6.38 (1H, d).

30

【0173】

(ii) 3-メトキシ-5-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノールの調製
 ステップ(i) で得たアリルエーテル (850mg、3.8mmol) をTHF (38mL) 中に溶解し、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (440mg、0.38mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (719mg、19mmol) で処理した。次いで反応混合物を18時間45°Cに加熱した。室温に冷却した後、大部分のTHFを蒸発させ、残渣を2M NaOH (25mL) とジエチルエーテル (25mL) の間で分配した。水性層を分離し、有機層を2M NaOH (25mL) で再抽出した。一緒にした水性層を濃HClでpH 7~8に中和し、EtOAc (2 X 25mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、標題のフェノールのオレンジ色の油 (530mg、76%) になるまで蒸発させた。

40

【化72】

 δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.20 (3H, s),

2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.26 (1H, s), 6.29 (1H, s); MS m/z (ES^-) 183 ($\text{M}-\text{H}^+$).

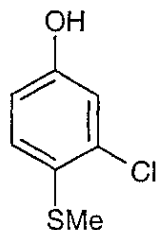
【0174】

調製例7

50

3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノール：

【化 7 3】



10

(i) 2-クロロ-1-(メチルスルファニル)-4-ニトロベンゼンの調製

DMF (150mL) に溶かした4-フルオロ-3-クロロニトロベンゼン (27g、156mmol) の溶液に室温で硫化5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル (100mg)、続いてナトリウムチオメトキシド (NaSMe) (10g、143mmol) を加え、反応物を6時間攪拌した。DMFを真空中で除去し、残渣をエーテル (1L) と水 (1L) の間で分配した。エーテル層を水 (1L) およびブライン (1L) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂; DCM: ペンタン 1 : 5を3 : 7まで極性を増大させる) で精製して標題の化合物 (15.22g、49%) を黄色の固体として得た。

20

【化 7 4】

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.53 (3H, s), 7.20 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

【0 1 7 5】

(ii) 3-クロロ-4-(メチルスルファニル)アニリンの調製

酢酸 (300mL) に溶かしたステップ (i) で得た化合物 (14.08g、69mmol) および水 (60mL) の混合物にFe粉 (23g、412mmol) を加え、出発材料がすべて溶解するまで反応混合物をかき混ぜた。この混合物を1.5時間そのまま放置し、次いで酢酸を減圧下で除去した。残渣を飽和NaHCO₃ (水溶液) (500mL) およびEtOAc (500mL) の中に回収し、アルバセル (登録商標) を通して濾過した。それらの層を分離し、水相をEtOAc (300mL) で抽出し、一緒にした有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で除去して標題の化合物 (11.52g、96%) をベージュ色の固体として得た。

30

【化 7 5】

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.38 (3H, s), 3.66 (2H, br), 6.53 (1H, dd), 6.70 (1H, d), 7.12 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 174 (MH⁺).

40

【0 1 7 6】

(iii) 3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェノールの調製

ステップ (ii) で得た生成物 (11.5g、66.2mmol) を最少量のTHF (15mL) 中に溶解し、激しく攪拌しながら水 (500mL)、続いて濃H₂SO₄ (25mL) を加えた。この混合物を氷水浴中で冷却し、氷で冷やした水 (10mL) に溶かしたNaNO₂ (5.0g、72.5mmol) の溶液を反応

50

混合物の表面下にピペットを介して加えた。この反応物を0℃で1.5時間攪拌し、得られた黄／褐色の溶液を残りの固形物からデカントして氷（ $\sim 200\text{g}$ ）を含む滴下漏斗中に入れた。この溶液を、水（1L）に溶かした $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ （230g、0.99モル）と Cu_2O （8.52g、67.4 μmol ）の激しく攪拌された混合物に室温において一定の速度で7分間かけて加えた。添加が終った後、混合物をさらに15分間攪拌してからエーテル（500mL）で抽出した。反応フラスコ中の残った赤／褐色の固体を MeOH （100mL）中に取り出し、エーテル（300mL）で希釈してから上記で得た水性層中に注いだ。エーテル層を分離し、一緒にした有機層を1M NaOH （3 X 100mL）で抽出した。水性の抽出物を濃 HCl で酸性化し、次いでエーテル（2 X 150mL）で抽出した。次いでエーテル層をブラインで洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、溶媒を真空中で除去してフェノール（5.465g、47%）を褐色の結晶性固体として得た。

10

【化 7 6】

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2.44 (3H, s), 5.08 (1H, br), 6.77 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.18 (1H, d); MS m/z (ES^-) 173 ($\text{M}-\text{H}^+$).

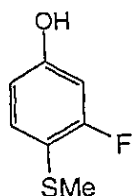
【 0 1 7 7 】

調製例 8

20

3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェノール：

【化 7 7】



30

標題の化合物を、市販の3, 4-ジフルオロニトロベンゼンから出発して調製例7で述べたものと同様の方法を用いて調製した。

【化 7 8】

 δ_{H}

(CDCl_3 , 300 MHz) 2.40 (3H, s), 5.03 (1H, br), 6.60 (2H, m), 7.27 (1H, m obscured); MS m/z (ES^-) 157 ($\text{M}-\text{H}^+$).

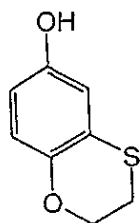
40

【 0 1 7 8 】

調製例 9

2, 3-ジヒドロ1, 4-ベンズオキサチイン-6-オール：

【化 7 9】



10

1, 2-ジブロモエタン (2.3mL、26.7mモル) および K_2CO_3 (8.21g、59.4mモル) をアセトン (250mL) 中でスラリーにし、アセトン (50mL) に溶かした2-スルファニル-1, 4-ベンゼンジオール (J. Org. Chem. 1990, 55, 2736に従って調製した) (4.22g、29.7mモル) をこの攪拌された混合物に4時間かけて加えた。添加が終わったら攪拌をさらに10時間続けてから溶媒を真空中で除去した。残渣を水 (50mL) と EtOAc (50mL) の間で分配し、水性層を EtOAc (50mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; 9 : 1 (ペンタン/EtOAc)) により精製して標題の化合物 (2.48g、55%) を淡いオレンジ色の油として得た。

【化 8 0】

20

δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.08 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, d); MS m/z (ES⁻) 167 ($M-H^+$).

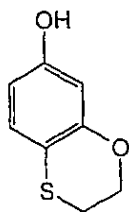
【0 1 7 9】

調製例 10

30

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチイン-7-オール:

【化 8 1】



40

標題の化合物を、4-スルファニル-1, 3-ベンゼンジオール (J. Org. Chem. 1979, 26, 4971-4973に従って調製した) から出発して調製例9と同様のやり方で調製した。

【化 8 2】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 3.05 (2H, t), 4.37 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, d), 6.84 (1H, d); MS m/z (TS^+) 169 (MH^+).

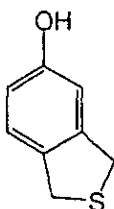
【0180】

調製例11

1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフエン-5-オール：

10

【化83】



20

(i) [4-(アリロキシ)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノールの調製
4-(アリロキシ)フタル酸ジメチル (Inoue, M., Tsuchiya, K., および Kitao, T. の論文、Angew. Chem. 1992, 104, 198-200 (また Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, 204-205 も参照されたい) に従って調製した) (9.9g, 38mmol) を THF (40mL) 中に溶解し、0°C に冷却してから水素化アルミニウムリチウム (THF に溶かした 1M, 77mL, 77mmol) を 1 滴ずつ 10 分間かけて加えた。次いで混合物を 3 時間室温で攪拌するに任せてから水 (1.4mL)、続いて 2M NaOH (1.4mL) を慎重に加えて失活させた。次いで粒状の沈殿物 (約 5mL) が形成されるまで過剰の MgSO_4 、続いて水を加えた。次いでこの混合物を濾過し、褐色の油 (7.1g, 約 95%) になるまで蒸発させた。 ^1H NMR はこの材料が純度約 85% であることを示した。これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

30

【化84】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.63 (1H, brs), 2.91 (1H, brs), 4.52 (2H, m), 4.67 (4H, m), 5.26 (1H, dd), 5.38 (1H, dd), 5.97-6.09 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, d).

40

【0181】

(ii) 5-(アリロキシ)-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフエンの調製
ステップ (i) で得た粗ジオール (3.5g, 18mmol) を DCM (60mL) 中に溶解し、 Et_3N (10mL, 72mmol) で処理し、その溶液を 0°C に冷却した。塩化メタンスルホン (4.2mL, 54mmol) を 1 滴ずつ加え、この溶液を 1 時間攪拌して室温に至らせた。次いで反応物を水、続いて 2M HCl (50mL) を加えることによって失活させた。DCM 層を分離し、水性層を DCM (50mL) で再抽出した。一緒にした有機フラクションを水 (50mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、約 30mL の体積まで濃縮した。塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (1g)、続いて水 (50mL) に溶かした硫化ナトリウム (5g, 91mmol) の溶液を加えた。この混合物を窒素雰囲気中で高速で 15 時間攪拌した。有機層を分離し、水性層を DCM (50mL) で再抽出した

50

。一緒にした有機層を乾燥 (MgSO_4) し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィにより2つのフラクションを得た。すなわち第一フラクションは純粋な生成物であり、第二フラクションは二量体材料で汚染された生成物を含んでいた。第二フラクションをペンタンですり碎いて二量体材料の結晶化を引き起こし、これを濾過により除去した。濾液を第一のクロマトグラフィフラクションと一緒にして所期の生成物 (800mg, 23%) を得た。

【化 8 5】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 4.16 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, m), 5.26 (1H, d), 5.37 (1H, d), 5.95-6.06 (1H, m), 6.74 (2H, m), 7.09 (1H, d).

10

【0 1 8 2】

(iii) 1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-5-オール の調製
ステップ (ii) で得たアリルエーテル (800mg, 4.16mmol) を THF (10mL) 中に溶解し、パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (481mg, 0.42mmol)、続いて水素化ホウ素ナトリウム (944mg, 25mmol) で処理した。次いで混合物を 45°C に加熱し、この温度で15時間攪拌した。室温まで冷却した後、THFを蒸発させ、残渣を2M NaOH溶液 (25mL) とジエチルエーテル (25mL) の間で分配した。水性層を分離し、有機層を2M NaOH溶液 (25mL) で再抽出した。一緒にした水性層を濃塩酸で pH 7~8 に中和し、EtOAc (2 X 25mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、標題のフェノールの透明な油になるまで蒸発させ、放置して凝固させた (540mg, 85%)。

20

【化 8 6】

4.14 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.63- 6.68 (2H, m), 7.04 (1H, d)

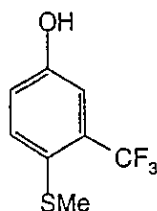
30

【0 1 8 3】

調製例 12

4-(メチルスルファニル)-3-(トリフルオロメチル)フェノール：

【化 8 7】



40

(i) スルフィド：1-(メチルスルファニル)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの形成

2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリド (30mL, 218mmol) を DMF (218mL) 中に溶解し、4, 4'-チオビス-(6-tert-ブチル-メタ-クレゾール) (150mg, 0.4mmol)、次いでナトリウムメタンチオラート (15g, 214mmol) で処理した。反応混合物を室温で夜通し攪

50

拌し、その後少量になるまで蒸発させた。残渣をジエチルエーテルと水（各1000mL）の間で分配した。有機フラクションを水とブライン（各750mL）で連続して洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ（ SiO_2 ； EtOAc ／ペンタン（5：95→10：90））により精製すると2種類の化合物の混合物が得られ、これをさらにフラッシュクロマトグラフィ（ SiO_2 ； DCM ／ペンタン（10：90→40：60））により精製して標題のスルフィド（7.96g、15%）を得た。

【化88】

δ_{H} (CDCl_3 ,

10

400MHz) 2.58 (3H, s), 7.39 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.46 (1H, d).

【0184】

(ii) ニトロ還元：4-(メチルスルファニル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン酢酸（168mL）と水（25mL）に溶かしたステップ（i）で得たスルフィドの懸濁液を鉄粉（11.25g、201mmol）で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌してから少量になるまで蒸発させた。残渣を飽和 NaHCO_3 （水溶液）と EtOAc （各200mL）の間で分配し、次いでアルバセル（登録商標）のプラグを通して濾過した。有機層を分離し、水性層を EtOAc （2 X 100mL）で再抽出した。一緒にした有機層を乾燥（ MgSO_4 ）し、わずかに酢酸で汚染された標題のアニリンの褐色の油（8g、約100%）になるまで蒸発させた。

【化89】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.40

(3H, s), 6.77 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.32 (1H, d).

30

【0185】

(iii) ジアゾニウム塩の形成／加水分解：4-(メチルスルファニル)-3-(トリフルオロメチル)フェノール
ステップ（ii）で得たアニリン（8.00g、38.2mmol）の水に溶かした懸濁液を濃硫酸（20mL）で処理し、激しく攪拌しながら0°Cまで冷却した。水（15mL）に溶かした亜硝酸ナトリウム（2.9g、42.1mmol）の溶液を1滴ずつ加え、添加が終わったら混合物をこの温度でさらに30分間攪拌するとこの間に溶解が起こった。水（900mL）に溶かしたヘミペンタ水和硝酸銅（II）（120g、516mmol）、続いて固体の酸化銅（I）（4.9g、34.4mmol）を加えた。窒素の発生が静まるまで激しく攪拌を続けた（10～15分間）。この反応混合物をジエチルエーテル（2 X 400mL）で抽出し、一緒にした有機物を1M NaOH （3 X 100mL）で抽出した。一緒にした NaOH フラクションを濃 HCl でpH 2に酸性化し、ジエチルエーテル（2 X 150mL）で抽出した。一緒にした有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、褐色の油（3.5g、44%）になるまで蒸発させた。

【化90】

40

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 2.44 (3H, s), 5.50 (1H, brs), 6.97 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.38 (1H, d); MS m/z (ES⁻) 207 (M-H⁺).

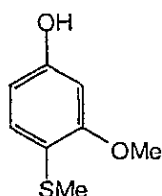
【0186】

調製例13

3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノール：

10

【化91】



20

(i) ベンジルエーテル：6-(ベンジロキシ)-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オンの形成
6-ヒドロキシ-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オン (50g、297mmol) を DMF (500mL) 中に溶解し、臭化ベンジル (53mL、446mmol) および炭酸カリウム (82g、595mmol) で処理した。この混合物を窒素雰囲気中において60℃で夜通し加熱してから乾燥状態まで蒸発させた。残渣をジエチルエーテル (700mL) と水 (400mL) の間で分配し、有機層を分離した。水性層をジエチルエーテル (2 X 800mL) で再抽出し、一緒にした有機フラクションを水 (2 X 500mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; EtOAc/ペンタン (1 : 19→1 : 9)) により精製してゴム状の白色固体が得られ、これをEt₂O/ペンタンですり碎いて所期のベンジルエーテルの白色固体 (17.65g、23%) を得た。

30

【化92】

δ_H (CDCl₃, 300MHz) 5.10 (2H, s), 6.92 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.35-7.45 (5H, m); MS m/z (TS⁺) 276 (MNH₄⁺).

【0187】

(ii) チオキソールオン環の加水分解：5-(ベンジロキシ)-2-スルファニルフェノール
ステップ(i)で得たベンジルエーテル (17.55g、67.9mmol) を THF (125mL) 中に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2M、125mL) で処理した。室温で2時間攪拌した後、混合物を蒸発させてTHFを除去し、残った水溶液をジエチルエーテル (3 X 100mL) で洗浄した。次いで水性層を濃HClでpH 1に酸性化し、混合物を泡立たせた。次いでこの混合物をジエチルエーテル (3 X 100mL) で抽出し、一緒にした抽出物をブライン (100mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、黄色の油 (13.65g、86%) になるまで蒸発させた。

40

【化93】

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ 5.08 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.55 (1H, d), 6.63 (1H, s), 7.30-7.45 (5H, m); MS m/z (TS^+) 250 (MNH_4^+).

【0188】

(iii) フェノールおよびチオフェノールのメチル化：4-(ベンジロキシ)-2-メトキシ-1-(メチルスルファニル)ベンゼン

10

0°CでDMF (150mL) に溶かしたステップ (ii) で得たチオフェノールフェノール (13.5g、58.1mmol) と炭酸カリウム (9.64g、69.7mmol) の混合物をヨウ化メチル (7.97mL、128mmol) で処理した。この混合物を室温に至るまで放置し、3日間攪拌した。反応物を乾燥状態まで蒸発させ、残渣を水 (150mL) とジエチルエーテル (150mL) の間で分配した。水性層を除去し、さらにジエチルエーテル (2 X 75mL) で抽出した。一緒にした有機層を水 (2 X 50mL) およびブライン (50mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、黄色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 ; ペンタンに溶かした EtOAc (2% → 4%)) により精製すると油が得られ、これを真空下で乾燥したのち白色の固体に凝固した (11.5g、65%)。

【化94】

20

$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ 2.40 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.20 (1H, dd), 7.35-7.45 (5H, m); MS m/z (TS^+) 261 (MH^+).

【0189】

(iv) ベンジルエーテルのへき開：3-メトキシ-4-(メチルスルファニル)フェノール
ステップ (iii) で得たベンジルエーテル (9.27g、39.5mmol) をDCM (5mL) 中に溶解し、次いでエタンチオール (5mL) および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5mL、39.5mmol) を窒素雰囲気中において室温に加えた。この混合物を夜通し攪拌してから反応物を2M HClで失活させ、さらに30分間攪拌した。次いでpH 10が得られるまで2M NaOHを加えることにより混合物を塩基性化した。次いで混合物をEtOAc (3 X 50mL) で洗浄した。pH 1になるまで2M HClを加えることにより水性層を再度酸性化し、EtOAc (4 X 50mL) で抽出した。抽出物を一緒にし、乾燥 (MgSO_4) し、油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 ; EtOAc / ペンタン (1 : 9 → 1 : 4)) で精製することにより所期のフェノール化合物を無色の固体 (1.73g、28%) として得た。

30

【化95】

40

δ_{H}
($\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$) 2.21 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.30 (1H, d), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 9.39 (1H, brs).

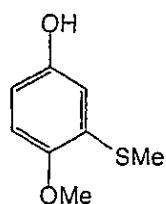
【0190】

50

調製例 14

4-メトキシ-3-(メチルスルファニル)フェノール

【化 9 6】



10

(i) アリルエーテル：5-(アリロキシ)-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オンの形成
 5-ヒドロキシ-1, 3-ベンズオキサチオール-2-オン (2g、11.9mmol) (J. Org. Chem. 1990, 55, 2736に従って調製した) をアセトン (13mL) 中に溶解し、炭酸カリウム (3.29g、23.8mmol)、続いて臭化アリル (1.13mL、13.1mmol) で処理した。次いで混合物を窒素雰囲気中で24時間攪拌した。反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、残渣を水とジエチルエーテル (各50mL) の間で分配した。有機フラクションを分離し、水性層をジエチルエーテル (50mL) で再抽出した。一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO_4) し、褐色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 ; ペンタン/EtOAc (95 : 5 → 90 : 10)) で精製することにより所期の化合物を無色の油 (1.9g、77%) として得た。

20

【化 9 7】

 δ_{H} (CDCl_3 ,

400MHz) 4.50 (2H, d), 5.28 (1H, d), 5.38 (1H, d), 6.00 (1H, ddt), 6.83 (1H, dd),
 6.91 (1H, d), 7.15 (1H, d).

30

【0191】

(ii) チオ炭酸エステルの加水分解：4-(アリロキシ)-2-スルファニルフェノール
 ステップ (i) で得たアリルエーテル (834mg) を脱ガスしたTHF (5mL) 中に溶解し、脱ガスした水酸化ナトリウム水溶液 (2M、5mL、10mmol) で処理した。30分間攪拌した後、この溶液を2M HClでpH 1まで酸性化し、混合物を泡立たせた。この混合物をジエチルエーテル (2 X 30mL) で抽出し、一緒にした抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、透明な油になるまで蒸発させ、これを直接次のステップで用いた。

【化 9 8】

40

 δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 3.13 (1H, s),

4.49 (2H, d), 5.30 (1H, d), 5.44 (1H, dt), 5.76 (1H, s), 5.97-6.12 (1H, m), 6.79-
 6.96 (2H, m), 7.16-7.25 (1H, m).

【0192】

(iii) フェノールおよびチオフェノールのメチル化：4-(アリロキシ)-1-メトキシ-2-(メ

50

チルスルファニル)ベンゼン

ステップ (ii) で得たチオフェノールをアセトン (4mL) に溶かした溶液として、アセトン (4mL) に溶かした炭酸カリウム (1.66g、12mmol) とヨウ化メチル (623μL、10mmol) とのスラリーに加えた。この混合物を室温で夜通し攪拌し、次いでゴム状の固体になるまで蒸発させた。この残渣をジエチルエーテルと水 (各50mL) の間で分配し、有機層を分離した。水性層をジエチルエーテル (50mL) で再抽出し、一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; ペンタン/EtOAc (19 : 1→10 : 1)) で精製することにより標題のアリルエーテルを油 (556mg、66%) として得た。

【化 9 9】

10

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.38 (3H, s), 3.81 (3H, s),
4.44 (2H, d), 5.23 (1H, d), 5.36 (1H, d), 6.00 (1H, ddt), 6.61 (1H, d), 6.69-6.72
(2H, m).

【0 1 9 3】

(iv) アリルエーテルの脱アリル化：4-メトキシ-3-(メチルスルファニル)フェノール
ステップ (iii) で得たアリルエーテル (556mg、2.64mmol) をパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (153mg、0.13mmol) と共に無水THF (26mL) 中に溶解し、この混合物を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (600mg、15.9mmol) を加え、この混合物を室温に至るまで放置し、夜通し攪拌した。反応をTLC分析により判定される約50%転化まで進め、次にパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) の更なるバッチ (153mg、0.13mmol) を加え、この混合物を45℃に暖め、さらに12時間攪拌した。飽和NH₄Cl (水溶液) を慎重に加える (泡立ちが止むまで) ことにより反応物を失活させ、得られた混合物をEtOAc (3 X 50mL) で抽出した。一緒にした抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、イエローオレンジ色の油になるまで蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂; DCM / MeOH / 880NH₃ (93 : 7 : 1)) で精製することにより所期の標題のフェノールを無色の油 (425mg、90%) として得た。

20

30

【化 1 0 0】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (1H, s),
6.57 (1H, dd), 6.67 (1H, S), 6.68 (1H, d).

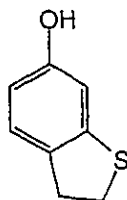
【0 1 9 4】

40

調製例15

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-オール：

【化 1 0 1】



10

(i) 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-オール1, 1-ジオキシドの調製
 水 (500mL) に溶かした2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-アミン1, 1-ジオキシド (J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5939に従って調製した) (15.73g、85.8mモル) と濃 H_2SO_4 (35mL) との懸濁液を溶液が得られるまで温めた。この混合物を 0°C まで冷却し、次いで水 (15mL) に溶かした NaNO_2 (6.22g、90mモル) の溶液を5分間かけて加えた。反応物を 0°C で1時間攪拌し、次いで過剰の亜硝酸塩を除去するためにデンプン/KI紙で陰性の試験結果が得られるまで尿素を加えた。この混合物を放置して室温まで暖め、次いで 90°C の濃 H_2SO_4 (55mL) と水 (750mL) の混合液に攪拌しながら加えた。この反応物を 90°C に再加熱し、この温度で30分間攪拌した。この熱した反応混合物をアルバセル (登録商標) を通して濾過し、次いで室温で夜通し攪拌した。この水性混合物をエーテル (2.5L)、次いで Et OAc (5 X 500mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させると所期のフェノール (12.7g、80%) が得られ、これをさらに精製することなく用いた。
 【化 1 0 2】

δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 3.30 (2H, m), 3.50 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, m); MS m/z (ES^-) 183 ($\text{M}-\text{H}^+$).

30

【0 1 9 5】
 (ii) 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-オールの調製
 トルエン (100mL) および THF (70mL) に溶かしたステップ (i) で得たスルホン (4.84g、26.3mモル) の溶液を、トルエンに溶かした DIBAL の溶液 (1M、100mL、100mモル) に加え、次いでこの混合物を還流状態で16時間加熱した。室温に冷却した後、EtOH (75mL) を慎重に加え、続いて水 (100mL) を攪拌しながら加えた。得られた濃厚な懸濁液に6M HCl を加え、有機層を分離した。水性層を EtOAc (3 X 150mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 (MgSO_4) し、ベージュ色の固体になるまで蒸発させた。カラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; DCM / MeOH / 880NH_3 ((97 : 3 : 0.25) から (95 : 5 : 0.5) まで極性を増大させる)) で精製して所期の標題のフェノールをベージュ色の固体 (1.85g、53%) として得た。
 【化 1 0 3】

δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 3.13 (2H, t), 3.30 (2H, m), 6.41 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, d); MS m/z (ES^-) 151 ($\text{M}-\text{H}^+$).

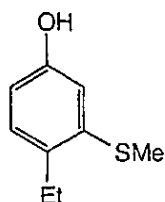
50

【0 1 9 6】

調製例16

4-エチル-3-(メチルスルファニル)フェノール：

【化104】



10

(i) 2-ブromo-5-メトキシアニリンの調製

4-ブromo-3-ニトロアニソール (10g、43mmol) および鉄粉 (21.72g、385mmol) を水 (100mL) および酢酸 (100mL) の混合液中で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、褐色の残渣を水 (200mL) 中に取り出し、10% K_2CO_3 水溶液でpH 10になるまで処理した。この混合物をEtOAc (4 X 150mL) で抽出し、一緒にした有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) し、蒸発させて所期のアニリン (5.0g、57%) を褐色の油として得た。

【化105】

20

δ_H ($CDCl_3$, 400

MHz) 3.72 (3H, s), 4.05 (2H, br), 6.22 (1H, dd), 6.32 (1H, d), 7.26 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 202, 204 (MH⁺).

【0197】

(i) 1-ブromo-4-メトキシ-2-(メチルスルファニル)ベンゼンの調製

上記のアニリン (16.4g、81mmol) をTHF (5mL) および2M HCl (5mL) 中に取り込み、激しく攪拌した2M HCl (150mL) にゆっくり加えたのち0℃まで冷却した。次いで水 (25mL) に溶かした $NaNO_2$ (5.6g、81mmol) の溶液を1滴ずつ加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。この混合物を均圧滴下漏斗に移し、水 (25mL) に溶かしたジメチルジスルフィド (10.97mL、0.12mol) と $CuCl$ (16.07g、0.16mol) の激しく攪拌された混合物に1滴ずつ加えた。添加が終わったら混合物を放置して室温まで暖め、夜通し攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液をEtOAc (3 X 150mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; ペンタンに溶かした5% EtOAcを7.5%まで極性を増大させる) により精製して所期のチオエーテル (4.38g、23%) をオレンジ色の油として得た。

【化106】

40

δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz)

2.44 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.68 (1H, s), 7.39 (1H, d).

【0198】

(iii) 4-メトキシ-2-(メチルスルファニル)-1-ビニルベンゼンの調製

トリエチルアミン (0.49mL、3.52mmol)、トリブチル(ビニル)スズ (1.88mL、6.4mmol)、および $Pd(PPh_3)_4$ (372mg、0.32mmol) を、トルエン (15mL) に溶かした上記ブromo化合物 (750mg、3.2mmol) の溶液に加え、この混合物を窒素中において還流状態で夜

50

通し加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水 (50mL) と EtOAc (50mL) の間で分配した。水性層を EtOAc (50mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ (SiO₂; ペンタンに溶かした 2% EtOAc) により精製して所期のアルケン (650mg) を極微量のスズ残留分で汚染された淡黄色の油として得た。

【化 1 0 7】

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) (生成物ピーク)

2.46 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.24 (1H, d), 5.60 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.81 (1H, d),
7.06 (1H, dd), 7.44 (1H, d).

10

【0 1 9 9】

(iv) 1-エチル-4-メトキシ-2-(メチルスルファニル)ベンゼンの調製

炭素 (150mg) に担持された 10% Pd を、EtOH (30mL) に溶かした上記アルケン (640mg) の溶液に加え、この混合物を圧力 40psi (約 28MPa) の水素中において 50°C で夜通し加熱した。この反応混合物をアルバセル (登録商標) を通して濾過し、EtOH および CH₂Cl₂ で洗浄し、蒸発させて生成物 (614mg) を先のステップ由来の極微量の不純物を含有する黄色の油として得た。

20

【化 1 0 8】

δ_H

(CDCl₃, 400 MHz) (生成物ピーク) 1.20 (3H, t), 2.44 (3H, s), 2.65 (2H, q), 3.79
(3H, s), 6.64 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.06 (1H, d).

【0 2 0 0】

30

(v) 4-エチル-3-(メチルスルファニル)フェノールの調製

AcOH (2mL) に溶かした 30% HBr と濃臭化水素酸 (0.5mL) とを上記ステップで得たエーテル (614mg) に加え、この混合物を還流状態で夜通し加熱した。反応混合物を水 (50mL) で慎重に希釈し、Et₂O (4 X 30mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させて黒色の油を得た。カラムクロマトグラフィ (SiO₂; ペンタンに溶かした 10% EtOAc) により精製して標題のフェノール (349mg) を赤茶色の油として得た。

【化 1 0 9】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 1.21 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.63 (2H, q), 4.95

40

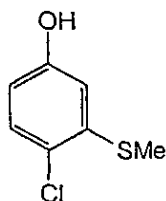
(1H, br), 6.56 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.00 (1H, d); MS *m/z* (ES⁻) 167 (M-H⁺).

【0 2 0 1】

調製例 17

4-クロロ-3-(メチルスルファニル)フェノール:

【化 1 1 0】



(i) 1-クロロ-4-メトキシ-2-(メチルスルファニル)ベンゼンの調製 10
 2-クロロ-5-メトキシアニリン (13.83g, 87.8mモル) (H. F. Faith, M. F. Bahler、およびH. J. Florestanoの論文、J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 543に従って調製した) を 50℃に加熱することによって2M HCl (160mL) 中に溶解し、次いで攪拌しながら0℃まで冷却して微細な沈殿を生成させた。次いで水 (60mL) に溶かしたNaNO₂ (6.66g, 96.5mモル) の溶液を1滴ずつ加え、この混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで反応混合物を氷を入れた均圧滴下漏斗に移し、水 (352mL) に溶かしたNaSMe (12.3g, 175mモル) の溶液に1滴ずつ加えた (注意、この反応は潜在的に爆発性のメチルスルファニルジアゼン類を発生する可能性がある)。混合物を夜通し攪拌し、次いでエーテル (2 X 500mL) で抽出し、一緒にした有機層を乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残渣をエーテル (750mL) と2M NaOH (750mL) の間で分配し、有機相を乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させると粗チオエーテル (純度～8 20 0%) (13.22g, 80%) が褐色の油として得られ、これをさらに精製することなく用いた。

【化 1 1 1】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.58 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.20 (1H, d).

30

【0 2 0 2】

(ii) 4-クロロ-3-(メチルスルファニル)フェノールの調製
 上記エーテル (13.22g, 70mモル) を、濃臭化水素酸 (9mL) と酢酸 (35mL) に溶かした30% HBrとの混合液中に溶解し、還流状態で6時間加熱した。室温まで冷却し、夜通し放置した後、この反応物を水 (500mL) で希釈し、EtOAc (500mL) で抽出した。有機層を2M NaOH (600mL)、次いで6M NaOH (200mL) で抽出し、一緒にした塩基性抽出物を濃HClで酸性化してからEtOAc (1L) で抽出した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) および蒸発させ、トルエン (100mL) 中に溶解し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂; ペンタンに溶かした5% EtOAcを20%まで極性を増大させる) により精製して標題のフェノール (2.2g、18%) を得た。

40

【化 1 1 2】

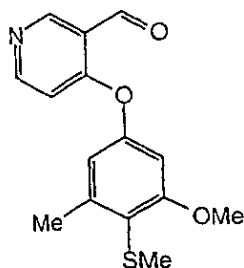
δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.41 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.52 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 7.16 (1H, d); MS m/z (ES⁻) 173 (M-H⁺).

【0 2 0 3】

調製例 18

50

4-[3-メトキシ-5-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]ニコチンアルデヒド：
【化 1 1 3】



10

4-クロロニコチンアルデヒド (D. Albanese, M. Penso, および M. Zenoni 著、Synthesis 1999, 1294-1296 に従って調製した) (77mg, 0.54mmol)、調製例 6 で得られたフェノール (100mg, 0.54mmol)、炭酸カリウム (150mg, 1.08mmol)、および DMF (0.5mL) を混ぜ合わせ、この混合物を 60℃ で連続して 15 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (5mL) で希釈し、ジエチルエーテル (2 X 5mL) で抽出した。一緒にした有機フラクションを乾燥 (MgSO₄) し、標題の化合物の褐色の油 (150mg, 95%) になるまで蒸発させた。¹H NMR は、この材料がさらに精製することなく用いるのに十分な純度 (90~95%) のものであることを示した。

20

【化 1 1 4】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.49 (3H, s),
3.85 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.71 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.96 (1H, s),
10.55 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 290 (MH⁺).

30

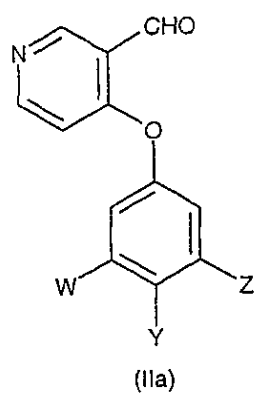
【0 2 0 4】

調製例 19~37

次の式 IIa の化合物、すなわち一般式 II の L が -C(H)-、M が -N-、Q が -C(H)-、U が -C(H)-、T が CH₃ である化合物を、4-クロロニコチンアルデヒドおよびここに示したフェノールから調製例 18 と類似のやり方で調製した。別段の指定がない限り出発フェノールは、市販されているかまたはそれらの調製方法が本明細書中に記述されているかのいずれかである。粗生成物は一般に、さらに精製することなく次のステップで使用するのに十分な純度のものであった。

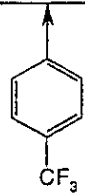
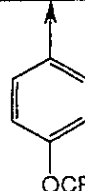
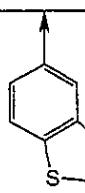
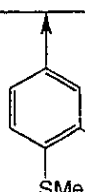
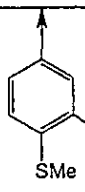
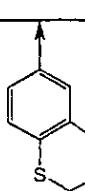
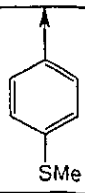
40

【化 1 1 5】



【 0 2 0 5 】

【 表 2 1 】

調製物	前駆体フェノール		データ
19	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.73 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.61 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 268 (MH ⁺)
20	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.67 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.35 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 284 (MH ⁺)
21	Ref a		出発アルデヒドとの75:25混合物として粗で使用 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.31-3.34 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.26 (1H, m), 8.52 (1H, d), 8.98 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 258 (MH ⁺)
22	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.67 (1H, d), 7.00 (2H, d+s), 7.25 (1H, obs), 8.57 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.62 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 260 (MH ⁺)
23	Prep 8		出発アルデヒドとの75:25混合物として粗で使用 : δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.47 (3H, s), 6.69 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.35 (1H, m), 8.57 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.55 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 264 (MH ⁺)
24	Prep 10		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.15 (2H, m), 4.48 (2H, m), 6.65 (2H, m), 6.73 (1H, m), 7.11 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
25	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.50 (3H, s), 6.65 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.36 (2H, d), 8.52 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.58 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 246 (MH ⁺)

10

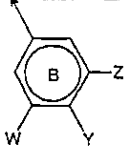
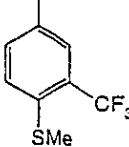
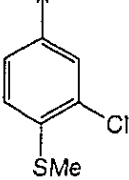
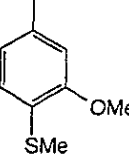
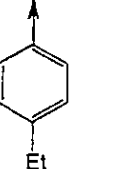
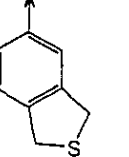
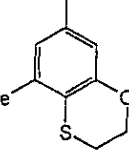
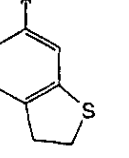
20

30

40

【0206】

【表22】

調製物	前駆体フェノール		データ
26	Prep 12		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.53 (3H, s), 6.63 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.45 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 314 (MH ⁺)
27	Prep 7		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.48 (3H, s), 6.64 (1H, d), 6.05 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.28 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.56 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 280, 282 (MH ⁺)
28	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.62 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.58 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 276 (MH ⁺)
29	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.23 (3H, t), 2.67 (2H, q), 6.62 (1H, d), 7.04 (2H, d), 7.22 (2H, d), 8.47 (1H, d), 8.96 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 228 (MH ⁺)
30	Prep 11		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 4.25 (4H, s), 6.63 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.29 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.57 (1H, s)
31	Prep 5		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.21 (3H, s), 3.14 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.50 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.72 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.94 (1H, s)
32	Prep 15		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.32 (2H, m), 3.44 (2H, m), 6.71 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.25 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 258 (MH ⁺)

10

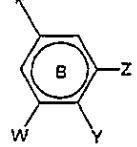
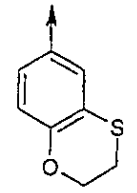
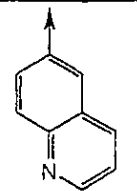
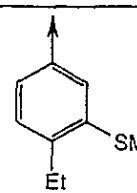
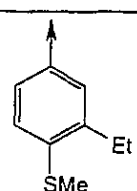
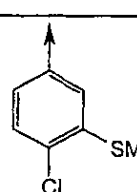
20

30

40

【 0 2 0 7 】

【 表 2 3 】

調製物	前駆体フェノール		データ
33	Prep 9		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.17 (2H, m), 4.45 (2H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, m), 6.89 (2H, m), 8.56 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
34	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.72 (1H, d), 7.44-7.60 (3H, m), 8.16 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.98 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.67 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 251 (MH ⁺)
35	Prep 16		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.63 (2H, q), 6.68 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.24 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
36	Ref b		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.28 (3H, t), 2.52 (3H, s), 2.78 (2H, q), 6.68 (1H, d), 7.00 (2H, m), 7.28 (1H, d), 8.55 (1H, d), 9.00 (1H, s), 10.63 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
37	Prep 17		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.41 (3H, s), 6.64 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.90 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.98 (1H, s), 10.55 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 312 (MNa ⁺)

a Synth. Commun. 1991, 21, 959-964 に従って調製した 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-5-オール

b J. Med. Chem. 1983, 26, 746. に従って調製した 3-エチル-4-(メチルスルファニル)フェノール

【0208】

調製例 38~39

次の式 IIb の化合物、すなわち一般式 II の L が -C(H)-、M が -C(H)-、Q が -C(H)-、U が -N-、T が CH₃ の化合物を、2-クロロニコチンアルデヒド (Chem. Pharm. Bull., 2000, 48, 694 に従って調製した) およびここに示した市販のフェノールから調製例 18 と類似のやり方で調製した。粗生成物は一般に、さらに精製することなく次のステップで使用するのに十分な純度のものであった。

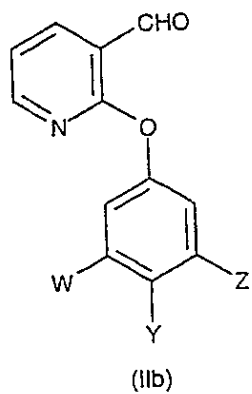
【化 116】

10

20

30

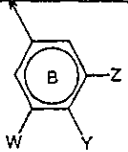
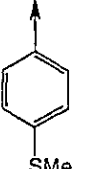
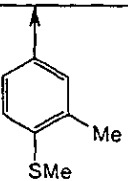
40



10

【 0 2 0 9 】

【 表 2 4 】

調製物	前駆体 フェノール		データ
38	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.50 (3H, s), 7.13 (3H, m), 7.35 (2H, d), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 10.55 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 246 (MH ⁺)
39	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.38 *3H, s), 2.47 (3H, s), 7.02 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.24 (1H, obs), 8.23 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 10.53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 260 (MH ⁺)

20

30

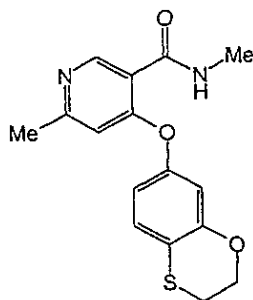
【 0 2 1 0 】

調製例 40

4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン-7-イルオキシ)-N, 6-ジメチルニコチンアミド:

40

【 化 1 1 7 】



10

調製例1で得られた生成物（1.00g、5.42mmol）を、調製例9で得られた生成物（911mg、5.42mmol）、炭酸カリウム（1.49g、10.8mmol）、およびDMF（5mL）と混ぜ合わせた。次いでこの混合物を90～100℃に加熱し、次いでこの温度で20時間攪拌した。高真空下で溶媒を除去し、残渣をDCM／メタノール／880NH₃（93：7：1）の混合液中でスラリーにした。この混合物を同一溶媒混合物と一緒に溶離するSiO₂の短いプラグを通して濾過し、濾液を灰色がかった白色の固体になるまで蒸発させた。エーテルですり碎いて標題の化合物（1.23g、72%）を得た。

【化118】

20

 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.44

(3H, s), 3.01 (3H, d), 3.18 (2H, m), 4.46 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.63 (2H, s+d), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, brs), 9.10 (1H, s); MS *m/z* (TS⁺) 317 (MH⁺).

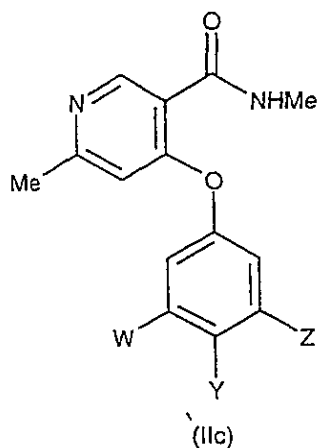
【0211】

30

調製例41～44

次の式IIcの化合物、すなわち一般式IIのLが-C(H)-、Mが-N-、Qが-C(Me)-、Rが-C(H)-、Tが-C(=O)NHMeの化合物を、調製例1の生成物およびここに示したフェノールから調製例40と類似のやり方で調製した。場合によっては生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィにより精製した。

【化119】

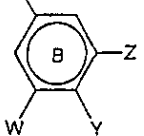
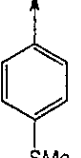
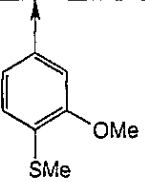
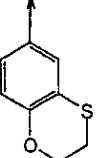
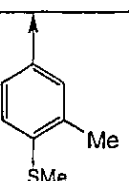


10

【 0 2 1 2 】

【 表 2 5 】

20

調製物	前駆体フェノール		データ
41	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.02 (3H, d), 6.40 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.38 (3H, m), 9.21 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
42	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.02 (1H, brs), 6.71 (2H, s+d), 6.91 (1H, d), 7.45 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 318 (MH ⁺)
43	Prep 9		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.97 (3H, d), 3.14 (2H, m), 4.42 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.70 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.38 (1H, brs), 9.16 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 317 (MH ⁺)
44	商業的に入手可能		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.99 (3H, d), 6.36 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.41 (1H, brs), 9.18 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)

30

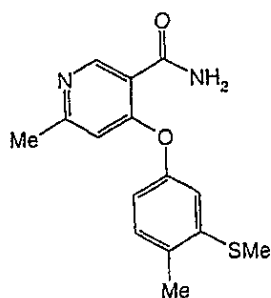
40

【 0 2 1 3 】

調製例 45

50

6-メチル-4-[4-メチル-3-(メチルスルファニル)フェノキシ]ニコチンアミド：
【化120】



10

標題の化合物を、調製例2の生成物および4-メチル-3-(メチルスルファニル)フェノール（L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, およびF. Maioloの論文、Tetrahedron, 1982, 38, 2721-2724に従って調製した）から調製例40と類似のやり方で調製した。

【化121】

20

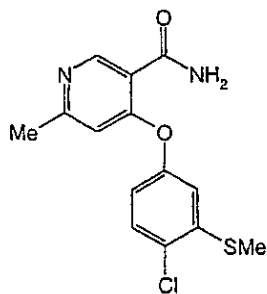
δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.26 (1H, d), 8.81 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 289 (MH⁺).

【0214】

調製例46

6-メチル-4-[4-クロロ-3-(メチルスルファニル)フェノキシ]ニコチンアミド：
【化122】

30



40

標題の化合物を、調製例2の生成物および調製例17のフェノールから調製例40と類似のやり方で調製した。

【化123】

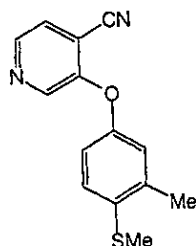
δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 5.85 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.24 (1H, br), 7.40 (1H, d), 9.19 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 309 (MH⁺).

【 0 2 1 5 】

調製例 47

3-(3-メチル-4-スルファニルフェノキシ)イソニコチノニトリル：

【化 1 2 4】



調製例71の生成物（500mg、3.61mモル）を、DMF（20mL）に溶かした3-メチル-4-スルファニルフェノール（556mg、3.61mモル）および炭酸カリウム（748mg、5.41mモル）と混ぜ合わせた。この混合物を攪拌し15時間、110℃まで加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水（150mL）で希釈し、EtOAc（3 X 100mL）で抽出した。一緒にした有機層を乾燥（MgSO₄）し、濾過し、乾燥状態まで蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO₂；DCM / MeOH（100 : 0~99 : 1））により精製して標題の化合物を無色の油（840mg、91%）として得た。

【化 1 2 5】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.92 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 257 (MH⁺).

【 0 2 1 6 】

調製例 48~63

次の式IIIdの化合物、すなわち一般式IIのTがシアノの化合物を、調製例71の化合物およびここに示したフェノールから調製例47と類似のやり方で調製した。

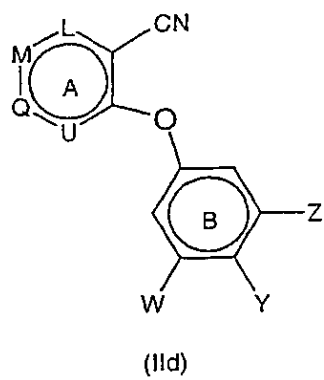
【化 1 2 6】

10

20

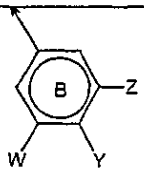
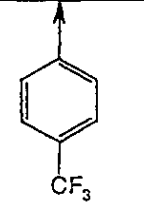
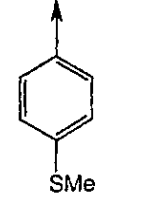
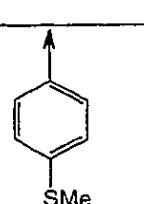
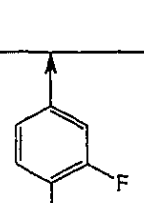
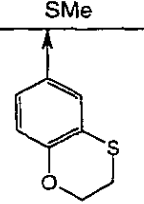
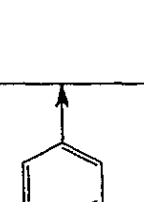
30

40



【 0 2 1 7 】

【 表 2 6 】

調製物	前駆体 フェノール	L	M	Q	U		データ
48 ^a	商業的	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 7.37 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.44 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 283 (MNH ₄ ⁺)
49	商業的	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.54 (3H, s), 7.08 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.57 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
50 ^b	商業的	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.46 (3H, s), 7.00 (2H, d), 7.19 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
51	Prep 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.82-6.89 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.49 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, m)
52	Prep 9	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.10 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.70 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.44 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.37 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 271 (MH ⁺)
53	商業的	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.23 (3H, t), 2.61 (2H, q), 7.00 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.48 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 225 (MH ⁺)

10

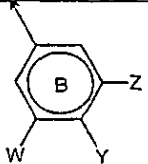
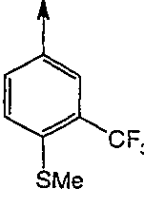
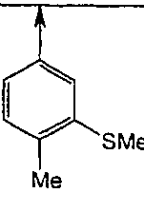
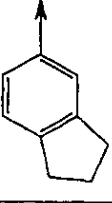
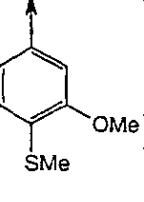
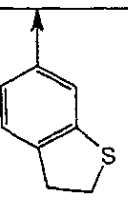
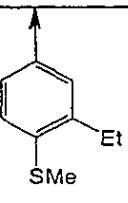
20

30

40

【 0 2 1 8 】

【 表 2 7 】

調製物	前駆体 フェノール	L	M	Q	U		データ
54	Prep 12	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.50 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.31 (1H, brs), 8.49 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 311 (MH ⁺)
55	Ref c	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.51 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d)
56	商業的	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.09 (2H, m), 2.89 (4H, m), 6.94 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.38 (1H, d)
57	Prep 13	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.49 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, d)
58	Prep 15	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.27 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, d)
59	Ref d	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.50 (3H, s), 2.78 (2H, q), 6.97 (2H, m), 7.26 (1H, obs), 7.54 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 271 (MH ⁺)

10

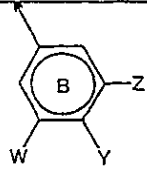
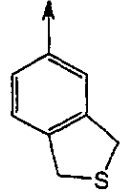
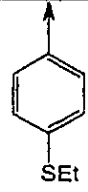
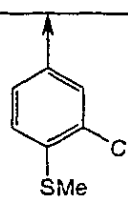
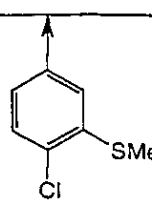
20

30

40

【 0 2 1 9 】

【 表 2 8 】

調製物	前駆体 フェノール	L	M	Q	U		データ
60	Prep 11	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 4.28 (4H, s), 7.00 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d)
61	Ref e	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.37 (3H, t), 2.98 (2H, q), 7.06 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.55 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 274 (MNH ₄ ⁺)
62	Prep 7	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.47 (3H, s), 7.00 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, d); MS m/z (ES ⁻) 551 (2M-H ⁺)
63	Prep 17	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 6.76 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.46 (1H, d)

10

20

30

【0220】

^a 市販の3-クロロ-2-ピラジンカルボニトリルおよび4-トリフルオロメチルフェノールから調製した。

^b 市販のフェノールと3-クロロ-2-ピラジンカルボニトリル (W. K. Fife論文、Heterocycles 1984, 22, 93-96に従って調製した) とから調製した。

^c L. Testaferri、M. Tiecco、M. Tingoli、D. Chianelli、およびF. Maioloの論文、Tetrahedron, 1982, 38, 2721-2724に従って調製した4-メチル-3-(メチルスルファニル)フェノール。

40

【0221】

^d P. Jacob IIIおよびA. T. Shulginの論文、J. Med. Chem. 1983, 26, 746に従って調製した3-エチル-4-(メチルスルファニル)フェノール。

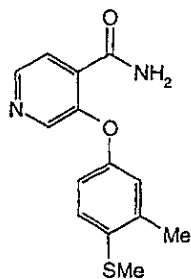
^e E. MillerおよびR. R. Reedの論文、J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 1224に従って調製した4-(エチルスルファニル)フェノール。

【0222】

調製例64

3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]イソニコチンアミド:

【化127】



10

(i) 3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]イソニコチン酸の調製
EtOH (200mL) に溶かした調製例47のニトリル (3-クロロイソニコチノニトリル0.12mモルから調製したカラム分離していない材料32.3g) の溶液に6M NaOH (200mL) を加え、この混合物を還流状態で7時間加熱した。室温まで冷却した後、体積を約200mLまで減じ、この混合物を水 (800mL) で希釈した。氷浴を用いて温度を35℃未満に保って濃HClで pHを1に調整し、得られたクリーム状の沈殿を濾過した。水で湿ったペーストを2L丸底フラスコに移し、トルエン中に懸濁させ、真空中で濃縮した (3 X 500mL)。次いで真空中で50℃で夜通し乾燥すると標題の酸 (35g) が薄茶色の粉末として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに運んだ。

20

【化128】

 δ_H

(CD₃OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.87 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.95 (1H, br), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, d).

30

【0223】

(ii) 3-[3-メチル-4-(メチルスルファニル)フェノキシ]イソニコチンアミドの調製
CDI (19.46g, 0.12モル) を、THF (600mL) に溶かした上記の酸 (35g) の懸濁液に加え、この混合物を室温で80分間攪拌した。反応物の表面に窒素を流してCO₂を除去し、THF (88 mL, 0.176モル) に溶かしたメチルアミンの2M溶液を1滴ずつ15分かけて加えた。この混合物を夜通し攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残渣をエーテル (1L) 中に取り込み、飽和NH₄Cl水溶液 (2 X 300mL)、2M NaOH (2 X 300mL)、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させて標題のアミド (28.3g、3-クロロイソニコチノニトリルに対して82%) をオレンジ色の泡沫として得た。

40

【化129】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.02 (3H, d), 6.93 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.60 (1H, br), 8.07 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.44 (1H, d);
MS *m/z* (ES⁺) 211 (MNa⁺).

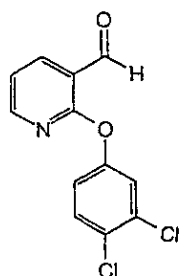
【0224】

50

調製例 65

2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)ニコチンアルデヒド：

【化 1 3 0】



10

還流冷却器およびマグネティックスターラーを装備した250mL丸底フラスコ中においてN₂下で、無水DMF 70mLに溶かしたK₂CO₃ (7.0g、51mmol) の懸濁液に3, 4-ジクロロフェノール (2.9g、17.8mmol) を加えた。この混合物を15分間攪拌した後、2-クロロニコチンアルデヒド (J. Heterocycl. Chem.1995, 32, 1595の方法に従って調製した2.4g、17mmol) を加え、混合物を5時間90～100℃まで加熱した。反応物を室温まで夜通し冷却するに任せた後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。次いで水性層を追加のEtOAcで抽出し、有機層を一緒にし、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。真空中で溶媒を除去すると褐色の固体が得られ、これを真空中でさらに夜通し乾燥し、次いでEtOAcから再結晶させて標題の生成物を黄褐色の結晶 (1.6g、融点97～99℃) として得た。のちに重量0.716gの黄褐色の結晶の第二の収穫が得られ、また濾液を濃縮してほぼ純粋な標題の生成物の追加の2.65gを得た。

20

【化 1 3 1】

 δ_H (CDCl₃, 400 MHz)

30

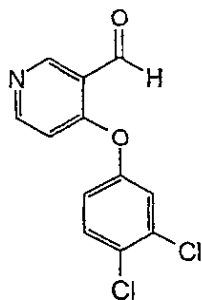
7.08 (1H, dd), 7.17 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.49 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.33 (1H, dd), 10.50 (1H, s).

【 0 2 2 5】

調製例 66

4-(3, 4-ジクロロフェノキシ)ニコチンアルデヒド：

【化 1 3 2】



10

標題の化合物を、3, 4-ジクロロフェノールおよび4-クロロニコチンアルデヒド (D. Albanese, M. Penso, および M. Zenoni の論文、Synthesis 1999, 1294-1296 に従って調製した) から出発して調製例 65 に従って調製した。

【化 1 3 3】

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 6.71

(1H, d), 7.04 (1H, dd), 7.27 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 10.54 (1H, s); MS m/z 268 (MH⁺).

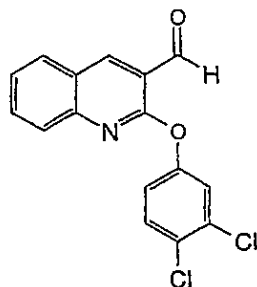
20

【0 2 2 6】

調製例 67

2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-3-キノリンカルバアルデヒド:

【化 1 3 4】



30

40

標題の化合物を、3, 4-ジクロロフェノールおよび2-クロロ-3-キノリンカルボキシアルデヒド (Aldrich Chemical Co.) から出発して調製例 65 に従って調製した。

【化 1 3 5】

δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.19 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.74 (2H, m), 7.91 (1H, dd), 8.75 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z 318, 320 (MH^+).

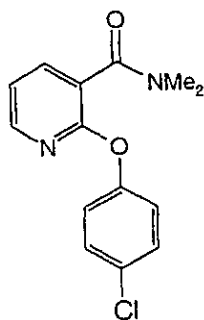
【 0 2 2 7 】

調製例 68

2-(4-クロロフェノキシ)-N, N-ジメチルニコチンアミド：

10

【化 1 3 6】



20

ベンゼン10mLおよびジメチルアミン（40%溶液2.6mL）の高速攪拌した混合液に、塩化2-(4-クロロフェノキシ)ニコチノイル（Maybridge Chemical Co., 0.536g、2mmol）のラリーを5分間かけて加えた。この二相混合液を室温で18時間攪拌し、次いで水およびベンゼンで希釈した。水性層をベンゼンでさらに抽出し、有機層を一緒にし、洗浄（ブライン、水）、乾燥（ Na_2SO_4 ）、および真空中で濃縮して生成物を淡黄色の油（0.432g）として生成した。

30

【化 1 3 7】

δ_H

($CDCl_3$, 400 MHz) 8.14 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.99 (s, 3H); MS m/z 279, 277 (MH^+).

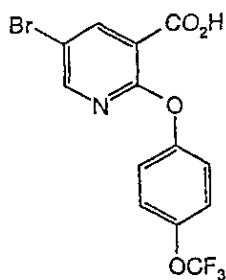
【 0 2 2 8 】

40

調製例 69

5-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチン酸：

【化 1 3 8】



10

DMF (30mL) に溶かした5-ブロモ-2-クロロニコチン酸 (2.36g、10mモル)、4-トリフルオロメトキシフェノール (2.14g、12mモル)、および K_2CO_3 (4.14g、30mモル) の混合物を140℃で24時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (150mL) で希釈し、酢酸でpHを6に調整した。この混合物をEtOAc (3 X 50mL) で抽出し、一緒にした有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) し、蒸発させて油を得た。これを水ですり碎くと粘着性の固形物が得られ、これを濾過し、水、次いでペンタンで洗浄した。得られたベージュ色の固体を更なるペンタン中に懸濁させ、音波処理し、濾過し、真空中で60℃で乾燥して生成物 (0.92g、24%) を得た。

20

【化139】

(δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.19 (2H, m), 7.28 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.58 (1H, s); MS m/z (TS^+) 378, 380 (MH^+).

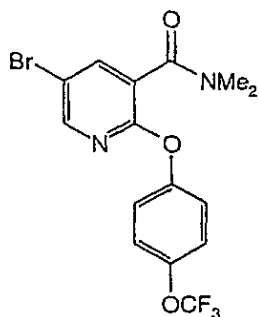
【0229】

調製例70

5-ブロモ-N, N-ジメチル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ニコチンアミド:

30

【化140】



40

N-N-ジイソプロピルエチルアミン (1.83mL、10.5mモル)、HOBt (472mg、3.5mモル)、およびWSCDI (537mg、2.8mモル) を、 CH_2Cl_2 (50mL) に溶かした調製例69 (880mg、2.3mモル) の溶液に加えて褐色の溶液を得た。 $MgSO_4$ (2g)、続いて塩酸ジメチルアミン (380mg、4.7mモル) を加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。Tlc分析の結果は出発原料が残っていることを示し、したがってWSCDI (100mg、0.5mモル) および塩酸ジメチルアミン (

50

190mg、2.3mmol)の一部をさらに加え、2時間攪拌を続けた。水(50mL)を加え、有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂(2 X 50mL)で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂; DCM / MeOH / 880NH₃ (99 : 1 : 0.1))で精製して所期の生成物(355mg、38%)を得た。

【化 1 4 1】

δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s),

7.15 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.19 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 405, 407 (MH⁺).

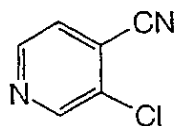
10

【0 2 3 0】

調製例 71

3-クロロ-イソニコチノニトリル:

【化 1 4 2】



20

標題の化合物をJ. RokachおよびY. Girardの論文、J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 683-684の方法に基づく改変手順により調製した。還流冷却器を装備した反応器中で4-シアノピリジン-N-オキシド(250g、2.08mol)を、PCI₅(599.94g、2.88mol)およびPOCl₃(800mL、8.71mol)の攪拌した懸濁液に窒素中において20℃で一部ずつ加えた。添加の間に温度は41℃まで上昇した。この混合物を100℃で3時間攪拌し、次いで95℃まで冷却し、6M HCl(200mL)と氷および水の6 : 4の混合物(5994g)との混合液へ温度が15℃未満に留まるような速度で移した(約35分)。得られた褐色の溶液を5℃未満まで冷却し、温度を5℃未満に保ちながら33% NaOH水溶液(約4.5L)を加えることによりpHを4.15にした。得られたベージュ色の沈殿を濾過し、水(4 X 500mL)で完全に洗浄し、その後吸引してできるだけ乾燥した。残渣を水(1.5L)およびn-ヘプタン(7L)中に懸濁させ、30℃で1時間攪拌した。水性相を分離し、さらにn-ヘプタン(2 X 2L)で毎回30℃で30分間攪拌して抽出した。一緒にしたヘプタン層を混ぜ合わせ、乾燥(Na₂SO₄、136g)、濾過し、得られた溶液を減圧下で重量1.9kg(約3L)まで濃縮するとその時点で生成物が結晶化し始めた。この混合物を0℃まで冷却し、1.5時間攪拌し、次いで生成物を濾過し、冷n-ヘプタン(2 X 125mL)で洗浄し、循環式エアドライヤー中で室温において乾燥して生成物(129.08g、44.8%)を結晶性固体(融点73.4℃)として得た。

30

40

【0 2 3 1】

生物活性:

幾つかの化合物を、ヒトのセロトニン輸送体によるセロトニンの吸収を阻害するそれらの能力に基づく生物活性に関して次のように試験した。

(i) 細胞培養

ヒトのセロトニン輸送体(hSERT)、ノルアドレナリン輸送体(hNET)、またはドーパミン輸送体(hDAT)のいずれかを安定的に移入したヒトの胚芽性腎臓細胞(HEK-293)を、標準の細胞培養技術(細胞はDMEM培地(10%透析ウシ胎児血清(FCS)、2mM I-グルタミ

50

ン、およびジェネティシン250 $\mu\text{g/mL}$ を補った) 中で 37°C、5% CO_2 で成長させた) を用いて培養した。細胞は検定が750,000細胞/mLの細胞懸濁液を生じるように採取した。

【0232】

(ii) 阻害剤の有効性の判定

すべての試験化合物は100% DMSO中に溶解し、検定緩衝液で希釈して適切な試験濃度を得た。検定は96ウェル・フィルターのボトムプレート中で行った。細胞(1検定ウェル当たり7500細胞)を、試験化合物、基準阻害剤、または化合物用ビヒクル(1% DMSO)のいずれかを含有する標準検定緩衝液中で5分間予備インキュベートした。反応は、 ^3H -セロトニン物質、 ^3H -ノルアドレナリン物質、または ^3H -ドーパミン物質のいずれかの添加によって開始された。すべての反応は、振とう恒温器中において室温で行った。インキュベーション時間は、hSERTおよびhDAT検定については5分間、またhNET検定については15分間であった。反応は、真空マニホールドを用いた反応混合物の除去、続いて氷で冷やした検定緩衝液による急速洗浄によって終結した。次いで細胞中に取り込まれた ^3H -物質の量を計った。

10

【0233】

検定プレートを電子レンジで乾燥し、シンチレーション液を加え、放射能を測定した。試験化合物の有効性は IC_{50} 値(細胞中への放射能標識した物質の固有の吸収を50%阻害するのに必要な試験化合物の濃度)として定量化した。

【0234】

(iii) 標準検定緩衝液の組成

塩酸トリズマ(trizma) (26mM)

20

NaCl (124mM)

KCl (4.5mM)

KH_2PO_4 (1.2mM)

$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.3mM)

アスコルビン酸 (1.136mM)

グルコース (5.55mM)

pH 7.40

CaCl_2 (2.8mM)

パルジリン (100 μM)

註、緩衝液のpHを1M NaOHで 7.40に調整してから CaCl_2 およびパルジリンを加えた。

30

【0235】

(iv) 検定パラメータの概要

【0236】

【表29】

	hSERT アッセイ	hDAT アッセイ	hNET アッセイ
アッセイウェル当りの 細胞濃度	75,000	75,000	75,000
基質濃度	³ H-5HT (50nM)	³ H-ドーパミン (200nM)	³ H-ノルアドレナリン (200nM)
インキュベーション時間 (分)	5	5	15

10

【0237】

本発明の化合物は、セロトニン再吸収の効力のある、かつ選択的阻害剤である。

【0238】

セロトニン再吸収阻害 (SRI) の IC_{50} 値が50nM以下の化合物には、実施例18～28、30～44、46～49、51～52、55、58～72、74～78、80～88、90～106、および108の標題の化合物がある。

20

【0239】

セロトニン再吸収阻害 (SRI) の IC_{50} 値が25nM以下であり、かつセロトニン再吸収阻害の効力がドーパミンの再吸収阻害またはノルアドレナリンの再吸収阻害の効力の100倍を超える化合物には、実施例18～23、25、27～28、30～35、38、40、42、44、46～49、51～52、55、58～62、64～68、70、72、78、80～85、87～88、90～92、94～98、101、105、および108の標題の化合物がある。

【0240】

セロトニン再吸収阻害 (SRI) の IC_{50} 値が25nM以下であり、かつセロトニン再吸収阻害の効力がドーパミンの再吸収阻害およびノルアドレナリンの再吸収阻害の効力の100倍を超える化合物には、実施例18～22、27～28、30～35、38、44、46～48、51、59、61、64～67、78、80、82、84、87～88、90～92、95～98、および101の標題の化合物がある。

30

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083643 A1(51) International Patent Classification: C07D 213/65,
A61K 31/44, C07D 241/18, 411/12, 215/227, 213/80,
213/82, A61P 25/24

(21) International Application Number: PCT/IB02/01032

(22) International Filing Date: 27 March 2002 (27.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 01/09103.2 11 April 2001 (11.04.2001) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

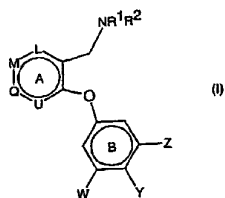
(75) Inventors/Applicants (for US only): ADAM, Mavis, Di-
ane [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ANDREWS,
Mark, David [GB/GB]; Pfizer Global Research and Devel-
opment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
GYMER, Geoffrey, Edward [GB/GB]; Pfizer Global Re-
search and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). HEPWORTH, David [GB/GB]; Pfizer
Global Research and Development, Ramsgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB). HOWARD, Harry, Ralph, Jr.[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MIDDLETON,
Donald, Stuart [GB/GB]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). STOBIE, Alan [GB/GB]; Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB).(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ram-
sgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(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, GL,
GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHENYL HETEROCYCLYL ETHER DERIVATIVES AS SEROTONIN RE-UP TAKE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) which
exhibit activity as selective serotonin re-uptake inhibitors.

WO 02/083643 A1

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

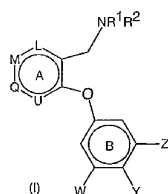
1

PHENYL HETEROCYCLYL ETHER DERIVATIVES AS SEROTONIN RE-UP TAKE INHIBITORS

This invention relates to novel compounds which inhibit monoamine re-uptake. In particular compounds of the present invention exhibit activity as selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and have utility therefore in a variety of therapeutic areas. Notably the compounds of the present invention are useful in the treatment or prevention of a variety of disorders, including those in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, such as depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders and sexual dysfunction including premature ejaculation, and to pharmaceutical formulations containing such compounds.

US 5,190,956 discloses a class of phenoxyphenyl compounds which are a class of dopamine antagonists.

According to a first aspect the invention provides a compound of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof;



20

wherein;

L and U, which may be the same or different, are -N-, -N⁺(-O)- or -C(H)-;

M and Q, which may be the same or different, are -N-, -N⁺(-O)- or -C(R⁴)-;

wherein ring A contains 1 or 2 nitrogen atoms, and wherein when L, U, M or Q is -N⁺(-O)-, ring A contains no other nitrogen atom;

25

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

2

R^1 and R^2 , which may be the same or different, are hydrogen, C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_m(C_{3-6}$ cycloalkyl) wherein $m = 0, 1, 2$ or 3 , or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form an azetidine ring;

W, Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} alkylthio or C_{1-4} alkoxy; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Y and Z form a fused 5 to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring which may be saturated, unsaturated or aromatic, and wherein when Y and Z form a heterocyclic ring, in addition to carbon atoms, the linkage contains one or two heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen; and wherein W, Y and Z are not all hydrogen;

and

each R^4 is independently:

A-X, wherein $A = -(CH_2)_p-$ where p is 0, 1 or 2; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NHC(=O)R^6$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^6SO_2R^6$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN , CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^8$ or SO_2R^{10} ; R^6 , R^7 , R^8 and R^{10} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} ; R^9 is C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} ; R^{11} is hydrogen, C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} , $C(O)R^6$, CO_2R^9 , $C(O)NHR^6$ or $SO_2NR^6R^7$; R^{12} is fluoro (preferably up to 3), hydroxy, CO_2H , C_{3-6} cycloalkyl, NH_2 , $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O optionally substituted independently by one or more R^{13} ; or R^8 and R^7 , together with the nitrogen to which they are attached, form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally substituted independently by one or more R^{13} ; or

a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted independently by one or more R^{13} ;

wherein R^{13} is hydroxy, C_{1-4} alkoxy, fluoro, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl) or $-N(C_{1-6}$ alkyl)₂; or

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

3

when both M and Q are CR⁴, the R⁴ groups are linked so that together with the interconnecting atoms, the R⁴ groups form a fused 5- to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring which may be saturated, unsaturated or aromatic (preferably the linkage is -(CH)₄-).

5

Unless otherwise indicated, any alkyl group may be straight or branched and is of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 and particularly 1 to 3 carbon atoms.

Unless otherwise indicated, any heterocyclyl group contains 5 to 7 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur, and may be saturated, unsaturated or aromatic. Examples of heterocyclyl groups are furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazoliny, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, sulfolanil, tetrazolyl, triazinyl, azepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, diazepinyl and thiazolinyl. In addition, the term heterocyclyl includes fused heterocyclyl groups, for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, oxazolopyridinyl, benzofuranil, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, dihydroquinazolinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzofuranil, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl. The term heterocyclic should be similarly construed.

Unless otherwise indicated, any carbocyclyl group contains 3 to 8 ring-atoms, and may be saturated, unsaturated or aromatic. Preferred saturated carbocyclyl groups are cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl. Preferred unsaturated carbocyclyl groups contain up to 3 double bonds. A preferred aromatic carbocyclyl group is phenyl. The term carbocyclic should be similarly construed. In addition, the term carbocyclyl includes any fused combination of carbocyclyl groups, for example naphthyl, phenanthryl, indanyl and indenyl.

Preferably only one of L, U, M and Q is -N- or -N⁺(-O)-. More preferably L is -C(H)-.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

4

Preferably R^1 and R^2 , which may be the same or different, are hydrogen or C_1 - C_6 alkyl (preferably methyl) or R^1 and R^2 , together with the nitrogen to which they are attached, form an azetidine ring. More preferably, R^1 is methyl and R^2 is
5 hydrogen or methyl, or R^1 and R^2 , together with the nitrogen to which they are attached, form an azetidine ring. More preferably still R^1 is methyl and R^2 is hydrogen or methyl.

Preferably W is hydrogen, C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl), C_{1-4} alkoxy
10 (preferably methoxy or ethoxy) or halogen (preferably chloro, fluoro or bromo) and Y and Z are as defined in the first aspect.

More preferably W is hydrogen, methyl or ethyl; and Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, methyl, ethyl, CF_3 , OCF_3 , methylthio, ethylthio,
15 methoxy, ethoxy, chloro, fluoro or bromo; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Y and Z form a fused 5 to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring which may be saturated, unsaturated or aromatic, and wherein when Y and Z form a heterocyclic ring, in addition to carbon atoms, the linkage contains one or two heteroatoms independently selected from
20 oxygen, sulfur and nitrogen; wherein W, Y and Z are not all hydrogen.

More preferably still W is hydrogen; and Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methylthio, ethylthio,
25 methoxy or ethoxy; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Z and Y form a fused 5 to 7-membered heterocyclic ring containing one or more sulfur atoms; wherein Y and Z are not both hydrogen.

When Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Z and Y form a fused 5 to 7-membered heterocyclic ring containing one or more sulfur
30 atoms, preferred linkages forming the fused ring are $-S(CH_2)_2-$, $-CH_2S-CH_2-$ or $-S(CH_2)_2O-$ wherein either end of these linkages corresponds to either group Y or Z.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

5

Preferably when present each R^4 is independently $-(CH_2)_p-X$, where p is 0, 1 or 2 (preferably 0 or 1); X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NH(C=O)R^6$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^6SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN , CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ or SO_2R^{10} ; wherein R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl); and R^9 is C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl).

More preferably when present each R^4 is independently $-(CH_2)_p-X$, where p is 0 or 1; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^9$, hydroxy or NR^6R^{11} ; wherein R^6 , R^7 , R^8 , or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl); and R^9 is C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl). More preferably still, each R^4 is hydrogen or methyl.

Preferably

only one of L , U , M and Q is $-N-$ or $-N^+(-O)-$; R^1 and R^2 , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl; or R^1 and R^2 , together with the nitrogen to which they are attached, form an azetidine ring; W is hydrogen, C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl), C_{1-4} alkoxy (preferably methoxy or ethoxy) or halogen (preferably chloro, fluoro or bromo) and Y and Z are as defined in the first aspect; and when present each R^4 is independently $-(CH_2)_p-X$, where p is 0, 1 or 2 (preferably 0 or 1); X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NH(C=O)R^6$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^6SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN , CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ or SO_2R^{10} ; wherein R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl); and R^9 is C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl).

More preferably

L is $-C(H)-$; U is $-C(H)-$ or $-N-$; M and Q , which may be the same or different, are $-N-$ or $-C(R^4)-$; R^1 is methyl;

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

6

R^2 is hydrogen or methyl;

W is hydrogen;

Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methylthio, methoxy or ethyl; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Z and Y form a fused 5 to 7-membered heterocyclic ring containing one or more sulfur atoms (preferred linkages are $-S(CH_2)_2-$, $-CH_2S-CH_2-$ or $-S(CH_2)_2O-$ wherein either end of these linkages corresponds to either group Y or Z); and each R^4 is independently $-(CH_2)_pX$, where p is 0 or 1; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^8SO_2R^9$, hydroxy or NR^8R^{11} ; wherein R^6 , R^7 , R^8 , or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl); and R^9 is C_{1-6} alkyl (preferably methyl or ethyl) (preferably each R^4 is hydrogen or methyl).

15 Preferred compounds are:

N-methyl-*N*-({4-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine,

N-[4-(2,3-dihydro-1-benzothien-5-yloxy)-3-pyridinyl]methyl)-*N*-methylamine,

N-({4-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-*N*-methylamine,

N-methyl-*N*-({3-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methyl)amine,

20 *N*-methyl-*N*-({3-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methyl)amine,
N-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathin-7-yloxy)-6-methyl-3-pyridinyl]methyl)-*N*-methylamine,

N-methyl-*N*-({6-methyl-4-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine,

25 *N*-({4-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-*N,N*-dimethylamine,

N-({4-[3-fluoro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-*N,N*-dimethylamine,

N,N-dimethyl-*N*-({3-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methyl)amine,

30 *N*-[4-(2,3-dihydro-1-benzothien-5-yloxy)-3-pyridinyl]methyl)-*N,N*-dimethylamine,

N-({4-[3-Methoxy-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-*N,N*-dimethylamine,

N,N-dimethyl-*N*-({4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine,

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

7.

N,N-dimethyl-*N*-({4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine, and
N,N-dimethyl-*N*-({4-[3-methyl-4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine.

- 5 For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternatives groups, the selected groups may be the same or different. For the avoidance of doubt, the term independently means that where more than one substituent is selected from a number of
- 10 possible substituents, those substituents may be the same or different.

The pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of the compounds of formula I include suitable acid addition salts, which are formed from acids which form non-toxic salts and examples are the hydrochloride/chloride, 15 hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, fumarate, pamoate, aspartate, besylate, bicarbonate/carbonate, camsylate, D and L-lactate, D and L-tartrate, edisylate, mesylate, malonate, orotate, gluceptate, methylsulphate, stearate, glucuronate, 2-napsylate, tosylate, hibenzone, nicotinate, isethionate, malate, 20 maleate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, esylate and pamoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, 25 choline, diolamine, olamine, arginine, glycine, tromethamine, benzathine, lysine, meglumine and diethylamine salts. For reviews on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; Bighley *et al*, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; and P L Gould, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, 30 page 453-497.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the invention include the hydrates thereof.

Also included within the scope of the compound and various salts of the invention are polymorphs thereof.

Hereinafter, compounds their pharmaceutically acceptable salts, their solvates or polymorphs, defined in any aspect of the invention (except intermediate compounds in chemical processes) are referred to as "compounds of the invention".

The compounds of the invention have the advantage that they are selective inhibitors of the re-uptake of serotonin (SRIs) (and so are likely to have reduced side effects), they have a rapid onset of action (making them suitable for administration shortly before an effect is required), they have desirable potency and associated properties. Compounds that selectively inhibit the re-uptake of serotonin, but not noradrenaline or dopamine, are preferred.

The compounds of the invention may possess one or more chiral centres and so exist in a number of stereoisomeric forms. All stereoisomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. Racemic compounds may either be separated using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase or resolved to yield individual enantiomers utilising methods known to those skilled in the art. In addition, chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of the invention.

The compounds of the invention may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form, α -pyridonyl.

The invention also includes radiolabelled compounds.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of the invention, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances,

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

9

be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention.

5

All protected derivatives and prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention. Examples of suitable pro-drugs for the compounds of the present invention are described in *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference).

10

It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within compounds of the invention.

15

Preferred prodrugs for compounds of the invention include: esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

20

Compounds of the invention may be prepared, in known manner in a variety of ways. In the following reaction schemes and hereafter, unless otherwise stated R^1 to R^{15} , L, U, M, Q, W, Y and Z are as defined in the first aspect. These processes form further aspects of the invention.

25

Throughout the specification, general formulae are designated by Roman numerals I, II, III, IV etc. Subsets of these general formulae are defined as Ia, Ib, Ic etc, IVa, IVb, IVc etc.

30

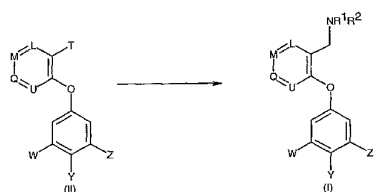
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

10

Compounds of general formula I may be prepared from compounds of general formula II by a variety of methods (see Scheme 1)

Scheme 1



- 5 i) Compounds of general formula I may be prepared from compounds of general formula II where T is -CHO, by reaction with an amine of formula HNR^1R^2 (or a salt thereof), followed by reduction with a hydride reducing agent in a suitable solvent. When either R^1 or R^2 is hydrogen, suitable solvents include protic solvents such as ethanol, and sodium borohydride is an appropriate reducing agent as exemplified by Examples 18 to 33 and 56 to 57 herein. When neither R^1 or R^2 are hydrogen, tetrahydrofuran/dichloromethane is a suitable solvent system and sodium triacetoxyborohydride is a suitable reducing agent. In such reactions the use of a salt form of HNR^1R^2 , such as the hydrochloride or acetate is preferable, and an auxiliary base, to aid solubility of the HNR^1R^2 salt, such as triethylamine may optionally be added along with acetic acid, as exemplified by Examples 94 to 99 and 101 herein.
- 20 ii) Compounds of general formula I may be prepared from compounds of general formula II where T is $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ and R^{10} = methyl or ethyl, by reaction with an amine of general formula NHR^1R^2 to form an amide, followed by reduction to provide an amine.
- 25 iii) Compounds of general formula I may be prepared from compounds of general formula II where T is cyano, by reduction to its corresponding amine of formula $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, using hydride reducing agents such as $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ or lithium aluminium hydride (as exemplified by Examples 1 to

16) or by hydrogenation with a suitable metal catalyst for example Raney Nickel (see Example 17).

- iv) Compounds of general formula I may be prepared from compounds of general formula II where T is $-C(O)NR^1R^2$, by reduction to provide an amine, for example with a hydride reducing agent such as $BH_3 \cdot THF$ or lithium aluminium hydride (see Examples 38 and 48 to 54).

Alternatively, compounds of general formula I having a particular NR^1R^2 group may be converted into other compounds of general formula I having a different NR^1R^2 group. For example:

- i) Compounds of formula I wherein either R^1 or R^2 is hydrogen, can be converted into a compound of formula I wherein neither R^1 nor R^2 is hydrogen, by reaction with an aldehyde and a hydride reducing agent. Suitable aldehydes include formaldehyde, suitable reducing agents include sodium tri(acetoxy)borohydride and the reaction is preferably conducted in a solvent which does not interfere with the reaction, such as dichloromethane at or below room temperature, as exemplified by Examples 59 to 93 and the method described for Example 58.
- ii) Compounds of formula I wherein R^1 or R^2 is hydrogen, can be converted into a compound of formula I wherein R^1 or R^2 is methyl, by reaction with a formylating agent, for example pentafluorophenyl formate, in a suitable solvent, followed by subsequent reduction of the intermediate *N*-formyl compound with a hydride reducing agent such as $BH_3 \cdot THF$ or lithium aluminium hydride in an inert solvent, preferably at elevated temperature. Suitable formylating agents include pentafluorophenyl formate (formed from formic acid, pentafluorophenol and dicyclohexylcarbodiimide) and suitable solvents for the formylation include dichloromethane. Suitable reducing agents include borane-tetrahydrofuran complex and suitable inert solvents for the reduction include tetrahydrofuran as exemplified by Examples 34 to 47 and 55 herein.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

12

Compounds of formula I where M or Q is $-C(R^4)-$ may be prepared from the corresponding halo compound by a variety of methods:

- 5 i) Compounds of formula I where M or Q is $-C(CN)-$ may be prepared by reaction of the corresponding halo compound with a cyanide salt in the presence of a Pd(0) or (II) catalyst in a high boiling solvent at elevated temperatures. Suitable Pd catalysts include palladium tetrakis(triphenylphosphine), suitable cyanide salts include $Zn(CN)_2$ and
10 suitable high boiling solvents which do not adversely affect the reaction include dimethylformamide.
- ii) Compounds of formula I where M or Q is $-C(CO_2R)-$ may be prepared by
15 reacting the corresponding halo compound with carbon monoxide at high pressure with a Pd(0) or (II) catalyst, in an alcohol solvent (ROH wherein R is $C_1 - C_4$ alkyl), in the presence of a base at elevated temperatures. For example the reaction may be carried out at pressures in the region of about 100 to 200 p.s.i., whilst suitable Pd catalysts include dichloro[1-1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium (II) chloride dichloromethane
20 adduct, suitable bases include triethylamine and suitable alcohol solvents include methanol as exemplified by Example 107 herein.

Alternatively compounds of formula I where M or Q is $-C(R^4)-$ may be prepared
25 from the corresponding compound of formula I where M or Q is $-C(R^4)-$ by a variety of methods.

- i) Compounds of formula I where M or Q is $-C(NH_2)-$ may be prepared from
the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(NO_2)-$ by
30 treatment with a reducing agent in a protic solvent at, or above, room temperature. Suitable reducing agents include iron powder / calcium chloride, suitable protic solvents include aqueous ethanol or acetic acid.

- ii) Compounds of formula I where M or Q is $-C(NHSO_2R^9)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(NH_2)-$ by reaction with a sulfonylating agent in the presence of a base in an inert solvent which does not adversely affect the reaction at, or below, room temperature. Suitable sulfonylating agents include methanesulfonyl chloride, suitable bases include triethylamine and suitable inert solvents include dichloromethane.
- iii) Compounds of formula I where M or Q is $-C(NR^8SO_2R^8)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(NHSO_2R^8)-$, by treatment with an alkylating agent and a base in a suitable inert solvent. Examples of suitable alkylating agents include methyl iodide, suitable bases include potassium carbonate and suitable inert solvents include acetonitrile.
- iv) Compounds of formula I where M or Q is $-C(C(=O)NH_2)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(CN)-$, by hydrolysis under basic, oxidative or acid conditions. Basic hydrolysis is preferably conducted with a hydroxide salt such as potassium hydroxide in a protic solvent such as t-butanol at elevated temperatures.
- v) Compounds of formula I where M or Q is $-C(CH_2OH)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(CO_2R^{10})-$, by treatment with a hydride reducing agent, such as lithium aluminium hydride.
- vi) Compounds of formula I where M or Q is $-C(CO_2H)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(CO_2R^9)-$, by treatment with a suitable hydroxide salt in the presence of water and a suitable co-solvent. Suitable hydroxide salts include lithium hydroxide and suitable co-solvents include methanol as exemplified by the method for Example 108 herein.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

14

vii) Compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{CONR}^6\text{R}^7)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})-$, by treatment with a coupling agent, a base and an amine HNR^6R^7 in a suitable inert solvent which does not adversely affect the reaction. Suitable coupling agents include 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride in the presence of 1-hydroxybenzotriazole, suitable bases include *N,N*-diisopropylethylamine and suitable solvents include dichloromethane as exemplified by Example 108 herein.

10

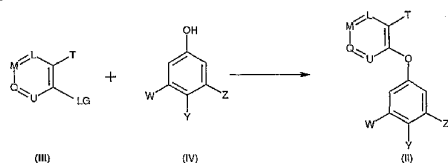
viii) Compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{Me})-$, by treatment with a suitable oxidising agent in a suitable solvent which does not adversely affect the reaction.

15

Compounds of formula II may be prepared in turn from the coupling of compounds of general formula IV with compounds of general formula III, wherein LG is a suitable leaving group such as halogen (F, Cl, Br or I) or a sulfonate ester such as trifluoromethanesulfonate or methanesulfonate (preferably LG is F or Cl) (See Scheme 2). Such coupling reaction may be accomplished by techniques known in the art, such as via reaction with potassium carbonate in a suitable solvent such as dimethylformamide under appropriate reaction conditions such as elevated temperature and in an inert atmosphere (see Preparations 18 to 63). This process forms a further aspect of the invention.

25

Scheme 2



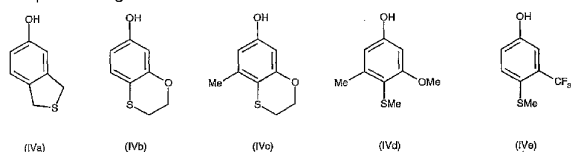
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

15

Alternatively compounds of formula II where T is $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ may be prepared from the corresponding compounds of formula II where T is $-\text{CO}_2\text{H}$, by treatment with a coupling agent and an amine HNR^1R^2 in a suitable inert solvent which does not adversely affect the reaction. Suitable coupling agents include carbonyldiimidazole, suitable amines include methylamine and suitable solvents include tetrahydrofuran as exemplified by Preparation 64 herein. Compounds of formula II where T is $-\text{CO}_2\text{H}$ may themselves be formed from compounds of formula II where T is $-\text{CN}$ by treatment with a suitable hydroxide salt in the presence of water and a suitable co-solvent at an appropriate temperature. Suitable hydroxide salts include sodium hydroxide and suitable co-solvents include ethanol as exemplified by Preparation 64 herein.

Many compounds of formula IV are either known and available from commercial sources or are available from commercially available materials using known techniques (see Examples hereinafter). However some compounds of formula IV are novel. According to a further aspect, the invention provides the following compounds of general formula IV:



Compounds of formula III are either known and available from commercial sources or are available from commercially available materials using known techniques (see Examples hereinafter). In particular compounds of formula III where M or Q are $-\text{C}(\text{R}^4)-$ may be prepared from the corresponding halo compound, in analogous fashion to the methods described above to prepare compounds of formula I. Alternatively compounds of formula III where M or Q are $-\text{C}(\text{R}^4)-$ may be prepared from the corresponding compound of formula III, in analogous fashion to the methods described above to prepare compounds of formula I.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

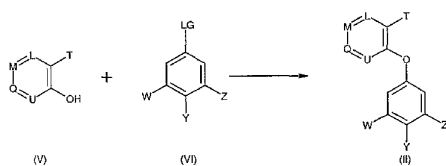
16

The skilled person will appreciate that in appropriate cases introduction/elaboration of R^1 can be performed prior to conversion of T to $-CH_2NR^1R^2$.

- 5 Further, the skilled person will appreciate that the ether coupling (see Scheme 2) may be performed after conversion of the group T to the group $-CH_2NR^1R^2$.

- The skilled chemist will appreciate that diaryl ethers may be prepared using a number of synthetic methodologies. For a review of methodologies see J S Sawyer, *Tetrahedron*, 56 (2000) 5045-5065, incorporated herein by reference. In particular, compounds of general formula II may be prepared from compounds V and VI, wherein LG is a suitable leaving group such as halogen (F, Cl, Br or I) or a sulfonate ester such as trifluoromethanesulfonate or methanesulfonate (preferably LG is F or Cl) (see Scheme 3). Suitable reaction conditions are similar to those described above for the coupling reaction shown in Scheme 2, optionally in the presence of a suitable metal catalyst.

Scheme 3



- 20 Compounds of formulae V and VI are either known and available from commercial sources or are available from commercially available materials using known techniques (see Examples hereinafter).

- It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of formula I. This may be achieved by conventional techniques, for example as described in 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, by T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1999.

The compounds of the invention are useful because they have pharmacological activity in mammals, including humans. More particularly, they are useful in the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated. Disease states that may be mentioned include

5 hypertension, depression (e.g. depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in infertile women, paediatric depression, major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, post partum depression and grumpy old man syndrome),

10 generalized anxiety disorder, phobias (e.g. agoraphobia, social phobia and simple phobias), posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders (e.g. anorexia nervosa and bulimia nervosa), obesity, chemical dependencies (e.g. addictions to alcohol, cocaine, heroin, phenobarbital, nicotine and benzodiazepines), cluster headache,

15 migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders (e.g. dementia, amnesic disorders, and age-related cognitive decline (ARCD)), Parkinson's diseases (e.g. dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias), endocrine disorders (e.g. hyperprolactinaemia), vasospasm (particularly in the cerebral

20 vasculature), cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion), negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), chronic paroxysmal hemicrania, headache (associated with

25 vascular disorders), emotional lability, pathological crying, sleeping disorder (cataplexy) and shock.

Disorders of particular interest include depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder,

30 substance abuse disorders and sexual dysfunction including (in particular) premature ejaculation. Premature ejaculation may be defined as persistent or recurrent ejaculation before, upon or shortly after penile penetration of a sexual partner. It may also be defined as ejaculation occurring before the individual

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

18

wishes [see "The Merck Manual", 16th edition, p 1576, published by Merck Research Laboratories, 1992].

Thus, according to further aspects, the invention provides:

5

i) A compound of formula (I), as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, for use as a medicament.

10 ii) The use of a compound of formula (I), as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, for example hypertension, depression, generalized anxiety disorder, phobias, posttraumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature
15 ejaculation, eating disorders, obesity, chemical dependencies, cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders, Parkinson's diseases, endocrine disorders, vasospasm, cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders, negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome,
20 fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, male impotence, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), chronic paroxysmal hemicrania, headache (associated with vascular disorders), emotional lability, pathological crying,
25 sleeping disorder (cataplexy) and shock.

iii) The use of a compound of formula (I), as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated
30 where that disorder is depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

19

- iv)
- iii) The use of a compound of general formula (I) as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of premature ejaculation, and also provides a method of treatment or prevention of premature ejaculation comprising the administration of this compound to a patient in need of such treatment or prevention.
- iv) A method of treatment or prevention of depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, to a patient in need of such treatment or prevention.
- v) A method of increasing ejaculatory latency which comprises the administration of an effective amount of a compound of formula (I) as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, to a male desiring increased ejaculatory latency.
- vi) A compound of formula (I) as defined in the first aspect, pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, for example depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction including premature ejaculation.
- It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

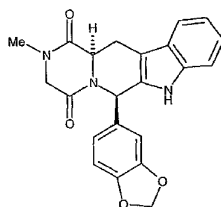
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

20

The compounds of the invention may be administered alone or as part of a combination therapy. If a combination of active agents are administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially. In particular, the compounds of the invention may be combined with the following for the treatment of PE:

- Alpha-blockers (e.g. phentolamine, doxazosin, tamsulosin, terazasin, prazosin and Example 19 of WO9830560;
- Apomorphine - teachings on the use of apomorphine as a pharmaceutical may be found in US-A-5945117;
- Dopamine D2 agonists (e.g. Premiprival, Pharmacia Upjohn compound number PNU95666);
- Melanocortin receptor agonists (e.g. Melanotan II);
- PGE1 receptor agonists (e.g. alprostadil);
- Mono amine transport inhibitors, particularly Noradrenaline Re-uptake Inhibitors (NRIs) (e.g. Reboxetine), other Serotonin Re-uptake Inhibitors (SRIs) (e.g. paroxetine) or Dopamine Re-uptake Inhibitors (DRIs);
- 5-HT_{1A} antagonists (e.g. robalzotan)
- PDE inhibitors such as PDE2 (e.g. erythro-9-(2-hydroxyl-3-nonyl)-adenine) and Example 100 of EP 0771799-incorporated herein by reference) and in particular a PDE5 inhibitor (e.g. sildenafil, 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine i.e. vardenafil / Bayer BA 38-9456 or IC351 (see structure below, Icos Lilly)).



IC351 (Icos Lilly)

25

For human use the compounds of the invention can be administered alone but in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. Accordingly the present invention provides for a composition comprising a compound of formula (I) as disclosed herein, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

For example, the compounds of the invention, can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. The compounds of the invention may also be administered via intracavernosal injection. The compounds of the invention may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine, and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

22

agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form, i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The compounds of the invention can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

23

solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The following dosage levels and other dosage levels herein are for the average human subject having a weight range of about 65 to 70 kg. The skilled person will readily be able to determine the dosage levels required for a subject whose weight falls outside this range, such as children and the elderly.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the invention or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 500 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compounds of the invention or salts or solvates thereof may contain from 5 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including PE), compounds of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

Example Tablet Formulation

In general a tablet formulation could typically contain between about 0.01mg and 500mg of a compound according to the present invention (or a salt thereof) whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 10mg tablet is illustrated:

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

24

	<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
	Free acid, Free base or Salt of Compound	10.000*
	Lactose	64.125
5	Starch	21.375
	Croscarmellose Sodium	3.000
	Magnesium Stearate	1.500

* This quantity is typically adjusted in accordance with drug activity.

10

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebulizer with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra- fluoro-ethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

Alternatively, the compounds of the invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the invention may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters, wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

26

drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of the compounds of the invention will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 5 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.4g of compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician will in any event determine the actual dosage which will be most suitable for any particular patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are, of course only exemplary of the average case and there may be instances where higher or lower doses are merited, and such are within the scope of the invention.

Oral administration is preferred. Preferably, administration takes place shortly before an effect is required.

For veterinary use, a compound of the invention, or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus according to a further aspect, the invention provides a pharmaceutical formulation containing a compound of formula (I), as defined in the first aspect, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used:

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

27

Arbacel®	filter agent
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Celite®	filter agent
CDI	carbonyldiimidazole
Δ	heat
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
Ex	Example
ES ⁺	electrospray ionisation positive scan
ES ⁻	electrospray ionisation negative scan
h	hours
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
m/z	mass spectrum peak
min	minutes
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance
Prec	Precursor
Prep	Preparation
THF	tetrahydrofuran
TS ⁺	thermospray ionisation positive scan
WSCDI	water soluble carbodiimide (1-[3-dimethylaminopropyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)

- ¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; DMSO, dimethylsulphoxide. The abbreviation psi means pounds per square inch and LRMS means low resolution mass spectrometry. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

28

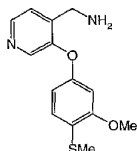
refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Melting points were determined using a Perkin Elmer DSC7 at a heating rate of 20°C/minute).

5

Where indicated, compounds were characterised as their hydrochloride salts. A typical procedure for formation of hydrochloride salts is given in Example 48. The procedure can be carried out with other solvents e.g. diethyl ether or DCM.

10 EXAMPLE 1

{3-[3-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methylamine



The product from Preparation 57 (1.56 g, 5.73 mmol) was dissolved in THF and treated with borane-THF complex (1M in THF). The resulting yellow solution was heated at reflux for 4.5 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched by the cautious addition of 6M hydrochloric acid (17 mL) and then the mixture was heated at reflux for a further 4 h. The reaction mixture was evaporated to remove most of the THF and the resulting yellow solution was washed with Et₂O (2 x 10 mL). The aqueous fraction was basified to pH 12 using NaOH pellets and extracted with EtOAc (3 x 20 mL), then DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to a pink oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (95:5:0.5)] afforded the title compound as a rose coloured oil (646 mg, 42%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.48 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, d).

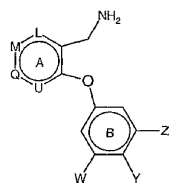
EXAMPLES 2-16

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

29

The following compounds of formula Ic, i.e. compounds of general formula I wherein R¹ and R² are hydrogen, were prepared in an analogous fashion to Example 1, starting from the nitrile intermediate indicated.



(Ic)

Ex	Prec	L	M	Q	U		Data
2	Prep. 52	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.28 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.29 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.57 (1H, m), 4.33 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.06 (2H, m), 1.54 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
3	Prep. 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 8.73 (3H, brs), 8.50 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.02 (2H, m), 4.17 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.26 (3H, s); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
4	Prep. 49	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.26 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.14 (2H, d), 6.78 (2H, d), 3.78 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.46 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 247 (MH ⁺)
5	Prep. 50	-N-	-C(H)-	-C(H)-	CH		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 8.34 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.14 (2H, m), 6.91 (2H, d), 4.05 (2H, s), 2.47 (3H, s), 1.83 (2H, s); MS m/z (TS ⁺) 247 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

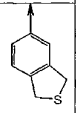
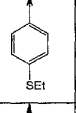
30

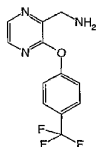
Ex	Prec	L	M	Q	U		Data
6	Prep. 51	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Used crude as free base in following step as 50:50 mixture with phenol from prep. 7; δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.40 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.17-7.27 (1H, m), 6.64-6.69 (2H, m), 3.87 (2H, s), 2.40 (3H, s)
7	Prep. 54	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.86 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.41 (1H, d)
8	Prep. 55	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.55 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
9	Prep. 53	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.20 (3H, t), 2.60 (2H, q), 3.88 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.34 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.32 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 229 (MH ⁺)
10	Prep. 56	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.10 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.87 (4H, m), 3.95 (2H, s), 6.75 (1H, dd), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.38 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.33 (1H, d)
11	58	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.23 (2H, t), 3.37 (2H, t), 3.88 (2H, s), 6.58 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.37 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.36 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 259 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

31

Ex	Prec	L	M	Q	U		Data
12	59	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.23 (3H, t), 2.46 (3H, s), 2.76 (2H, q), 3.93 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
13	60	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 3.95 (2H, s), 4.23 (4H, m), 6.85 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 259 (MH ⁺)
14	61	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.33 (3H, t), 2.93 (2H, q), 3.93 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.42 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
15	62	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.83 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 281 (MH ⁺)
16	63	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.40 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.79 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.41 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, d)

EXAMPLE 17{3-[4-(Trifluoromethyl)phenoxy]-2-pyrazinyl}methylamine

WO 02/083643

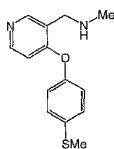
PCT/IB02/01032

32

The product from Preparation 48 (500 mg, 1.9 mmol) was dissolved in a mixture of water/ acetic acid/ pyridine (1:1:2; 15 mL), sodium hypophosphite (1.0 g, 11.4 mmol) was added and the mixture was adjusted to pH ca. 4 by the addition of glacial AcOH. Raney nickel (50% slurry in water, 200 mg) was added and the mixture was heated at 50°C for 2 h. After cooling to room temperature, the catalyst was removed by filtration and the pH of the filtrate was adjusted to pH 10-11 by the addition of sodium carbonate and water. The mixture was then extracted three times with DCM and the combined organic layers were washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated. The resulting oil was purified twice by flash chromatography, initially [SiO₂; DCM/ MeOH, (95:5)] and afterwards [SiO₂; EtOAc/ pentane/ methanol (80:20:2)] to afford the title compound as cream solid (110 mg, 22%); δ (CDCl₃, 400 MHz) 8.26 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.19 (2H, s); MS m/z (TS⁺) 270 (MH⁺).

15 EXAMPLE 18

N-Methyl-N-((4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)-3-pyridinyl)methyl)amine



The product from Preparation 25 (3.73 g, 15 mmol) was dissolved in 8M MeNH₂ in ethanol solution (19 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Sodium borohydride (1.7 g, 45 mmol) was added portionwise over 30 min and the resulting mixture was stirred for 15 h. The mixture was then evaporated to dryness, diluted with water (10 mL) and quenched by the cautious addition of 2M HCl until effervescence ceased. After standing for 5 minutes, the mixture was basified by the addition of 2M sodium hydroxide solution and extracted with EtOAc (2 x 25 mL) and evaporated to a yellow oil. The title compound was obtained as an oil after purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ methanol/ 880 NH₃ (93:7:1)] and the hydrochloride salt was formed by dissolution in EtOAc (200 mL) and treatment with 1M HCl in diethyl ether (35 mL). The product was collection by filtration and dried under vacuum (3.40 g, 68%); Bis

WO 02/083643

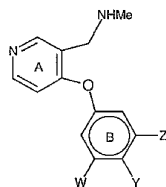
PCT/IB02/01032

33

HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.73 (1H, d), 9.03 (1H, s); MS m/z (TS^+) 261 (MH^+).

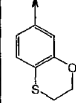
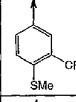
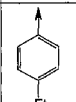
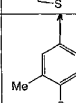
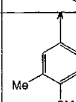
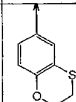
EXAMPLES 19-33

- 5 The following compounds of formula Id, i.e. compounds of general formula I where R^1 is methyl, R^2 is hydrogen, M is -N- and Q, U and L are -C(H)-, were prepared by methods analogous to Example 18 from the aldehyde precursors indicated.



(Id)

Ex	Precursor aldehyde	Data
19		Bis HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.91 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.23 (3H, m), 7.42 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.01 (1H, s); MS m/z (ES^+) 275 (MH^+)
20		Bis HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.50 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.20 (2H, t), 7.27 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.69 (1H, d), 8.95 (1H, s); MS m/z (TS^+) 279 (MH^+)
21		Bis HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.86 (3H, s), 3.37 (2H, t), 3.43 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.88 (1H, s); MS m/z (TS^+) 272 (M^+)
22		δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.59 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.48 (1H, s); MS m/z (TS^+) 295, 297 (MH^+)

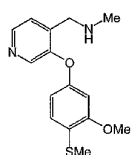
Ex	Precursor aldehyde		Data
23	Prep. 24		Free base: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, m), 6.55-6.65 (3H, m), 7.03 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
24	Prep. 26		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.59 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.25 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.70 (2H, m), 8.70 (1H, d), 8.98 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 329 (MH ⁺)
25	Prep. 32		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.64 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.34 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.98 (1H, s), 9.60 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
26	Prep. 29		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.22 (3H, t), 2.45 (3H, s), 2.64 (2H, q), 3.86 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.20 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.44 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
27	Prep. 30		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (3H, s), 4.31 (4H, s), 4.59 (2H, s), 7.22-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
28	Prep. 31		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.21 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.24 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.91 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
29	Prep. 18		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.70 (1H, m), 8.96 (1H, m); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)
30	Prep. 33		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.38 (2H, m), 6.56 (1H, d), 6.65 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.80 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.42 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

35

Ex	Precursor aldehyde		Data
31	Prep. 35		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.48 (3H, s), 2.76 (2H, q), 2.90 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.37 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
32	Prep. 36		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, q), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.00-7.07 (3H, m), 7.46 (1H, d), 8.74 (1H, d), 9.00 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
33	Prep. 37		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.52 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.15 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.04 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 295 (MH ⁺)

EXAMPLE 34{3-[3-Methoxy-4-(methylsulfonyl)phenoxy]-4-pyridinyl}-N-methylmethanamine

- 5 Pentafluorophenol (852 mg, 4.64 mmol) was dissolved in diethyl ether (15 mL) and the solution cooled to 0°C. Formic acid (209 μ L, 5.56 mol) was added followed by DCCl (956 mg, 4.64 mmol) and the mixture was stirred for 10 min. The white suspension was filtered off and the filtrate was cooled to 0°C and treated with a solution of the product from Example 1 (640 mg, 2.32 mmol) in
- 10 DCM (10 mL) and triethylamine (323 μ L, 2.32 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The solvents were then removed under reduced pressure and the residue was basified with water (10 mL)/ 880 NH₃ (1 mL) and extracted with DCM (4 x 15 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to an oily-solid residue (844 mg, ca.100%);
- 15 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.98 (1H, brs), 6.50

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

36

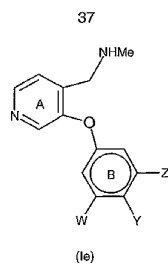
(1H, dd), 6.59 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.38 (1H, d). This material was carried on directly to the reduction stage without further purification. The crude formamide was dissolved in THF (10 mL) and treated with borane-THF complex (1M in THF, 7 mL, 7 mmol). The resulting pale yellow solution was heated at reflux under nitrogen for 3.5 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched by the careful addition of 6 M HCl (7 mL) and the mixture was subsequently heated to reflux for 3 h. Most of the THF was removed by evaporation and the resulting aqueous solution was washed with diethyl ether (2 x 10 mL) and then basified by the addition of 880 NH₃. Extraction with DCM (4 x 10 mL) followed by drying of the combined extracts (MgSO₄) and evaporation afforded a clear oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (95:5:0.5)] gave the desired compound as a colourless oil. A portion of this material (300 mg) was dissolved in DCM (5 mL) and treated with 1M HCl in diethyl ether (5 mL) and the resulting mixture was evaporated to dryness twice from DCM. The resulting yellow oil was dissolved in DCM (5 mL) and treated with diethyl ether dropwise to induce precipitation. The solvents were removed under reduced pressure and the resulting pale yellow solid was dried under vacuum (345 mg); Bis HCl salt: δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 291 (MH⁺).

EXAMPLES 35-47

The following compounds of formula Ie, i.e. compounds of general formula I where R¹ is methyl, R² is hydrogen, Q is -N- and U, M and L are -C(H)-, were prepared by methods analogous to Example 34 from the primary amines indicated.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032



Ex	Precursor amine		Data
35	Ex 4		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.48 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.40 (2H, d), 8.00 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.58 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
36	Ex 6		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.46 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.47 (1H, t), 8.06 (1H, brd), 8.39 (1H, s), 8.61 (1H, brd); MS m/z (TS ⁺) 279 (MH ⁺)
37	Ex 10		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.15 (2H, quin), 2.90 (3H, s), 2.90-2.99 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.37 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 255 (MH ⁺)
38	Ex 3		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.25 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.61 (3H, m), 4.26 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.63 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
39	Ex 7		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.59 (3H, s), 2.66 (3H, m), 4.31 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.56 (1H, m), 9.64 (1H, brs); HRMS m/z 329.0919
40	Ex 8		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.92 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.99 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)

Ex	Precursor amine		Data
41	Ex 9		Bis HCl salt: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.17 (3H, t), 2.59 (2H, q), 2.78 (3H, s), 4.42 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.92 (1H, s), 8.29 (1H, br), 8.39 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
42	Ex 11		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.91 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.44 (2H, t), 4.60 (2H, s), 6.93 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, br), 8.33 (1H, br), 8.65 (1H, br); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
43	Ex 12		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.53 (3H, s), 2.79 (2H, q), 2.94 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
44	Ex 13		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.93 (3H, s), 4.28 (4H, s), 4.63 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.47 (1H, d), 8.14 (1H, br), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 273 (MH ⁺)
45	Ex 14		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.36 (3H, t), 2.93 (3H, s), 3.01 (2H, q), 4.65 (2H, s), 7.30 (2H, d), 7.52 (2H, d), 8.19 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.67 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
46	Ex 15		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.50 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.30 (1H, br), 7.42 (2H, m), 8.16 (1H, br), 8.37 (1H, br), 8.64 (1H, br); Elemental analysis calculated for C ₁₄ H ₁₂ ClN ₂ OS.2HCl.0.5H ₂ O : C, 44.64, H, 4.82, N, 7.44. Found: C, 44.89, H, 4.71, N, 7.29
47	Ex 16		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.05 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.50 (1H, br), 8.17 (1H, br), 8.36 (1H, br), 8.64 (1H, br); MS m/z (ES ⁺) 295 (MH ⁺)

Alternatively, the amine of Example 38 can be prepared from the amide of Preparation 64 as follows:

- 5 BH₃.THF (1M soln in THF, 400 mL, 0.4 mol) was added over 10 min to a solution of preparation 64 (28.3 g, 0.098 mol) in THF (200 mL) at room temperature under nitrogen. The mixture was heated at reflux for 4 h then allowed to cool to room

WO 02/083643

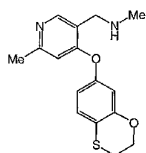
PCT/IB02/01032

39

temperature before being quenched by the cautious addition of MeOH (500 mL). After stirring for 30 min the solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in MeOH (100 mL) and treated cautiously with 6M HCl (700 mL). The mixture was heated at reflux for 45 min then cooled to room temperature and partially neutralised by the addition of 12M NaOH (300 mL) with cooling. The mixture was taken to pH 6 with Na₂HPO₄ (s) and shaken with EtOAc (800 mL) to give 3 layers. The lower, aqueous layer was basified to pH 10 with 12M NaOH and extracted with EtOAc (2 × 600 mL). The middle layer was partitioned between 2M NaOH (200 mL) and EtOAc (500 mL) and the combined organic extracts from the lower and middle layers were dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound (18 g, 67%) as a yellow oil. This was taken up in isopropyl alcohol (400 mL) and a solution of L-tartaric acid (9.5 g, 63 mmol) in isopropyl alcohol (300 mL) was added dropwise with stirring. The resulting suspension was heated briefly to reflux until all the solid had dissolved and then allowed to cool to room temperature. The resulting precipitate was filtered, dried *in vacuo* and recrystallised from EtOH (twice from 200 mL) to give the mono-tartrate salt of Example 38 (20.24 g) as a crystalline solid; $\delta_{\text{H}}(\text{CD}_3\text{OD}, 400 \text{ MHz})$ 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.36 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 275 (MH⁺)

EXAMPLE 48

N-{[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathiin-7-yloxy)-6-methyl-3-pyridinyl]methyl}-*N*-methylaniline



The product from Preparation 40 (1.23g, 3.89 mmol) was treated with borane-THF complex (1M in THF) (10 mL, 10 mmol) and the mixture was heated at reflux for 2 h. After being cooled to room temperature the reaction was quenched by the addition of methanol (10 mL). The resulting solution was evaporated to a yellow oil which was treated with 6M hydrochloric acid (10 mL) and heated at

WO 02/083643

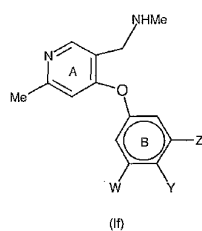
PCT/IB02/01032

40

- reflux for 1 h. After cooling to room temperature the solution was poured cautiously onto excess solid K_2CO_3 and the resulting mixture was extracted with DCM (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and evaporated to a clear oil. Purification of this oil by flash chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (93:7:1)] afforded the product as a clear oil. This was re-dissolved in EtOAc (30 mL) and treated with 1M HCl in diethyl ether (10 mL, 10 mmol) to form the bis hydrochloride salt which was collected by filtration and washed with excess diethyl ether (1.026 g, 67%); Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.61 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.81 (2H, brs), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.79 (1H, s); MS m/z (ES^+) 303 (MH^+).

EXAMPLES 49-52

- The following compounds of formula If, i.e. compounds of general formula I where R^1 is methyl, R^2 is hydrogen, Q is -C(Me)-, M is -N- and L and U are -C(H)-, were prepared by methods analogous to Example 48 from the precursor amide indicated.



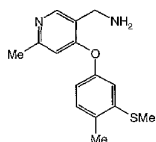
Ex	Precursor amide		Data
49	Prep 41		Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.54 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.81 (1H, s); MS m/z (TS^+) 275 (MH^+)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

41

Ex	Precursor amide		Data
50	Prep 42		Bis HCl salt: δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.22 (3H, brm), 7.16 (2H, m); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)
51	Prep 44		Bis HCl salt: δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.26 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.35 (1H, m), 8.87 (1H, s), 9.63 (2H, brs); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
52	Prep 43		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.53 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.18 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.35 (2H, m), 6.95 (3H, m), 7.16 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.61 (2H, brs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)

EXAMPLE 536-Methyl-4-[4-methyl-3-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methanamine

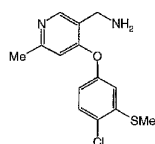
- 5 The title compound was prepared from the amide of Preparation 45 by the method of Example 48; δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.23 (1H, d), 8.29 (1H, s).

EXAMPLE 546-Methyl-4-[4-chloro-3-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methanamine

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

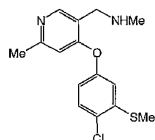
42



The title compound was prepared from the amide of Preparation 46 by the method of Example 48; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.34 (1H, d), 8.36 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 295 (MH⁺).

EXAMPLE 55

{4-[4-Chloro-3-(methylsulfanyl)phenoxy]-6-methyl-3-pyridinyl}-N-methylmethanamine



The title compound was prepared from the primary amine of Example 54 by the method of Example 34; δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.10 (2H, br), 7.34 (1H, br), 7.54 (1H, br), 8.82 (1H, s); MS m/z (ES⁺) 309 (MH⁺).

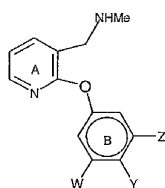
EXAMPLES 56-57

The following compounds of formula Ig, i.e. compounds of general formula I where R¹ is methyl, R² is hydrogen, U is -N- and L, M and Q are -C(H)-, were prepared by methods analogous to Example 18 from the aldehyde precursors indicated.

WO 02/083643

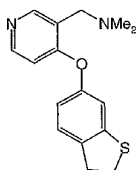
PCT/IB02/01032

43



(Ig)

Ex	Precursor aldehyde		Data
56	Prep 38		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.03 (2H, d), 7.08 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.98 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 261 (MH ⁺)
57	Prep 39		δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.33 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.98 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)

EXAMPLE 58*N*-[4-(2,3-Dihydro-1-benzothien-6-yloxy)-3-pyridinyl]methyl-*N,N*-dimethylamine

5

The bis hydrochloride salt of Example 25 (354 mg, 1.02 mmol) was dissolved in DCM (10 mL) and treated with formaldehyde (37% aqueous, 83 μ L, 1.02 mmol) and stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (435 mg, 2.05 mmol) was added and stirring was maintained for 30 min. The reaction was

10 quenched by the addition of 2M HCl and then basified with 10% aqueous K₂CO₃

WO 02/083643

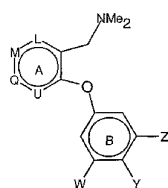
PCT/IB02/01032

44

solution. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to a volume of 50 mL. Ethereal HCl was added while stirring to form the bis hydrochloride salt, and stirring was continued at room temperature for 1 h. The mixture was then evaporated to dryness and the gummy residue stirred in diethyl ether for 30 min. The resulting off-white solid was collected by filtration (220 mg, 60%); Bis HCl salt δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 3.06 (6H, s), 3.35 (2H, m), 3.47 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.40 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.11 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 287 (MH⁺).

EXAMPLES 59-93

The following compounds of formula 1h, i.e. compounds of general formula I where R¹ and R² are methyl were prepared from the appropriate secondary or primary amines indicated, using methods analogous to Example 58. When primary amines were used as starting materials three equivalents of formaldehyde and four equivalents of sodium triacetoxyborohydride were used.



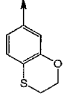
(1h)

Ex	Proc amine	L	M	Q	U		Data

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

45

Ex	Proc amine	L	M	Q	U		Data
59	Ex 22	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.27 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.55 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 309, 311 (MH ⁺)
60	Ex 48	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.61 (3H, s), 2.98 (6H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.81 (2H, s+d), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.85 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 317 (MH ⁺)
61	Ex 20	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.48 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.21 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 293 (MH ⁺)
62	Ex 49	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.57 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.02 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.93 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 289 (MH ⁺)
63	Ex 23	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ - DMSO, 400 MHz) 2.78 (6H, s), 3.19 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.83 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.21 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, s)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

46

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
64	Ex 4	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.23 (2H, d), 7.40 (2H, d), 8.17 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
65	Ex 21	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 3.04 (6H, s), 3.37 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.38 (1H, d), 8.74 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 287 (MH ⁺)
66	Ex 6	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 2.97 (6H, s), 4.59 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.56 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 293 (MH ⁺)
67	Ex 3	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 300 MHz) 2.26 (3H, s), 2.52 (3H, obs), 2.80 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 288 (MH ⁺)
68	Ex 52	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 2.77 (6H, s), 3.18 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.18 (1H, d), 8.96 (1H, s), 11.28 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 317 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

47

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
69	Ex 5	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, m), 8.41 (1H, m); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
70	Ex 2	CH	CH	N	CH		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.73 (6H, s), 3.15 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.40 (2H, d), 6.83 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.91 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.43 (1H, d), 11.07 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
71	Ex 24	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 3.01 (6H, s), 4.69 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.70 (2H, m), 8.72 (1H, d), 9.05 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 343 (MH ⁺)
72	Ex 51	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.26 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80 (6H, s), 4.47 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.33 (1H, m), 8.97 (1H, s), 11.20 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
73	Ex 7	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.58 (3H, s), 2.82 (6H, s), 4.46 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.56 (1H, d), 11.10 (1H, brs); HRMS m/z 343.1099 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

48

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
74	Ex 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.80 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
75	Ex 29	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.03 (6H, s), 3.87 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.72 (1H, d), 9.09 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 319 (MH ⁺)
76	Ex 28	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.23 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.19 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.25 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.97 (1H, s); MS m/z 317 (MH ⁺)
77	Ex 34	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.39 (3H, s), 3.02 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.59 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 305 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

49

Ex	Pre- amine	L	M	Q	U		Data
78	Ex 30	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (D_6 -DMSO, 400 MHz) 2.79 (6H, s), 3.16 (2H, m), 4.33 (2H, m), 4.49 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.18 (1H, d), 8.66 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z 303 (MH^+)
79	Ex 31	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.49 (3H, s), 2.77 (2H, q), 3.06 (6H, s), 4.73 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.29 (2H, m), 7.38 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.09 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH^+)
80	Ex 32	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, q), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 8.75 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 303 (MH^+)
81	Ex 27	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 300 MHz) 3.09 (6H, s), 4.33 (4H, s), 4.75 (2H, s), 7.25 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.13 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 287 (MH^+)
82	Ex 33	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.48 (3H, s), 3.03 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 309 (MH^+)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

50

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
83	Ex 42	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 3.05 (6H, s), 3.32 (2H, t), 3.45 (2H, t), 4.75 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.35 (1H, br), 8.65 (1H, br); MS m/z (ES ⁺) 287 (MH ⁺)
84	Ex 43	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.53 (3H, s), 2.79 (2H, q), 3.08 (6H, s), 4.80 (2H, s), 7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
85	Ex 44	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 3.04 (6H, s), 4.29 (4H, s), 4.71 (2H, s), 7.18 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.44 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 287 (MH ⁺)
86	Ex 45	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 1.27 (3H, t), 2.96 (2H, q), 3.01 (6H, s), 4.70 (2H, s), 7.23 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.13 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)

WO 02/083643

51

PCT/IB02/01032

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
87	Ex 46	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.50 (3H, s), 3.01 (6H, s), 4.72 (2H, s), 7.30 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.39 (1H, br), 8.63 (1H, br); Elemental analysis calculated for C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ OS.2HCl :C, 45.27, H, 5.27, N, 7.04. Found: C, 45.54, H, 5.38, N, 6.67
88	Ex 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 2.99 (6H, s), 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, dd), 7.19 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.54 (1H, d); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 309 (MH ⁺)
89	Ex 53	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.35 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.04 (6H, s), 4.66 (2H, s), 7.01 (1H, dd), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.94 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 373 (M+2HCl-H ⁺)
90	Ex 55	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.47 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.02 (6H, s), 4.61 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.88 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺) 323 (MH ⁺)

WO 02/083643

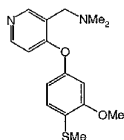
PCT/IB02/01032

52

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
91	Ex 56	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.49 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.50 (2H, s), 7.15 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.36 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.19 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
92	Ex 57	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.98 (6H, s), 4.50 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
93	Ex 102	-C(H)-	-N ⁺ (-O ⁻)-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 300 MHz) 2.52 (3H, s), 3.05 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.77 (1H, d), 9.20 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 291 (MH ⁺)

EXAMPLE 94

N-({4-[3-Methoxy-4-(methanesulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl}-*N,N*-dimethylamine



5

The product from Preparation 28 (527 mg, 1.91 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and treated with triethylamine (0.4 mL, 2.87 mmol), acetic acid (164 μ L, 2.87 mmol) and dimethylamine hydrochloride (234 mg, 2.87 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min before the addition of sodium

WO 02/083643

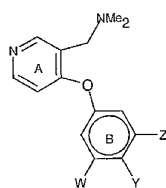
PCT/IB02/01032

53

triacetoxyborohydride (608 mg, 2.87 mmol) and the solution was left to stir for 18 h. The mixture was basified by the addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to an orange oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (95:5:0.5)] gave the title compound as a yellow oil. The hydrochloride salt was formed by dissolution in DCM, treatment with excess ethereal HCl and evaporation. The resulting solid was azeotroped twice with DCM to afford the desired title compound bis hydrochloride salt as a cream solid (56 mg, 77%); Bis HCl salt: δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.08 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.08 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 305 (MH⁺).

EXAMPLES 95-99

The following compounds of formula II, i.e. compounds of general formula I where L, Q and U are -C(H)-, M is -N-, and R¹ and R² are methyl, were prepared by the method described for Example 94 starting from the appropriate aldehyde, as indicated.



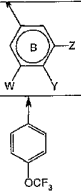
(ii)

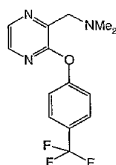
Ex	Prec aldehyde		Data
95	Prep. 19		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.50 (6H, s), 3.06 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.30 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.94 (2H, d), 8.76 (1H, d), 9.10 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 297 (MH ⁺)

WO 02/083643

54

PCT/IB02/01032

Ex	Prec aldehyde		Data
96	Prep. 20		Free base: δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.34 (6H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.26 (2H, d), 8.38 (1H, d), 8.57 (1H, s); MS m/z (TS^+) 313 (MH^+)
97	Prep. 25		Bis HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 300 MHz) 2.55 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.28 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.77 (1H, d), 9.06 (1H, s); MS m/z (TS^+) 275 (MH^+)
98	Prep. 22		Bis HCl salt: δ_{H} (CD_3OD , 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.24 (3H, m), 7.42 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.12 (1H, s); MS m/z (ES^+) 289 (MH^+)
99	Prep. 34		Free base: δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.37 (6H, s), 3.62 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.38-7.50 (3H, m), 8.06 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, d); MS m/z (TS^+) 280 (MH^+)

EXAMPLE 100*N,N*-Dimethyl-*N*-(3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-pyrazinyl)methyl)amine

- 5 The product from Example 17 (110 mg, 0.41 mmol) was dissolved in formic acid (96%, 0.46 mL, 12.3 mmol) and formaldehyde (37% aqueous, 0.34 mL, 12.3 mmol). The mixture was then heated to 80°C for 3.75 h. The cooled mixture was diluted with 10 mL of water, solid sodium carbonate was slowly added to adjust to pH 11 and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined
- 10 organic fractions were washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated to a gum. Purification by flash chromatography [SiO_2 ; EtOAc/ pentane/ MeOH

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

55

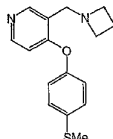
(80:20:2) afforded the title compound, which was converted to the hydrochloride salt by dissolution in DCM and treatment with excess ethereal HCl. After removal of solvents the material was obtained as a pale cream-brown solid (40 mg, 26%);

Free base: δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.40 (6H, s), 3.80 (2H, s), 7.26 (2H, d), 7.68

5 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 298 (MH⁺).

EXAMPLE 101

3-(1-Azetidinyl(methyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]pyridine



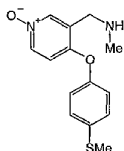
10 The product from Preparation 25 (500 mg, 2.04 mmol) was dissolved in DCM (5 mL) and treated with THF (5 mL), triethylamine (0.34 mL, 2.45 mmol), azetidine hydrochloride (229 mg, 2.45 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (648 mg, 3.06 mmol). The mixture was then stirred for 18 h at room temperature. Sodium hydroxide 1M was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic

15 extracts were dried (MgSO₄), and evaporated to a yellow oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (93:7:1)] afforded the title compound as a pale yellow oil which solidified on standing (275 mg, 47%); δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 2.10 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.34 (4H, t), 3.73 (2H, d), 6.57 (1H, d), 7.00 (2H, d), 7.28 (2H, d), 8.28 (1H, d), 8.51 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 287 (MH⁺).

20

EXAMPLE 102

N-Methyl-N-({4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1-oxido-3-pyridinyl})methylamine



WO 02/083643

PCT/IB02/01032

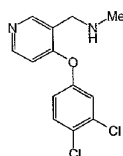
56

4-(Methylsulfonyl)phenol (400 mg, 2.86 mmol) was combined with the product from Preparation 3 (650 mg, 2.39 mmol) and K_2CO_3 (500 mg, 3.58 mmol) in DMF (5 mL) and the resulting mixture was heated at 90°C for 23 h. Further batches of 4-(methylsulfonyl)phenol (200 mg, 1.43 mmol) and K_2CO_3 (250 mg, 1.79 mmol) were added and the mixture was heated for a further 3 days. After cooling to room temperature the mixture was partitioned between diethyl ether (300 mL) and 1M LiOH (100 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with water (5 x 100 mL), brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated. The residue was purified by flash chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (95:5:0.5)] to afford the desired product which was azeotroped with DCM (2 x 300 mL), and diethyl ether (3 x 100 mL) to afford the desired protected diphenylether as a white solid (510 mg, 57%); δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, brd), 6.59 (1H, d), 6.99 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.13 (1H, s); MS m/z (TS^+) 377 (MH^+).

A solution of the protected diphenylether from above (460 mg, 1.22 mmol) was dissolved in DCM (150 mL) and the solution was cooled to 0°C. HCl gas was bubbled through the solution until saturated and the reaction was then stirred at room temperature for 1 h. The mixture was then evaporated to dryness, azeotroped with DCM (2 x 200 mL) and diethyl ether (2 x 100 mL) to give a white, hygroscopic solid (380 mg, 90%); Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 300 MHz) 2.54 (3H, s), 2.88 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.80 (1H, d), 9.15 (1H, s); MS m/z (TS^+) 277 (MH^+).

25 EXAMPLE 103

[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-pyridinyl]-N-methylmethanamine hydrochloride



WO 02/083643

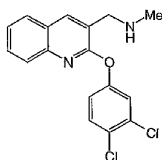
PCT/IB02/01032

57

- Methylamine (0.75 mL of 2.0 M solution in methanol, Aldrich Chemical Co, 1.5 mmol) in ethanol (4.0 mL) was stirred at room temperature under nitrogen until clear. Titanium (IV) isopropoxide (0.45 mL, 1.5 mmol) was then added via syringe, followed by the product from preparation 66 (0.2 g, 0.75 mmol) in ethanol (6 mL); this mixture was then stirred overnight. To the resulting solution was added sodium borohydride (43 mg, 1.1 mmol), and stirring was continued for an additional 2 h. The reaction was then quenched with 6M HCl (approximately 5 mL) and water (15 mL), the pH was adjusted to 10.0 with saturated aqueous Na₂CO₃ and stirred another 2 h before extracting with EtOAc. The EtOAc layer was combined with additional extracts of the water layer and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to an oil, 0.188 g; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.51 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.44 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 8.04 (1H, dd); MS *m/z* 283, 285 (MH⁺).
- The oil was dissolved in anhydrous EtOAc and treated with 1 M HCl in Et₂O (1.2 mL) and then was stirred at room temperature, the resulting solid (0.188 g) was filtered and washed with Et₂O and dried under vacuum, m.p. 198-203 °C; Elemental analysis for C₁₃H₁₂Cl₂N₂O•HCl calculated: C, 48.85, H, 4.10, N, 8.76. Found: C, 48.97, H, 4.02, N, 8.60.

EXAMPLE 104

12-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-quinolinyl-N-methylmethanamine



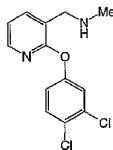
- The title compound was prepared from the product from Preparation 67 by the method of example 103. HCl salt: m.p. 224-226°C; Elemental analysis for C₁₇H₁₄Cl₂N₂O•HCl0.25H₂O calculated: C, 54.57, H, 4.18, N, 7.49; Found C, 54.70, H, 4.29, N 7.56; δ_{H} (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.66 (3H, t), 4.37 (2H, t), 7.42

WO 02/083643

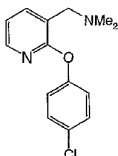
PCT/IB02/01032

58

(1H, dd), 7.53 (1H, m), 7.67 (2H, m), 7.76 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.55 (1H, s), 9.24 (2H, br); MS m/z 333, 335 (MH^+)

EXAMPLE 1055 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-pyridinyl]-N-methylmethanamine

The title compound was prepared from the product from Preparation 65 by the method of Example 103. HCl salt; m.p. 198-203°C; Elemental analysis for $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O \cdot HCl$ calculated: C, 48.85, H, 4.10, N, 8.76; Found C, 48.97, H, 4.02, N, 8.60; δ_H (d_6 -DMSO, 400 MHz) 2.65 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.87 (1H, s); MS m/z 283, 285 (MH^+)

EXAMPLE 10615 [2-(4-Chlorophenoxy)-3-pyridinyl]-N,N-dimethylmethanamine hydrochloride

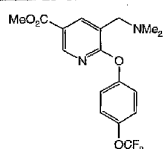
The product from Preparation 68 (0.43 g, 1.55 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was stirred under nitrogen at room temperature until clear. Borane-THF complex (4.8 mL of a 1.0 M solution (Aldrich Chemical Co); 4.82 mmol.) was added and the mixture was heated at reflux for 18 h. Additional borane-THF complex (2.4 mL) was added, heating was continued another 8 h and then the mixture was allowed to cool to room temperature overnight. After concentrating the volume to one-half, 6.0 mL of 6N HCl was added and the reaction was heated at reflux for 2

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

59

- h. After cooling to 25°C, the solution was diluted with water and EtOAc, and made basic with aqueous Na₂CO₃. The aqueous layer was extracted with additional EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to a clear oil, 0.91 g.
- 5 Chromatography on silica gel (230-400 mesh) using a gradient system of 100% CHCl₃ to 95:5 CHCl₃:EtOH gave borane-complexed free base, 0.228 g. This oil was dissolved in Et₂O and treated with 1.7 mL of 1.0 M HCl in Et₂O and stirred under N₂ at room temperature for 2 h. The resulting granular solid was filtered, washed with fresh Et₂O and dried to a white solid, 0.156 g; m.p. 195-197 °C;
- 10 Elemental analysis calculated for C₁₄H₁₅ClN₂O·HCl : C, 56.20, H, 5.39, N, 9.36. Found: C, 56.45, H, 5.63, N, 9.38; δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.77 (6H, s), 4.37 (2H, br), 7.22 (3H, m), 7.46 (2H, m), 8.09 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 10.48 (1H, br); MS *m/z* 263, 265 (MH⁺).

15 EXAMPLE 107Methyl 5-[(dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinate(i) Preparation of (5-Bromo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-pyridinyl)-N,N-dimethylmethanamine

- 20 BH₃.THF (1M soln in THF, 3.9 mL, 3.9 mmol) was added to a solution of the bromo compound of preparation 70 (320 mg, 0.79 mmol) in THF (10 mL) and the mixture was heated at 60°C for 1 h. The mixture was cooled to room temperature, conc. HCl was added until pH 1 and the mixture was stirred for 5 min. The pH was adjusted to 10 with 2M NaOH and the mixture was extracted
- 25 with EtOAc (3 x). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give a gum. Purification by column chromatography [SiO₂; Pentane/ Et₂O 2:1] gave (5-bromo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-pyridinyl)-N,N-dimethylmethanamine (205 mg) as a boron complex.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

60

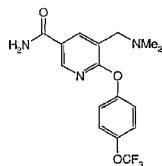
A mixture of the above boron complex (200 mg), Et₃N (200 μ L, 1.4 mmol) and dichloro[1-1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride dichloromethane adduct (40 mg, 0.05 mmol) in MeOH (15 mL) was heated at 100°C under 200 psi pressure of CO for 3 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography [SiO₂; Pentane/ Et₂O 1:2] to give 5-bromo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-pyridinyl]-N,N-dimethylmethanamine (118 mg) as an oil; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.31 (6H, s), 3.55 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.94 (1H, d), 8.07 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 391, 393 (MH⁺).

(ii) Preparation of methyl 5-[(dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinate

A mixture of 5-bromo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-3-pyridinyl]-N,N-dimethylmethanamine (118 mg), Et₃N (200 μ L, 1.4 mmol) and dichloro[1-1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride dichloromethane adduct (40 mg, 0.05 mmol) in MeOH (12 mL) was heated at 120°C under 400-600 psi pressure of CO for 5 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography [SiO₂; Et₂O] to give the product ester (90 mg) as a colourless gum; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.35 (6H, s), 3.60 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.38 (1H, d), 8.66 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 371 (MH⁺).

EXAMPLE 108

5-[(Dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinamide



(i) Preparation of 5-[(dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinic acid

1M LiOH (1 mL, 1 mmol) was added to a solution of Example 107 (80 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL) and the mixture was heated at 70°C for 2 h. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was suspended in water and the pH was

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

61

adjusted to 6 with 2M HCl. The resulting precipitate was collected by filtration and dried to give crude 5-[(dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-nicotinic acid (36 mg, 47%) which was used without further purification.

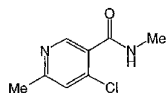
(ii) Preparation of 5-[(dimethylamino)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-nicotinamide

- 5 *N,N*-Diisopropylethylamine (44 μ L, 0.25 mmol), HOBt (20 mg, 0.15 mmol) and WSCDI (23 mg, 0.12 mmol) were added to the acid from step (i) (35 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) and stirred for 30 min. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (19 mg, 0.20 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The
- 10 reaction mixture was partitioned between water (10 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) and the organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (93:7:1)] and then triturated with Et_2O to give the desired product (20 mg, 57%) as a white solid; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.35 (6H, s), 3.62 (2H, s), 5.66 (1H, br), 6.00 (1H, br), 7.18
- 15 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.23 (1H, d), 8.50 (1H, d); MS m/z (TS^+) 356 (MH^+).

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

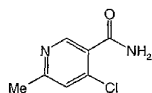
62

PREPARATIONSPREPARATION 14-Chloro-N,6-dimethylnicotinamide

- 5 6-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-pyridinecarboxylic acid [see JP 57126477; M. Mittelbach, *Synthesis* **1988**, 479] (1.0 g, 6.56 mmol) was dissolved in DCM (32 mL) and treated sequentially with DMF (2 drops) and oxalyl chloride (2.86 mL, 32.8 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 24 h over which time it gradually turned dark blue. The solvents were evaporated and the residue was re-dissolved in DCM (30 mL). This solution was then added dropwise to cooled (0°C) aqueous methylamine (40%, 10 mL) over 15 min. Stirring was maintained for 15 min at 0°C then 1 h at room temperature. The reaction was diluted with water (25 mL) and extracted with DCM (3 x 25 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄) and evaporated to a brown solid
- 10
- 15 which was sufficiently pure for use without further purification (1.11 g, 92%); δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.38 (3H, s), 2.80 (3H, d), 7.01 (1H, s), 8.38 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 185 (MH⁺).

PREPARATION 2

- 20 4-Chloro-6-methylnicotinamide



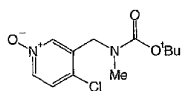
- The title compound was prepared by the method of preparation 1 except that the initially formed acid chloride was poured into aqueous NH₃ instead of aqueous methylamine. After work up this gave the title amide (68%) as a brown solid; δ_{H}
- 25 (CDCl₃, 400 MHz) 2.57 (3H, s), 5.96 (1H, br), 6.37 (1H, br), 7.24 (1H, s), 8.92 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 171, 173 (MH⁺).

PREPARATION 3

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

63

tert-Butyl (4-chloro-1-oxido-3-pyridinyl)methyl(methyl)carbamate(i) Preparation of tert-butyl (4-chloro-3-pyridinyl)methyl(methyl)carbamate.

4-Chloronicotinaldehyde [prepared according to D. Albanese, M. Penso, M.

- 5 Zenoni, *Synthesis* **1999**, 1294-1296] (1.0 g, 5.6 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) and methylamine in ethanol (8M, 16 mmol) was added, followed by titanium tetra(isopropoxide) (8 g, 28 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min and stored overnight in a freezer at -20°C. Sodium borohydride was then added and the mixture was allowed to reach room
- 10 temperature. After 1 h the mixture set solid and was quenched cautiously by the addition of 3M hydrochloric acid (200 mL). The mixture was then allowed to stand for 30 min before neutralising to pH 7 with 3M NaOH solution. THF (200 mL) was added, followed by triethylamine (2.4 mL, 16.8 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (2.0 g, 9 mmol) and the resulting mixture was stirred rapidly at room
- 15 temperature for 1 h. The mixture was then diluted with 2M NaOH (200 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 200 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to an oily solid. The material was purified by flash chromatography twice; initially [SiO₂; DCM then 5% MeOH in DCM], then [SiO₂; EtOAc in pentane (20%)] to afford the desired compound as
- 20 a colourless oil (1.12 g, 77%); δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.98 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.29 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.43 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 256, 258 (MH⁺).

(ii) Preparation of tert-butyl (4-chloro-1-oxido-3-pyridinyl)methyl(methyl)carbamate

- 25 Phthalic anhydride (566 mg, 3.82 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL) and treated with urea-hydrogen peroxide complex (360 mg, 3.82 mmol) and the suspension was stirred for 15 min. A portion of the Boc-derivative from stage (i) (890 mg, 3.48 mmol) was added and the suspension was stirred at room temperature for 20 h. The residue was partitioned between potassium carbonate
- 30 solution (100 mL) and DCM (200 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic

WO 02/083643

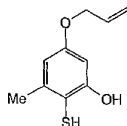
PCT/IB02/01032

64

fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to an oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (90:10:1)] afforded the title compound (680 mg, 72%); δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 1.42 (9H, s), 2.91 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.23 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.08 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 273 (MH⁺).

PREPARATION 4

5-(Allyloxy)-3-methyl-2-sulfanyphenol



10 (i) Preparation of 6-hydroxy-4-methyl-1,3-benzoxathiol-2-one

Ammonium thiocyanate (10.71 g, 141 mmol) was added slowly to a solution of 5-methylresorcinol hydrate (5.0 g, 35 mmol) and copper(II) sulfate (17.56 g, 70 mmol) in water (100 mL), and the solution was stirred for 18 h. Diethyl ether (100 mL) was added and the mixture was filtered through Celite®, washing the cake with diethyl ether (100 mL). The diethyl ether layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (100 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄) and evaporated to a yellow-orange solid (5.30 g, 83%). ¹H NMR showed the material to be 80-90% pure and this was taken on without further purification; δ_{H} (d₆-DMSO, 400 MHz) 2.30 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.65 (1H, s), 9.90 (1H, brs).

20 (ii) Preparation of 6-(allyloxy)-4-methyl-1,3-benzoxathiol-2-one

The thioxolone from stage (i) (5.30 g, 29 mmol) was dissolved in DMF (30 mL) and treated sequentially with potassium carbonate (4.15 g, 30 mmol) and allyl bromide (2.5 mL, 29 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was then diluted with water (100 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). The combined extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to a red/ brown oil which was purified by flash chromatography [SiO₂; pentane/ EtOAc (19:1 to 5:1)] to afford the desired allyl

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

65

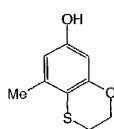
ether (2.95 g, 46%); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.27 (3H, s), 4.49 (2H, d), 5.27 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.92-6.04 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.70 (1H, s).

(iii) Preparation of 5-(allyloxy)-3-methyl-2-sulfanyphenol

- The allyl ether from stage (ii) (2.93 g, 13.2 mmol) was dissolved in THF (80 mL) and the solution was degassed by sparging with nitrogen for 1 h. 2M NaOH solution (previously sparged with nitrogen for 1 h) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h before being quenched by the addition of 2 M HCl to pH 2-3. The mixture was diluted with DCM (100 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was re-extracted with DCM (50 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated to a yellow oil (2.6 g, ca. quant.). ^1H NMR showed the material to be 80-90% pure and this was taken on without further purification; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.39 (3H, s), 2.42 (1H, s), 4.45 (2H, d), 5.23 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.94-6.03 (1H, m), 6.40 (2H, s); MS m/z (ES $^+$) 195 (M-H $^+$).

PREPARATION 5

5-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxathiin-7-ol



(i) Preparation of 7-(allyloxy)-5-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxathiine

- The product from Preparation 4 (1.70 g, 8.66 mmol) in solution in acetone (20 mL) was added dropwise by syringe pump over 4 h to a stirred mixture of 1,2-dibromoethane (746 μL , 8.66 mmol) and potassium carbonate (2.39 g, 17.32 mmol) in acetone (67 mL) and stirring was continued for a further 10 h. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between water and EtOAc (50 mL each). The organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO_4) and evaporated to an oil. Purification by flash chromatography [SiO_2 ; pentane/ EtOAc (9:1)] afforded the product as a brown oil (1.40 g, 73%); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.16 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.45 (2H, m), 5.23

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

66

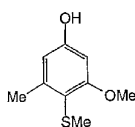
(1H, d), 5.34 (1H, d), 5.93-6.03 (1H, m), 6.27 (1H, d), 6.39 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 223 (MH⁺).

(ii) Preparation of 5-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxathijn-7-ol

- The allyl ether from stage (i) (1.40 g, 6.3 mmol) was dissolved in THF (63 mL) and treated with sodium borohydride (1.19 g, 31.5 mmol) followed by palladium tetrakis(triphenylphosphine) (730 mg, 0.63 mmol), and the mixture was heated to 40°C overnight. After cooling to room temperature the THF was evaporated and the residue was partitioned between 2M NaOH (25 mL) and diethyl ether (25 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer re-extracted with 2M NaOH (25 mL). The combined aqueous layers were acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 7-8 and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to a brown oil (10.73 g, 93%) of the desired title phenol; δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 4.33 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.31 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 183 (MH⁺).

PREPARATION 6

3-Methoxy-5-methyl-4-(methylsulfanyl)phenol



(i) Preparation of 5-(allyloxy)-1-methoxy-3-methyl-2-(methylsulfanyl)benzene

- The product from Preparation 4 (930 mg, 4.7 mmol) was dissolved in DMF and MeI (740 μ L, 11.75 mL) was added followed by potassium carbonate (1.95 g, 14.1 mmol) and the mixture was stirred for 18 h. The reaction was then diluted with water (100 mL) and ether (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with ether (50 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO₄) before evaporation to a yellow oil (850 mg, 81%), which was taken on without further purification; δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.20 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.48 (1H, d), 5.26 (1H, d), 5.37 (1H, d), 5.94-6.05 (1H, m), 6.32 (1H, d), 6.38 (1H, d).

(ii) Preparation of 3-methoxy-5-methyl-4-(methylsulfanyl)phenol

WO 02/083643

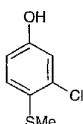
PCT/IB02/01032

67

The allyl ether from stage (i) (850 mg, 3.8 mmol) was dissolved in THF (38 mL) and treated with palladium tetrakis(triphenylphosphine) (440 mg, 0.38 mmol) and sodium borohydride (719 mg, 19 mmol). The reaction mixture was then heated to 45°C for 18 h. After cooling to room temperature most of the THF was evaporated and the residue was partitioned between 2M NaOH (25 mL) and diethyl ether (25 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was re-extracted with 2M NaOH (25 mL). The combined aqueous layers were neutralised to pH 7-8 with concentrated HCl and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to an orange solid of the title phenol (530 mg, 76%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.20 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.26 (1H, s), 6.29 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺) 183 (M-H⁺).

PREPARATION 7

3-Chloro-4-(methylsulfanyl)phenol



15

(i) Preparation of 2-chloro-1-(methylsulfanyl)-4-nitrobenzene

To a solution of 4-fluoro-3-chloronitrobenzene (27 g, 156 mmol) in DMF (150 mL) at room temperature was added 5-*tert*-butyl-4-hydroxy-2-methylphenyl sulfide (100 mg) followed by sodium thiomethoxide (NaSMe) (10 g, 143 mmol) and the reaction was stirred for 6h. The DMF was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ether (1 L) and water (1 L). The ether layer was washed with water (1 L) and brine (1 L), dried (MgSO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂; DCM: pentane 1:5 increasing polarity to 3:7) to give the title compound (15.22 g, 49%) as a yellow solid; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.53 (3H, s), 7.20 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

20

25

(ii) Preparation of 3-chloro-4-(methylsulfanyl)aniline

To a mixture of the compound from stage (i) (14.08 g, 69 mmol) in acetic acid (300 mL) and water (60 mL) was added Fe powder (23 g, 412 mmol) and the

reaction mixture was swirled until all the starting material had dissolved. The mixture was left to stand for 1.5 h and the acetic acid was then removed under reduced pressure. The residue was taken up in sat NaHCO₃ (aq) (500 mL) and EtOAc (500 mL) and filtered through Arbocel®. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (300 mL) and the combined organics were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was removed *in vacuo* to give the title compound (11.52 g, 96%) as a beige solid; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.38 (3H, s), 3.66 (2H, br), 6.53 (1H, dd), 6.70 (1H, d), 7.12 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 174 (M⁺).

(iii) Preparation of 3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenol

The product from stage (ii) (11.5 g, 66.2 mmol) was dissolved in the minimum THF (~15 mL) and water (500 mL) was added with vigorous stirring, followed by conc H₂SO₄ (25 mL). The mixture was cooled in an ice-water bath and a solution of NaNO₂ (5.0 g, 72.5 mmol) in iced water (10 mL), was added via pipette under the surface of the reaction mixture. The reaction was stirred at 0°C for 1.5 h and the resulting yellow/brown solution was decanted from the remaining solid into a dropping funnel containing ice (~200 g). This solution was added at a steady rate over 7 min to a vigorously stirred mixture of Cu(NO₃)₂ (230 g, 0.99 mol) and Cu₂O (8.52 g, 67.4 mmol) in water (1 L) at room temperature. After the addition was complete the mixture was stirred for a further 15 min before being extracted with ether (500 mL). The residual red/brown solid in the reaction flask was taken up in MeOH (100 mL) and diluted with ether (300 mL) before being poured into the aqueous layer from above. The ether layer was separated and the combined organic layers were extracted with 1M NaOH (3 x 100 mL). The aqueous extracts were acidified with conc. HCl and then extracted with ether (2 x 150 mL). The ether layers were then washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was removed *in vacuo* to give the phenol (5.465 g, 47%) as a brown crystalline solid; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.44 (3H, s), 5.08 (1H, br), 6.77 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.18 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 173 (M-H⁺).

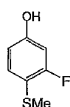
PREPARATION 8

3-Fluoro-4-(methylsulfonyl)phenol

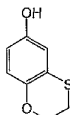
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

69



The title compound was prepared using a similar method to that described for Preparation 7 starting from commercially available 3,4-difluoronitrobenzene; δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 2.40 (3H, s), 5.03 (1H, br), 6.60 (2H, m), 7.27 (1H, m) obscured; MS m/z (ES⁺) 157 (M-H⁺).

PREPARATION 9**2,3-Dihydro-1,4-benzoxathiin-6-ol**

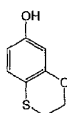
1,2-Dibromoethane (2.3 mL, 26.7 mmol) and K₂CO₃ (8.21 g, 59.4 mmol) were slurried in acetone (250 mL) and a solution of 2-sulfanyl-1,4-benzenediol (prepared according to *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 2736) (4.22 g, 29.7 mmol) in acetone (50 mL) was added over 4 h to the stirred mixture. Once the addition was complete stirring was continued for a further 10 h before the solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water (50 mL) and EtOAc (50 mL), the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. Purification of the residue by column chromatography [SiO₂; 9:1 (pentane/EtOAc)] gave the title compound (2.48 g, 55%) as a pale orange oil; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 3.08 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 167 (M-H⁺).

PREPARATION 10**2,3-Dihydro-1,4-benzoxathiin-7-ol**

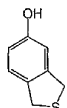
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

70



The title compound was prepared in a similar manner to Preparation 9 starting from 4-sulfanyl-1,3-benzenediol (prepared according to *J. Org. Chem.* **1979**, *26*, 4971-4973); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 3.05 (2H, t), 4.37 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, d), 6.84 (1H, d); MS m/z (TS^+) 169 (MH^+).

PREPARATION 111,3-Dihydro-2-benzothiophen-5-ol

(i) Preparation of [4-(allyloxy)-2-(hydroxymethyl)phenyl]methanol
Dimethyl 4-(allyloxy)phthalate [prepared according to Inouye, M.; Tsuchiya, K.; Kitao, T. *Angew. Chem.* 1992, **104**, 198-200 (See also *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, 204-205)] (9.9 g, 38 mmol) was dissolved in THF (40 mL) and cooled to 0°C before the dropwise addition of lithium aluminium hydride (1M in THF, 77 mL, 77 mmol) over 10 min. The mixture was then allowed to stir at room temperature for 3 h before being quenched cautiously by the addition of water (1.4 mL) followed by 2M NaOH (1.4 mL). Excess MgSO_4 was then added followed by water until a granular precipitate formed (ca. 5 mL). The mixture was then filtered and evaporated to a brown oil (7.1 g, ca. 95%). ^1H NMR showed the material to be of ca. 85% purity. It was used directly in the next stage without further purification; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.63 (1H, brs), 2.91 (1H, brs), 4.52 (2H, m), 4.67 (4H, m), 5.26 (1H, dd), 5.38 (1H, dd), 5.97-6.09 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, d).

(ii) Preparation of 5-(allyloxy)-1,3-dihydro-2-benzothiophene

Crude diol from stage (i) (3.5 g, 18 mmol) was dissolved in DCM (60 mL) and treated with Et_3N (10 mL, 72 mmol) and the solution was cooled to 0°C.

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

71

Methanesulfonyl chloride (4.2 mL, 54 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 1 h being allowed to reach room temperature. The reaction was then quenched by the addition of water followed by 2M HCl (50 mL). The DCM layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with DCM (50 mL). The combined organic fractions were washed with water (50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated to a volume of ca. 30 mL. Benzyltriethylammonium chloride (1 g) was added followed by a solution of sodium sulfide (5 g, 91 mmol) in water (50 mL). The mixture was stirred rapidly under a nitrogen atmosphere for 15 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with DCM (50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to a yellow oil. Flash chromatography afforded two fractions; the first was pure product and the second contained product contaminated with dimeric material. Trituration of the second fraction with pentane caused crystallisation of the dimeric material which was removed by filtration. The filtrate was combined with the first chromatography fraction to afford the desired product (800 mg, 23%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 4.16 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, m), 5.26 (1H, d), 5.37 (1H, d), 5.95-6.06 (1H, m), 6.74 (2H, m), 7.09 (1H, d).

(iii) Preparation of 1,3-dihydro-2-benzothiophen-5-ol

The allyl ether from stage (ii) (800 mg, 4.16 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and treated with palladium tetrakis(triphenylphosphine) (481 mg, 0.42 mmol) followed by sodium borohydride (944 mg, 25 mmol). The mixture was then heated to 45 °C and stirred at this temperature for 15 h. After cooling to room temperature the THF was evaporated and the residue partitioned between 2M NaOH solution (25 mL) and diethyl ether (25 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer re-extracted with 2M NaOH solution (25 mL). The combined aqueous layers were neutralised to pH 7-8 with concentrated hydrochloric acid and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to a clear oil of the title phenol which solidified upon standing (540 mg, 85%); 4.14 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.63-6.68 (2H, m), 7.04 (1H, d)

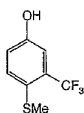
PREPARATION 12

4-(Methylsulfonyl)-3-(trifluoromethyl)phenol

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

72



- (i) Sulfide formation: 1-(methylsulfanyl)-4-nitro-2-(trifluoromethyl)benzene
 2-Fluoro-5-nitrobenzotrifluoride (30 mL, 218 mmol) was dissolved in DMF (218 mL) and treated with 4,4'-thiobis-(6-*tert*-butyl-*meta*-cresol) (150 mg, 0.4 mmol) then sodium methanethiolate (15 g, 214 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, after which time it was evaporated to a low volume. The residue was partitioned between diethyl ether and water (1000 mL each). The organic fraction was washed sequentially with water and brine (750 mL each), dried (MgSO₄) and evaporated to a yellow oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; EtOAc/ pentane (5:95 → 10:90)] afforded a mixture of two compounds which was further purified by flash chromatography [SiO₂; DCM/ pentane (10:90 → 40:60)] to afford the title sulfide (7.96 g, 15%); δ_{H} (CDCl₃, 400MHz) 2.58 (3H, s), 7.39 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.46 (1H, d).
- (ii) Nitro reduction: 4-(methylsulfanyl)-3-(trifluoromethyl)aniline
 A suspension of the sulfide from stage (i) in acetic acid (168 mL) and water (25 mL) was treated with iron powder (11.25 g, 201 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours before being evaporated to a small volume. The residue was partitioned between saturated NaHCO_{3(aq)} and EtOAc (200 mL each) then filtered through a plug of Arbocel®. The organic layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to a brown oil of the title aniline slightly contaminated with acetic acid (8 g ca. 100%); δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.40 (3H, s), 6.77 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.32 (1H, d).
- (iii) Diazonium salt formation/ hydrolysis: 4-(methylsulfanyl)-3-(trifluoromethyl)phenol
 A suspension of the aniline from stage (ii) (8.00 g, 38.2 mmol) in water was treated with conc. sulfuric acid (20 mL) and cooled to 0°C with vigorous stirring. A solution of sodium nitrite (2.9 g, 42.1 mmol) in water (15 mL) was added dropwise, and upon completion of the addition the mixture was stirred at this temperature for a further 30 min by which time dissolution had occurred. A

WO 02/083643

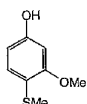
PCT/IB02/01032

73

solution of copper(II) nitrate hemipentahydrate (120 g, 516 mmol) in water (900 mL) was added followed by solid copper(I) oxide (4.9 g, 34.4 mmol). Vigorous stirring was continued until nitrogen evolution subsided (10-15 min). The reaction mixture was extracted with diethyl ether (2 x 400 mL) and the combined organics were extracted with 1M NaOH (3 x 100 mL). The combined NaOH fractions were acidified to pH 2 with conc. HCl, and extracted with diethyl ether (2 x 150 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to a brown oil (3.5 g, 44%); δ_{H} (CDCl₃, 400MHz) 2.44 (3H, s), 5.50 (1H, brs), 6.97 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.38 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 207 (M-H⁺).

PREPARATION 13

3-Methoxy-4-(methylsulfanyl)phenol



(i) Formation of benzylether: 6-(benzyloxy)-1,3-benzoxathiol-2-one

6-Hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-one (50 g, 297 mmol) was dissolved in DMF (500 mL), and treated with benzyl bromide (53 mL, 446 mmol) and potassium carbonate (82 g, 595 mmol). The mixture was heated at 60°C under a nitrogen atmosphere overnight before being evaporated to dryness. The residue was partitioned between diethyl ether (700 mL) and water (400 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (2 x 800 mL) and the combined organic fractions were washed with water (2 x 500 mL), dried (MgSO₄), and evaporated to a yellow oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; EtOAc/ pentane (1:19 → 1:9)] gave a gummy white solid which was triturated with Et₂O/ pentane to give a white solid of the desired benzylether (17.65 g, 23%); δ_{H} (CDCl₃, 300MHz) 5.10 (2H, s), 6.92 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.35-7.45 (5H, m); MS m/z (TS⁺) 276 (MNH₄⁺).

(ii) Hydrolysis of the thioxolone ring: 5-(benzyloxy)-2-sulfanylphenol

The benzylether from step (i) (17.55 g, 67.9 mmol) was dissolved in THF (125 mL) and treated with aqueous sodium hydroxide (2M; 125 mL). After stirring at room temperature for 2 hours the mixture was evaporated to remove THF and

the remaining aqueous solution was washed with diethyl ether (3 x 100 mL). The aqueous layer was then acidified with conc. HCl to pH 1 causing the mixture to effervesce. The mixture was then extracted with diethyl ether (3 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine (100 mL), dried (MgSO₄) and

5 evaporated to a yellow oil (13.65 g, 86 %); δ_{H} (CDCl₃, 300MHz) 5.08 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.55 (1H, d), 6.63 (1H, s), 7.30-7.45 (5H, m); MS m/z (TS⁺) 250 (MNH₄⁺).

(iii) Methylation of the phenol and thiophenol: 4-(benzyloxy)-2-methoxy-1-(methylsulfanyl)benzene

A mixture of the thiophenol-phenol from stage (ii) (13.5 g, 58.1 mmol) and

10 potassium carbonate (9.64 g, 69.7 mmol) in DMF (150 mL) at 0°C was treated with methyl iodide (7.97 mL, 128 mmol). The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 3 days. The reaction was evaporated to dryness and the residue was partitioned between water (150 mL) and diethyl ether (150 mL). The aqueous layer was removed and extracted further with diethyl ether (2 x 75

15 mL). the combined organic layers were washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄) and evaporated to a yellow oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; EtOAc in pentane (2% → 4%)] afforded an oil which solidified to a white solid after drying under vacuum (11.5 g, 65%); δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) 2.40 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.20 (1H, dd), 7.35-

20 7.45 (5H, m); MS m/z (TS⁺) 261 (MH⁺).

(iv) Cleavage of the benzylether: 3-methoxy-4-(methylsulfanyl)phenol

The benzylether from stage (iii) (9.27 g, 39.5 mmol) was dissolved in DCM (5 mL), ethanethiol (5 mL) and BF₃·OEt₂ (5 mL, 39.5 mol) were then added at room temperature under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred overnight

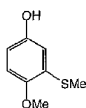
25 before the reaction was quenched with 2M HCl and stirred for a further 30 min. The mixture was then basified by the addition of 2M NaOH until pH 10 was attained. The mixture was then washed with EtOAc (3 x 50 mL). The aqueous layer was re-acidified by the addition of 2M HCl to pH 1 and extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The extracts were combined, dried (MgSO₄) and evaporated to an

30 oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; EtOAc/ pentane (1:9 → 1:4)] afforded the desired phenol compound as a colourless solid (1.73 g, 28%); δ_{H} (CDCl₃, 400MHz) 2.21 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.30 (1H, d), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 9.39 (1H, brs).

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

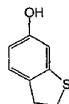
75

PREPARATION 144-Methoxy-3-(methylsulfanyl)phenol

- 5 (i) Formation of allylether: 5-(allyloxy)-1,3-benzoxathiol-2-one
 5-Hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-one (2g, 11.9 mmol) [prepared according to *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 2736] was dissolved in acetone (13 mL) and treated with potassium carbonate (3.29 g, 23.8 mmol) followed by allyl bromide (1.13 mL, 13.1 mmol). The mixture was then stirred under nitrogen atmosphere for 24 h.
- 10 The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was partitioned between water and diethyl ether (50 mL each). The organic fraction was separated and the aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (50 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO_4) and evaporated to a brown oil. Purification by flash chromatography [SiO_2 ; pentane/ EtOAc (95:5 $\rightarrow$ 90:10)]
- 15 afforded the desired compound as a colourless oil (1.9 g, 77%); δ_{H} (CDCl_3 , 400MHz) 4.50 (2H, d), 5.28 (1H, d), 5.38 (1H, d), 6.00 (1H, ddt), 6.83 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.15 (1H, d).
- (ii) Hydrolysis of the thiocarbonate: 4-(allyloxy)-2-sulfanyphenol
 The allyl ether from stage (i) (834 mg) was dissolved in degassed THF (5 mL) and treated with degassed aqueous sodium hydroxide (2M; 5 mL, 10 mmol). After stirring for 30 minutes the solution was acidified with 2M HCl to pH 1 causing the mixture to effervesce. The mixture was extracted with diethyl ether (2 x 30 mL) and the combined extracts were dried (MgSO_4) and evaporated to a clear oil which used directly in the next stage; δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 3.13 (1H, s),
- 20 4.49 (2H, d), 5.30 (1H, d), 5.44 (1H, dt), 5.76 (1H, s), 5.97-6.12 (1H, m), 6.79-6.96 (2H, m), 7.16-7.25 (1H, m).
- (iii) Methylation of the phenol and thiophenol: 4-(allyloxy)-1-methoxy-2-(methylsulfanyl)benzene
 The thiophenol from stage (ii) was added as a solution in acetone (4 mL) to a slurry of potassium carbonate (1.66 g, 12 mmol) in acetone (4 mL) and methyl
- 30

- iodide (623 μ L, 10 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated to a gummy solid. This residue was partitioned between diethyl ether and water (50 mL each) and the organic layer was separated. The aqueous layer was re-extracted with diethyl ether (50 mL) and the combined
- 5 organic fractions were dried (MgSO_4) and evaporated to an oil. Purification by flash chromatography [SiO_2 , pentane/ EtOAc (19:1 $\rightarrow$ 10:1)] afforded the title ally ether as an oil (556 mg, 66%); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.38 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.44 (2H, d), 5.23 (1H, d), 5.36 (1H, d), 6.00 (1H, ddt), 6.61 (1H, d), 6.69-6.72 (2H, m).
- 10 (iv) Deallylation of allyl ether: 4-methoxy-3-(methylsulfonyl)phenol
The allyl ether from stage (iii) (556mg, 2.64 mmol) was dissolved in dry THF (26 mL) together with palladium tetrakis(triphenylphosphine) (153 mg, 0.13 mmol) and the mixture was cooled to 0°C. Sodium borohydride (600 mg, 15.9 mmol) was added and the mixture was allowed to reach room temperature and stirred
- 15 overnight. The reaction had proceeded to ca. 50% conversion as judged by TLC analysis and so a further batch of palladium tetrakis(triphenylphosphine) (153 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was warmed to 45°C and stirred for a further 12 h. The reaction was quenched by the cautious addition of sat. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (until effervescence ceased) and the resulting mixture was extracted
- 20 with EtOAc (3 x 50 mL). The combined extracts were dried (MgSO_4) and evaporated to a yellow-orange oil. Purification by flash chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (93:7:1)] afforded the desired title phenol as a colourless oil (425 mg, 90%); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.39 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.67 (1H, s), 6.68 (1H, d).

25

PREPARATION 152,3-Dihydro-1-benzothiophen-6-ol(i) Preparation of 2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-ol 1,1-dioxide

A suspension of 2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-amine 1,1-dioxide [prepared according to *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**, 5939] (15.73 g, 85.8 mmol) in water (500 mL) and conc. H_2SO_4 (35 mL) was warmed until solution was achieved. The mixture was cooled to 0°C and a solution of NaNO_2 (6.22 g, 90 mmol) in water (15 mL) was then added over 5 min. The reaction was stirred at 0°C for 1 h then urea was added, to remove excess nitrite, until a negative test with starch/KI paper was obtained. The mixture was allowed to warm to room temperature then added with stirring to a mixture of conc. H_2SO_4 (55 mL) and water (750 mL) at 90°C . The reaction was re-heated to 90°C and stirred at this temperature for 30 min. The hot reaction mixture was filtered through Arbacel® then stirred at room temperature overnight. The aqueous mixture was extracted with ether (2.5 L) and then EtOAc (5 x 500 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated to give the desired phenol (12.7 g, 80%) which was used without further purification; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 3.30 (2H, m), 3.50 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, m); MS m/z (ES⁺) 183 (M-H⁺).

(iii) Preparation of 2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-ol

A solution of the sulfone from stage (i) (4.84 g, 26.3 mmol) in toluene (100 mL) and THF (70 mL) was added to a solution of DIBAL in toluene (1M, 100 mL, 100 mmol) and the mixture was then heated at reflux for 16 h. After cooling to room temperature EtOH (75 mL) was added cautiously followed by water (100 mL) with stirring. 6M HCl was added to the resulting thick suspension and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated to a beige solid. Purification by column chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (97:3:0.25) increasing polarity to (95:5:0.5)] afforded the desired title phenol as a beige solid (1.85 g, 53%); δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 3.13 (2H, t), 3.30 (2H, m), 6.41 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.98 (1H, d); MS m/z (ES⁺) 151 (M-H⁺).

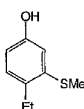
PREPARATION 16

4-Ethyl-3-(methylsulfonyl)phenol

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

78



(i) Preparation of 2-bromo-5-methoxyaniline

4-Bromo-3-nitroanisole (10 g, 43 mmol) and iron powder (21.72 g, 385 mmol) were stirred in a mixture of water (10 mL) and acetic acid (100 mL) for 1.5 h. The solvent was removed *in vacuo*, the brown residue was taken up in water (200 mL) and treated with 10% aq K₂CO₃ until pH 10. The mixture was extracted with EtOAc (4 × 150 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated to give the desired aniline (5.0 g, 57%) as a brown oil; δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 3.72 (3H, s), 4.05 (2H, br), 6.22 (1H, dd), 6.32 (1H, d), 7.26 (1H, d); MS *m/z* (TS⁺) 202, 204 (MH⁺).

(i) Preparation of 1-bromo-4-methoxy-2-(methylsulfanyl)benzene

The preceding aniline (16.4 g, 81 mmol) was taken up in THF (5 mL) 2M HCl (5 mL) and added slowly to vigorously stirred 2M HCl (150 mL) before being cooled to 0°C. A solution of NaNO₂ (5.6 g, 81 mmol) in water (25 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The mixture was transferred to a pressure-equalised dropping funnel and added dropwise to a vigorously stirred mixture of dimethyldisulfide (10.97 mL, 0.12 mol) and CuCl (16.07 g, 0.16 mol) in water (25 mL). Once the addition was complete the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was filtered, the filtrate was extracted with EtOAc (3 × 150 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO₂; 5% EtOAc in pentane increasing polarity to 7.5%] to give the desired thioether (4.38 g, 23%) as an orange oil; δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.68 (1H, s), 7.39 (1H, d).

(iii) Preparation of 4-methoxy-2-(methylsulfanyl)-1-vinylbenzene

Triethylamine (0.49 mL, 3.52 mmol), tributyl(vinyl)tin (1.88 mL, 6.4 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (372 mg, 0.32 mmol) were added to a solution of the preceding bromo compound (750 mg, 3.2 mmol) in toluene (15 mL) and the mixture was heated at reflux under nitrogen overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water (50 mL) and EtOAc (50 mL). The aqueous

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

79

layer was extracted with EtOAc (50 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. Purification by column chromatography [SiO₂; 2% EtOAc in pentane] gave the desired alkene (650 mg) as a pale yellow oil contaminated with traces of tin residues; δ_{H} (CDCl₃, 300 MHz) (Product peaks) 2.46 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.24 (1H, d), 5.60 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 7.44 (1H, d).

(iv) Preparation of 1-ethyl-4-methoxy-2-(methylsulfanyl)benzene

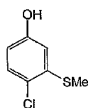
10% Pd on carbon (150 mg) was added to a solution of the preceding alkene (640 mg) in EtOH (30 mL) and the mixture was heated at 50°C under 40 psi pressure of hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing with EtOH and the CH₂Cl₂ and evaporated to give the product (614 mg) as a yellow oil containing trace impurities from the previous step; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) (Product peaks) 1.20 (3H, t), 2.44 (3H, s), 2.65 (2H, q), 3.79 (3H, s), 6.64 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.06 (1H, d).

(v) Preparation of 4-ethyl-3-(methylsulfanyl)phenol

30% HBr in AcOH (2 mL) and conc hydrobromic acid (0.5 mL) were added to the ether from the preceding step (614 mg) and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cautiously diluted with water (50 mL) and extracted with Et₂O (4 × 30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to give a black oil. Purification by column chromatography [SiO₂; 10% EtOAc in pentane] gave the title phenol (349 mg) as a reddish oil; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 1.21 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.63 (2H, q), 4.95 (1H, br), 6.56 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.00 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 167 (M-H⁺).

EXAMPLE 17

4-Chloro-3-(methylsulfanyl)phenol



(i) Preparation of 1-chloro-4-methoxy-2-(methylsulfanyl)benzene

2-Chloro-5-methoxyaniline (13.83 g, 87.8 mmol) (prepared according to H.F. Faith, M.F. Bahler, H.J. Florestano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 543) was

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

80

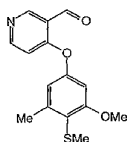
dissolved in 2M HCl (160 mL) by heating to 50°C and then cooled to 0°C with stirring to produce a fine precipitate. A solution of NaNO₂ (6.66 g, 96.5 mmol) in water (60 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was then transferred to a pressure equalized dropping funnel containing ice and added dropwise to a solution of NaSMe (12.3 g, 175 mmol) in water (352 mL) [Caution, this reaction can generate potentially explosive methylsulfanyldiazenes]. Mixture stirred overnight, then extracted with ether (2 × 500 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was partitioned between ether (750 mL) and 2M NaOH (750 mL) and the organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated to give crude thioether (~80% pure) (13.22 g, 80%) as a brown oil which was used without further purification; δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.58 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.20 (1H, d).

(ii) Preparation of 4-Chloro-3-(methylsulfanyl)phenol

The preceding ether (13.22 g, 70 mmol) was dissolved in a mixture of conc. hydrobromic acid (9 mL) and 30% HBr in acetic acid (35 mL) and heated at reflux for 6 h. After cooling to room temperature and standing overnight the reaction was diluted with water (500 mL) and extracted with EtOAc (500 mL). The organic layer was extracted with 2M NaOH (600 mL) then 6M NaOH (200 mL) and the combined basic extracts were acidified with conc. HCl before being extracted with EtOAc (1 L). The organic extract was dried (MgSO₄) and evaporated, dissolved in toluene (100 mL) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO₂; 5% EtOAc in pentane increasing polarity to 20%] to give the title phenol (2.2 g, 18%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.41 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.52 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 7.16 (1H, d); MS *m/z* (ES⁻) 173 (M-H⁺).

PREPARATION 18

4-[3-Methoxy-5-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]nicotinaldehyde



WO 02/083643

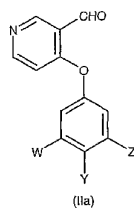
PCT/IB02/01032

81

4-Chloronicotinaldehyde [prepared according to D. Albanese, M. Penso, M. Zenoni, *Synthesis* 1999, 1294-1296] (77 mg, 0.54 mmol), the phenol from preparation 6 (100 mg, 0.54 mmol) potassium carbonate (150 mg, 1.08 mmol), and DMF (0.5 mL) were combined and the mixture was heated together at 60°C for 15 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with water 5 mL and extracted with diethyl ether (2 x 5 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄) and evaporated to a brown oil of the title compound (150 mg, 95%). ¹H NMR showed the material to be of sufficient purity (90-95%) to be used without further purification; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.29 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.71 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.96 (1H, s), 10.55 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺) 290 (MH⁺).

PREPARATION 19-37

The following compounds of formula IIa, i.e. compounds of general formula II where L is -C(H)-, M is -N-, Q is -C(H)-, U is -C(H)- and T is CHO, were prepared in an analogous fashion to preparation 18 from 4-chloronicotinaldehyde and the phenol indicated. Unless otherwise stated, starting phenols are either commercially available or their preparations are described herein. The crude product was generally of sufficient purity to use in the next stage without further purification.



Prep	Prec phenol		Data

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

82

Prep	Prec phenol		Data
19	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.73 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.61 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 268 (MH ⁺)
20	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.67 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.35 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 284 (MH ⁺)
21	Ref a		Used crude as a 75:25 mixture with starting aldehyde: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.31-3.34 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.26 (1H, m), 8.52 (1H, d), 8.98 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 258 (MH ⁺)
22	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.67 (1H, d), 7.00 (2H, d+s), 7.25 (1H, obs), 8.57 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.62 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 260 (MH ⁺)
23	Prep 8		Used crude as a 75:25 mixture with starting aldehyde: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.47 (3H, s), 6.69 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.35 (1H, m), 8.57 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.55 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 264 (MH ⁺)
24	Prep 10		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.15 (2H, m), 4.48 (2H, m), 6.65 (2H, m), 6.73 (1H, m), 7.11 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
25	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.50 (3H, s), 6.65 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.36 (2H, d), 8.52 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.58 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 246 (MH ⁺)
26	Prep 12		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.53 (3H, s), 6.63 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.45 (2H, d), 8.58 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.57 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 314 (MH ⁺)

Prep	Prep phenol		Data
27	Prep 7		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.48 (3H, s), 6.64 (1H, d), 6.05 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.28 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.56 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 280, 282 (MH ⁺)
28	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.45 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.62 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.58 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 276 (MH ⁺)
29	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.23 (3H, t), 2.67 (2H, q), 6.62 (1H, d), 7.04 (2H, d), 7.22 (2H, d), 8.47 (1H, d), 8.96 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 228 (MH ⁺)
30	Prep 11		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 4.25 (4H, s), 6.63 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.29 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.57 (1H, s)
31	Prep 5		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.21 (3H, s), 3.14 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.50 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.72 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.94 (1H, s)
32	Prep 15		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.32 (2H, m), 3.44 (2H, m), 6.71 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.25 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 258 (MH ⁺)
33	Prep 9		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.17 (2H, m), 4.45 (2H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, m), 6.89 (2H, m), 8.56 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
34	Commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.72 (1H, d), 7.44-7.60 (3H, m), 8.16 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.98 (1H, d), 9.07 (1H, s), 10.67 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 251 (MH ⁺)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

84

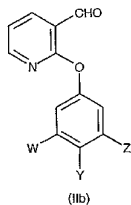
Prep	Prep phenol		Data
35	Prep 16		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.63 (2H, q), 6.68 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.24 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
36	Ref b		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.28 (3H, t), 2.52 (3H, s), 2.78 (2H, q), 6.68 (1H, d), 7.00 (2H, m), 7.28 (1H, d), 8.55 (1H, d), 9.00 (1H, s), 10.63 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
37	Prep 17		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.41 (3H, s), 6.64 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.90 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.98 (1H, s), 10.55 (1H, s); MS m/z (ES ⁺) 312 (MNa ⁺)

^a 2,3-dihydro-1-benzothiophen-5-ol prepared according to *Synth. Commun.* 1991, **21**, 959-964.

^b 3-ethyl-4-(methylsulfonyl)phenol prepared according to *J. Med. Chem.* 1983, **26**, 746.

5 PREPARATION 38-39

The following compounds of formula IIb, i.e. compounds of general formula II where L is -C(H)-, M is -C(H)-, Q is -C(H)-, U is -N- and T is CHO, were prepared in an analogous fashion to preparation 18 from 2-chloronicotinaldehyde (prepared according to *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, **48**, 694) and the commercially available phenols indicated. The crude product was generally of sufficient purity to use in the next stage without further purification.

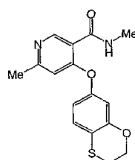


WO 02/083643

PCT/IB02/01032

85

Prep	Prep phenol		Data
38	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.50 (3H, s), 7.13 (3H, m), 7.35 (2H, d), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 10.55 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 246 (MH ⁺)
39	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 7.02 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.24 (1H, obs), 8.23 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 10.53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 260 (MH ⁺)

PREPARATION 404-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathiin-7-yloxy)-N,6-dimethylnicotinamide

- 5 The product from Preparation 1 (1.00 g, 5.42 mmol) was combined with the product from Preparation 9 (911 mg, 5.42 mmol), potassium carbonate (1.49 g, 10.8 mmol) and DMF (5 mL). The mixture was then heated to 90-100°C and then stirred at this temperature for 20h. The solvent was removed under high vacuum and the residue was slurried in a mixture of DCM/ methanol/ 880 NH₃ (93:7:1).
- 10 The mixture was filtered through a short plug of SiO₂ eluting with the same solvent mixture, and the filtrate was evaporated to an off white solid. Trituration with ether afforded the title compound (1.23 g, 72%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 3.01 (3H, d), 3.18 (2H, m), 4.46 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.63 (2H, s+d), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, brs), 9.10 (1H, s); MS m/z (TS⁺) 317 (MH⁺).

15

PREPARATION 41-44

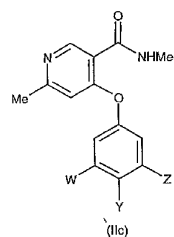
The following compounds of formula IIc, i.e. compounds of general formula II where L is -C(H)-, M is -N-, Q is -C(Me)-, R is -C(H)- and T is -C(O)NHMe, were

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

86

prepared in an analogous fashion to Preparation 40 from the product of Preparation 1 and the phenol indicated. In some cases the product was purified by flash chromatography on silica gel.



Prep	Prep phenol		Data
41	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.02 (3H, d), 6.40 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.38 (3H, m), 9.21 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 269 (MH ⁺)
42	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.02 (1H, brs), 6.71 (2H, s+d), 6.91 (1H, d), 7.45 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 318 (MH ⁺)
43	Prep 9		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.97 (3H, d), 3.14 (2H, m), 4.42 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.70 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.38 (1H, brs), 9.16 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 317 (MH ⁺)
44	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.99 (3H, d), 6.36 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.41 (1H, brs), 9.18 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)

5

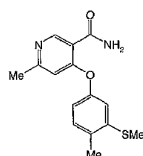
PREPARATION 45

6-Methyl-4-[4-methyl-3-(methylsulfonyl)phenoxy]nicotinamide

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

87

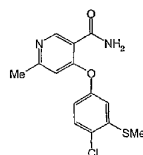


The title compound was prepared in an analogous fashion to Preparation 40 from the product of preparation 2 and 4-Methyl-3-(methylsulfanyl)phenol (prepared according to L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, F. Maiolo,

- 5 *Tetrahedron*, 1982, 38, 2721-2724); δ_{H} (CD_3OD , 400 MHz) 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.26 (1H, d), 8.81 (1H, s); MS m/z (TS^+) 289 (MH^+).

PREPARATION 46

- 10 6-Methyl-4-[4-chloro-3-(methylsulfanyl)phenoxy]nicotinamide

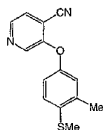


The title compound was prepared in an analogous fashion to Preparation 40 from the product of preparation 2 and the phenol of preparation 17; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 5.85 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 6.86

- 15 (1H, d), 7.24 (1H, br), 7.40 (1H, d), 9.19 (1H, s); MS m/z (ES^+) 309 (MH^+).

PREPARATION 47

- 3-(3-Methyl-4-sulfanylphenoxy)isonicotinonitrile



WO 02/083643

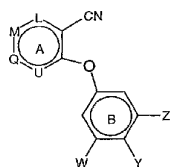
PCT/IB02/01032

88

The product of Preparation 71 (500 mg, 3.61 mmol) was combined with 3-methyl-4-sulfanylphenol (556 mg, 3.61 mmol) and potassium carbonate (748 mg, 5.41 mmol) in DMF (20 mL). The mixture was stirred and heated to 110°C for 15 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water (150 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH (100:0 to 99:1)] to afford the title compound as a colourless oil (840 mg, 91%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.92 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS⁺) 257 (MH⁺).

PREPARATIONS 48-63

The following compounds of formula IIId, i.e. compounds of general formula II where T is cyano, were prepared in an analogous fashion to Preparation 47 from the compound of preparation 71 and the phenol indicated.



(IIId)

Prep	Prec phenol	L	M	Q	U		Data
48 ^a	commercial	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 7.37 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.44 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 283 (MNH ₄ ⁺)
49	commercial	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.54 (3H, s), 7.08 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.57 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)

WO 02/083643

89

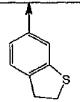
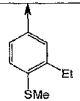
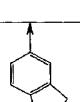
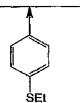
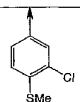
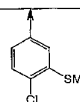
PCT/IB02/01032

Prep	Prec phenol	L	M	Q	U		Data
50 ^a	commercial	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.46 (3H, s), 7.00 (2H, d), 7.19 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 243 (MH ⁺)
51	Prep 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 6.82-6.89 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.49 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, m)
52	Prep 9	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.10 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.70 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.44 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.37 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 271 (MH ⁺)
53	commercial	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.23 (3H, t), 2.61 (2H, q), 7.00 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.48 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.40 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 225 (MH ⁺)
54	Prep 12	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.50 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.31 (1H, brs), 8.49 (1H, brs); MS m/z (TS ⁺) 311 (MH ⁺)
55	Ref c	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 6.77 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.51 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d)
56	commercial	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.09 (2H, m), 2.89 (4H, m), 6.94 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.38 (1H, d)

WO 02/083643

90

PCT/IB02/01032

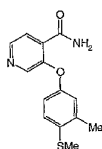
Prep	Prep phenol	L	M	Q	U		Data
57	Prep 13	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 2.49 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, d)
58	Prep 15	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 3.27 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.92 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.47 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, d)
59	Ref d	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.26 (3H, t), 2.50 (3H, s), 2.78 (2H, q), 6.97 (2H, m), 7.26 (1H, obs), 7.54 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 271 (MH ⁺)
60	Prep 11	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 4.28 (4H, s), 7.00 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d)
61	Ref e	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.37 (3H, t), 2.98 (2H, q), 7.06 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.55 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 274 (MNH ₂ ⁺)
62	Prep 7	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.47 (3H, s), 7.00 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, d); MS m/z (ES ⁺) 551 (2M-H ⁺)
63	Prep 17	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_{H} (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.42 (3H, s), 6.76 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.46 (1H, d)

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

91

- ^a Prepared from commercially available 3-chloro-2-pyrazinecarbonitrile and 4-trifluoromethylphenol.
- ^b Prepared from the commercially available phenol and 3-chloro-2-pyridinecarbonitrile [prepared according to W.K. Fife, *Heterocycles* 1984, **22**, 93-96].
- 5 ^c 4-Methyl-3-(methylsulfanyl)phenol prepared according to L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, F. Maiolo, *Tetrahedron*, 1982, **38**, 2721-2724.
- ^d 3-Ethyl-4-(methylsulfanyl)phenol prepared according to P. Jacob III, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* 1983, **26**, 746.
- ^e 4-(Ethylsulfanyl)phenol prepared according to E. Miller, R.R. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* 10 1933, **55**, 1224.

PREPARATION 64**3-[3-Methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]isonicotinamide**

- 15 (i) Preparation of 3-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]isonicotinic acid
- 6M NaOH (200 mL) was added to a solution of the nitrile of preparation 47 (32.3 g of uncultured material prepared from 0.12 mmol of 3-chloroisonicotinonitrile) in EtOH (200 mL) and the mixture was heated at reflux for 7 h. After cooling to room temperature the volume was reduced to approximately 200 mL and the
- 20 mixture was diluted with water (800 mL). The pH was adjusted to 1 with conc. HCl, keeping the temperature below 35°C using an ice bath, and the resulting cream precipitate was filtered. The water wet paste was transferred to a 2L round bottomed flask, suspended in toluene and concentrated *in vacuo* (3 × 500 mL). Drying *in vacuo* overnight at 50°C then gave the title acid (35 g) as a light brown
- 25 powder which was carried into the following step without further purification; δ_{H} (CD₃OD, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.87 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.95 (1H, br), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, d).

(ii) Preparation of 3-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]isonicotinamide

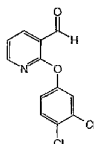
WO 02/083643

PCT/IB02/01032

92

CDI (19.46 g, 0.12 mol) was added to a suspension of the preceding acid (35 g) in THF (600 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 80 min. The surface of the reaction was flushed with nitrogen to remove CO₂ and a 2M solution of methylamine in THF (88 mL, 0.176 mol) was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred overnight and the solvent was then removed *in vacuo*. The residue was taken up in ether (1 L), washed with saturated NH₄Cl (aq) (2 × 300 mL), 2M NaOH (2 × 300 mL) and brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give the title amide (28.3 g, 82% from 3-chloroisonicotinonitrile) as an orange foam; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.02 (3H, d), 6.93 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.60 (1H, br), 8.07 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.44 (1H, d); MS *m/z* (ES⁺) 211 (MNa⁺).

PREPARATION 65

2-(3,4-Dichlorophenoxy)nicotinaldehyde

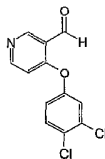
Under N₂ in a 250 mL round-bottomed flask fitted with a reflux condenser and magnetic stirrer, 3,4-dichlorophenol (2.9 g, 17.8 mmol) was added to a suspension of K₂CO₃ (7.0 g, 51 mmol) in 70 mL of anhydrous DMF. After stirring the mixture for 15 min., 2-chloronicotinaldehyde (2.4 g, 17 mmol prepared according to the method in *J. Heterocycl. Chem.* 1995, **32**, 1595) was added and the mixture was heated to 90-100 °C for 5 h. After allowing the reaction to cool to room temperature overnight, the mixture was diluted with water and extracted three times with EtOAc. The aqueous layer was then extracted with additional EtOAc and the organic layers were combined, washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent *in vacuo* gave a brown solid which was further dried under vacuum overnight and then recrystallized from EtOAc to give the title product as tan crystals, 1.6 g; m.p. 97-99 °C. A second crop of tan crystals weighing 0.716 g was later obtained, and concentration of the filtrate provided an additional 2.65 g of nearly pure title product; δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz)

WO 02/083643

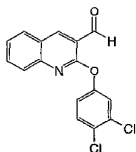
PCT/IB02/01032

93

7.08 (1H, dd), 7.17 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.49 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.33 (1H, dd), 10.50 (1H, s).

PREPARATION 665 4-(3,4-dichlorophenoxy)nicotinaldehyde

The title compound was prepared according to Preparation 65 starting from 3,4-dichlorophenol and 4-chloronicotinaldehyde (prepared according to D. Albanese,
10 M. Penso, M. Zenoni, *Synthesis* 1999, 1294-1296); δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 6.71 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 7.27 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 10.54 (1H, s); MS m/z 268 (MH⁺).

PREPARATION 6715 2-(3,4-dichlorophenoxy)-3-quinolinecarbaldehyde

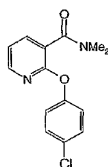
The title compound was prepared according to preparation 65 starting from 3,4-dichlorophenol and 2-chloro-3-quinoline carboxaldehyde (Aldrich Chemical Co.);
20 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.19 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.74 (2H, m), 7.91 (1H, dd), 8.75 (1H, s), 10.59 (1H, s); MS m/z 318, 320 (MH⁺).

PREPARATION 682-(4-Chlorophenoxy)-N,N-dimethylnicotinamide

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

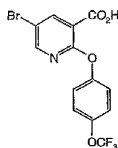
94



To a rapidly stirred mixture of 10 mL of benzene and dimethylamine (2.6 mL of a 40% solution) was added a slurry of 2-(4-chlorophenoxy)nicotinoyl chloride (0.536 g, 2 mmol, Maybridge Chemical Co.) over 5 min. The biphasic mixture was stirred at room temperature for 18 h and then diluted with water and benzene. The aqueous layer was further extracted with benzene and the organic layers were combined and washed (brine, water), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to produce the product as a pale yellow oil (0.432 g); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 8.14 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.99 (s, 3H); MS m/z 279, 277 (MH^+).

PREPARATION 69

5-Bromo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinic acid



A mixture of 5-bromo-2-chloronicotinic acid (2.36 g, 10 mmol), 4-trifluoromethoxyphenol (2.14 g, 12 mmol) and K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) in DMF (30 mL) was heated at 140°C for 24h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with water (150 mL) and the pH was adjusted to 6 with acetic acid. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated to give an oil. This was triturated with water to give a sticky solid which was filtered and washed with water and then pentane. The resulting beige solid was suspended in further pentane, sonicated, filtered and dried *in vacuo* at 60°C to give the product (0.92

WO 02/083643

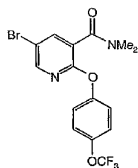
PCT/IB02/01032

95

g, 24%) as a beige solid; (δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.19 (2H, m), 7.28 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.58 (1H, s); MS m/z (TS^+) 378, 380 (MH^+).

PREPARATION 70

5 5-Bromo-*N,N*-dimethyl-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinamide



N,N-Diisopropylethylamine (1.83 mL, 10.5 mmol), HOBt (472 mg, 3.5 mmol) and WSCDI (537 mg, 2.8 mmol) were added to a solution of preparation 69 (880 mg, 2.3 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) to give a brown solution. $MgSO_4$ (2 g) was added
 10 followed by dimethylamine hydrochloride (380 mg, 4.7 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. TLC analysis indicated starting material remaining so a further portion of WSCDI (100 mg, 0.5 mmol) and dimethylamine hydrochloride (190 mg, 2.3 mmol) was added and stirring was continued for 2 h. Water (50 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous
 15 layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO_2 ; DCM/ MeOH/ 880 NH_3 (99:1:0.1)] to give the desired product (355 mg, 38%); (δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.15 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.19 (1H, d); MS m/z (ES^+) 405, 407
 20 (MH^+).

PREPARATION 71

3-Chloro-isonicotinonitrile



25 The title compound was prepared by a modified procedure based on the method of J. Rokach and Y. Girard, *J. Heterocycl. Chem.* 1978, 15, 683-684. 4-

Cyanopyridine-N-oxide (250 g, 2.08 mol) was added portionwise to a stirred suspension of PCl_5 (599.94 g, 2.88 mol) and POCl_3 (800 mL, 8.71 mol) at 20°C under nitrogen, in a reactor fitted with a reflux condensor. During the addition the temperature rose to 41°C. The mixture was stirred at 100°C for 3 h then cooled to 95°C and transferred to a mixture of 6M HCl (200 mL) and a 6:4 mixture of ice and water (5994 g) at such a rate that the temperature stayed below 15°C (about 35 min). The resulting brown solution was cooled to below 5°C and taken to pH 4.15 by adding 33% aqueous NaOH (about 4.5 L), keeping the temperature below 5°C. The resulting beige precipitate was filtered and washed thoroughly with water (4 × 500 mL), sucking as dry as possible. The residue was suspended in water (1.5 L) and n-heptane (7 L) and stirred at 30°C for 1 h. The aqueous phase was separated and extracted further with n-heptane (2 × 2 L), stirring for 30 min each time at 30°C. The combined heptane layers were combined, dried (Na_2SO_4 , 136 g), filtered and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to a weight of 1.9 kg (about 3 L), at which point the product began to crystallise. The mixture was cooled to 0°C, stirred for 1.5 h then the product was filtered, washed with cold n-heptane (2 × 125 mL) and dried at room temperature in a circulating air drier to give the product (129.08 g, 44.8%) as a crystalline solid; m.p. 73.4°C.

Biological Activity

A number of compounds were tested for biological activity by their ability to inhibit the uptake of serotonin by human serotonin transporters as follows.

- (i) Cell Culture
- Human embryonic kidney cells (HEK-293) stably transfected with either the human serotonin transporter (hSERT), noradrenaline transporter (hNET) or dopamine transporter (hDAT) were cultured under standard cell culture techniques (cells were grown at 37°C and 5% CO_2 in DMEM-culture media (supplemented with 10% dialysed foetal calf serum (FCS), 2mM l-glutamine and 250µg/ml geneticin)). Cells were harvested for the assay to yield a cell suspension of 750,000 cells/mL.
- (i) Determination of inhibitor potency

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

97

All test compounds were dissolved in 100% DMSO and diluted down in assay buffer to give appropriate test concentrations. Assays were carried out in 96-well filter bottom plates. Cells (7500 cells/assay well) were pre-incubated in standard assay buffer containing either test compound, standard inhibitor or compound vehicle (1% DMSO) for 5 minutes. Reactions were started by addition of either ^3H -Serotonin, ^3H -Noradrenaline or ^3H -Dopamine substrates. All reactions were carried out at room temperature in a shaking incubator. Incubation times were 5 minutes for the hSERT and hDAT assays and 15 minutes for the hNET assay. Reactions were terminated by removal of the reaction mixture using a vacuum manifold followed by rapid washing with ice cold assay buffer. The quantity of ^3H -substrate incorporated into the cells was then quantified.

Assay plates were dried in a microwave oven, scintillation fluid added, and radioactivity measured. Potency of test compounds was quantified as IC_{50} values (concentration of test compound required to inhibit the specific uptake of radiolabelled substrate into the cells by 50%).

(iii) Standard Assay Buffer Composition:

Trizma hydrochloride (28mM)
NaCl (124mM)
KCl (4.5mM)
 KH_2PO_4 (1.2mM)
 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.3mM)
Ascorbic acid (1.136mM)
Glucose (5.55mM)
pH 7.40
 CaCl_2 (2.8mM)
Pargyline (100 μM)

Note: The pH of the buffer was adjusted to 7.40 with 1M NaOH before addition of CaCl_2 and pargyline.

(iv) Summary of Assay Parameters

	hSERT Assay	hDAT Assay	hNET Assay
Cell concentration per	75,000	75,000	75,000

assay well.			
Substrate Concentration.	³ H-5HT (50nM)	³ H-Dopamine (200nM)	³ H-Noradrenaline (200nM)
Incubation time (minutes)	5	5	15

The compounds of the invention are potent and selective inhibitors of serotonin re-uptake.

- 5 Compounds having a serotonin re-uptake inhibition (SRI) IC_{50} value of less than or equal to 50 nM include the title compounds of Examples 18-28, 30-44, 46-49, 51-52, 55, 58-72, 74-78, 80-88, 90-106 and 108.

- 10 Compounds having an serotonin re-uptake inhibition (SRI) IC_{50} value of less than or equal to 25nM and which are more than 100-fold as potent in the inhibition of serotonin re-uptake than in the inhibition of dopamine re-uptake or noradrenaline re-uptake include the title compounds of Examples 18-23, 25, 27-28, 30-35, 38, 40, 42, 44, 46-49, 51-52, 55, 58-62, 64-68, 70, 72, 78, 80-85, 87-88, 90-92, 94-98, 101, 105 and 108.

- 15 Compounds having an serotonin re-uptake inhibition (SRI) IC_{50} value of less than or equal to 25nM and which are more than 100-fold as potent in the inhibition of serotonin re-uptake than in the inhibition of dopamine re-uptake and noradrenaline re-uptake include the title compounds of Examples 18-22, 27-28, 30-35, 38, 44, 46-48, 51, 59, 61, 64-67, 78, 80, 82, 84, 87-88, 90-92, 95-98 and 101.

WO 02/083643

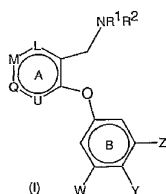
PCT/IB02/01032

99

Claims

- 1 A compound of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof;

5



wherein;

L and U, which may be the same or different, are -N-, -N⁺(-O)- or -C(H)-;

M and Q, which may be the same or different, are -N-, -N⁺(-O)- or -C(R⁴)-;

10 wherein ring A contains 1 or 2 nitrogen atoms, and wherein when L, U, M or Q is -N⁺(-O)-, ring A contains no other nitrogen atom;

R¹ and R², which may be the same or different, are hydrogen, C₁₋₆alkyl,

(CH₂)_m(C₃₋₈cycloalkyl) wherein m = 0, 1, 2 or 3, or R¹ and R²

together with the nitrogen to which they are attached form an

15 azetidine ring;

W, Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, halogen,

C₁₋₆alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₄alkylthio or C₁₋₄alkoxy; or Y and Z are

linked so that, together with the interconnecting atoms, Y and Z

form a fused 5 to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring

20 which may be saturated, unsaturated or aromatic, and wherein

when Y and Z form a heterocyclic ring, in addition to carbon atoms,

the linkage contains one or two heteroatoms independently

selected from oxygen, sulfur and nitrogen; and wherein W, Y and Z

are not all hydrogen;

25 and

each R⁴ is independently:

- A-X, wherein A = $-(CH_2)_p-$ where p is 0, 1 or 2; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NHC(=O)R^6$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^6SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN, CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ or SO_2R^{10} ; R^6 , R^7 , R^8 and R^{10} which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} ; R^9 is C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} ; R^{11} is hydrogen, C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} , $C(O)R^6$, CO_2R^8 , $C(O)NHR^6$ or $SO_2NR^6R^7$; R^{12} is fluoro, hydroxy, CO_2H , C_{3-6} cycloalkyl, NH_2 , $CONH_2$, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl or a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O optionally substituted independently by one or more R^{13} ; or R^6 and R^7 , together with the nitrogen to which they are attached, form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring optionally substituted independently by one or more R^{13} ; or
- a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, S and O, optionally substituted independently by one or more R^{13} ;
- wherein R^{13} is hydroxy, C_{1-4} alkoxy, fluoro, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$ or $-N(C_{1-6}alkyl)_2$; or
- when both M and Q are CR^4 , the R^4 groups are linked so that together with the interconnecting atoms, the R^4 groups form a fused 5- to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring which may be saturated, unsaturated or aromatic.
- 2 A compound according to claim 1 wherein only one of L, U, M and Q is $-N-$ or $-N^+(-O)-$.
- 3 A compound according to claim 2 wherein L is $-C(H)-$.
- 4 A compound according to any preceding claim wherein R^1 and R^2 , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 ,

WO 02/083643

PCT/IB02/01032

101

together with the nitrogen to which they are attached, form an azetidine ring.

- 5 5 A compound according to any preceding claim wherein R¹ is methyl and R² is hydrogen or methyl, or R¹ and R², together with the nitrogen to which they are attached, form an azetidine ring.
- 6 6 A compound according to any preceding claim wherein R¹ is methyl and R² is hydrogen or methyl.
- 10 7 A compound according to any preceding claim wherein W is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy or halogen.
- 15 8 A compound according to any preceding claim wherein W is hydrogen, methyl or ethyl; and Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, methyl, ethyl, CF₃, OCF₃, methylthio, ethylthio, methoxy, ethoxy, chloro, fluoro or bromo; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Y and Z form a fused 5 to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring which may be saturated, unsaturated or aromatic, and
- 20 wherein when Y and Z form a heterocyclic ring, in addition to carbon atoms, the linkage contains one or two heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen; wherein W, Y and Z are not all hydrogen.
- 25 9 A compound according to any preceding claim wherein W is hydrogen; and Y and Z, which may be the same or different, are hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methylthio, ethylthio, methoxy or ethoxy; or Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Z and Y form a fused 5 to 7-membered heterocyclic ring containing one or more sulfur
- 30 atoms; wherein Y and Z are not both hydrogen.
- 10 10 A compound according to any preceding claim wherein when Y and Z are linked so that, together with the interconnecting atoms, Z and Y form a

fused 5 to 7-membered heterocyclic ring containing one or more sulfur atoms, the linkages forming the fused ring are $-S(CH_2)_2-$, $-CH_2S-CH_2-$ or $-S(CH_2)_2O-$ wherein either end of these linkages correspond to either group Y or Z.

- 5
- 11 A compound according to any preceding claim wherein, when present, each R^4 is independently $-(CH_2)_p-X$, where p is 0, 1 or 2; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NH(C=O)R^8$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN, CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ or SO_2R^{10} , wherein R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl; and R^9 is C_{1-6} alkyl.
- 10
- 12 A compound according to any preceding claim wherein, when present each R^4 is independently $-(CH_2)_p-X$, where p is 0 or 1; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^8SO_2R^9$, hydroxy or NR^6R^{11} ; wherein R^6 , R^7 , R^8 , or R^{11} , which may be the same or different, are hydrogen or C_{1-6} alkyl; and R^9 is C_{1-6} alkyl.
- 15
- 13 A compound according to claim 1 wherein the compound is selected from the list :
- 20
- N*-methyl-*N*-({4-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine,
N-{[4-(2,3-dihydro-1-benzothien-5-yloxy)-3-pyridinyl]methyl}-*N*-methylamine,
N-({4-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-*N*-methylamine,
 25 *N*-methyl-*N*-({3-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methyl)amine,
N-methyl-*N*-({3-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl}methyl)amine,
N-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathilin-7-yloxy)-6-methyl-3-pyridinyl]methyl)-*N*-methylamine,
 30 *N*-methyl-*N*-({6-methyl-4-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)amine,

- N*-({4-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)-*N,N*-dimethylamine,
N-({4-[3-fluoro-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)-*N,N*-dimethylamine,
5 *N,N*-dimethyl-*N*-({3-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyridinyl)methyl)amine,
N-[4-(2,3-dihydro-1-benzothien-5-yloxy)-3-pyridinyl)methyl]-*N,N*-dimethylamine,
N-({4-[3-Methoxy-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)-*N,N*-dimethylamine,
10 *N,N*-dimethyl-*N*-({4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)amine,
N,N-dimethyl-*N*-({4-[4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)amine,
and *N,N*-dimethyl-*N*-({4-[3-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]-3-pyridinyl)-methyl)amine.
- 14 A composition comprising a compound of formula (I) as claimed in any
15 one of claims 1-13, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 15 A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-13, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, for use as a medicament.
- 20 16 The use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-13, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated.
- 25 17 Use as claimed in claim 16 where the disorder is selected from:
hypertension, depression, generalized anxiety disorder, phobias, post-traumatic stress syndrome, avoidant personality disorder, premature ejaculation, eating disorders, obesity, chemical dependencies, cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, memory disorders, Parkinson's diseases,
30 endocrine disorders, vasospasm, cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders, negative symptoms of schizophrenia, premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, Tourette's syndrome,

WO 02/083643

104

PCT/IB02/01032

trichotillomania, kleptomania, male impotence, attention deficit
hyperactivity disorder (ADHD), chronic paroxysmal hemicrania, headache
(associated with vascular disorders), emotional lability, pathological crying,
sleeping disorder (cataplexy) and shock.

- 5 18 Use as claimed in claims 16 and 17 where the disorder is selected from;
depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive
disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders and
sexual dysfunction
- 19 Use as claimed in any one of claims 16-18 where the disorder is
- 10 premature ejaculation.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 02/01032
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D213/65 A61K31/44 C07D241/18 C07D411/12 C07D215/227 C07D213/80 C07D213/82 A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 76984 A (PHARMACIA & UPJOHN AB ; NILSSON JONAS (SE); RINGBERG ERIK (SE); THO) 21 December 2000 (2000-12-21) page 4-7	1-19
Y	WO 00 50380 A (HOWARD HARRY RALPH JR ; SEEGER THOMAS FRANCIS (US); PFIZER PROD INC) 31 August 2000 (2000-08-31) page 2-5	1-19
P, Y	WO 01 27068 A (HOWARD HARRY RALPH JR ; PFIZER PROD INC (US); ADAM MAVIS DIANE (US)) 19 April 2001 (2001-04-19) page 1-2	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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 *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
5 June 2002		21/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3916		Authorized officer: Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/JP 02/01032	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0076984	A	21-12-2000	AU 4969000 A	02-01-2001	
			BR 0010783 A	09-04-2002	
			EP 1178973 A2	13-02-2002	
			NO 20015686 A	15-01-2002	
			WO 0076984 A2	21-12-2000	
WO 0050380	A	31-08-2000	AU 3070900 A	14-09-2000	
			BG 105858 A	30-04-2002	
			BR 0008958 A	27-11-2001	
			CN 1341094 T	20-03-2002	
			CZ 20013023 A3	13-02-2002	
			EP 1154984 A1	21-11-2001	
			WO 0050380 A1	31-08-2000	
			NO 20014047 A	22-10-2001	
			TR 200102478 T2	21-03-2002	
WO 0127068	A	19-04-2001	AU 7307000 A	23-04-2001	
			WO 0127068 A1	19-04-2001	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4436	A 6 1 K	31/4436
A 6 1 K	31/455	A 6 1 K	31/455
A 6 1 K	31/47	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	31/50	A 6 1 K	31/50
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/14	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/04	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/00	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	7/00	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/00	A 6 1 P	13/00
A 6 1 P	15/00	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/10	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	17/14	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	25/02	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/08	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/14	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/30	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/32	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/34	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/36	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00
C 0 7 D	213/65	A 6 1 P	43/00
C 0 7 D	213/68	C 0 7 D	213/65
C 0 7 D	213/80	C 0 7 D	213/68
C 0 7 D	213/82	C 0 7 D	213/80
C 0 7 D	213/89	C 0 7 D	213/82
C 0 7 D	215/22	C 0 7 D	213/89
C 0 7 D	241/18	C 0 7 D	215/22
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	241/18
C 0 7 D	409/12	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	411/12	C 0 7 D	409/12
		C 0 7 D	411/12

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, P
L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 アダム, メイビス ダイアン
アメリカ合衆国, コネチカット 06340, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 アンドリュース, マーク デイビッド
イギリス国, ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ジマー, ジェフリー エドワード
イギリス国, ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ヘップワース, デイビッド
イギリス国, ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ハワード, ハリー ラルフ ジュニア.
アメリカ合衆国, コネチカット 06340, グロトン, イースタン ポイント ロード, ファイ
ザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ミドルトン, ドナルド スチュアート
イギリス国, ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント
- (72)発明者 ストビー, アラン
イギリス国, ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード,
ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C031 EA02

4C055	AA01	AA17	BA01	BA02	BA06	BA42	BA52	BB04	BB14	BB15
	BB16	CA02	CA03	CA06	CA27	CA42	CA57	CA58	CB01	CB02
	CB04	CB16	DA01	DA06	DA27	DA42	DB04	DB14	DB16	
4C063	AA01	BB03	BB08	CC12	CC14	CC87	CC94	DD12	EE01	
4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	BC28	BC48	GA04	GA05	GA07	GA08
	MA01	MA02	MA03	MA04	MA05	NA14	ZA02	ZA05	ZA08	ZA12
	ZA15	ZA16	ZA18	ZA22	ZA36	ZA42	ZA66	ZA68	ZA70	ZA81
	ZA92	ZC02	ZC14	ZC39	ZC41					