



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03090377

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **03090377**

54. TÍTULO *fenil - Heterociclico - Eteres*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *AGIK 31/44*

71. SOLICITANTE *Pfizer I.N.C.*

DOMICILIO *235 Edgt. 42nd. street, New York, New
10017, Estados Unidos de América.*

74. APODERADO *Carlos R. Olarte*

22. BOGOTÁ, D. C., *10, Octubre - 2003*

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 090377 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03090377 00000000
Fecha (HRS): 2002-10-10 10:55:41

Folios: 236 cación

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, New York 10017,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarternisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1.MAVIS DIANE ADAM, 2.MARK DAVID ANDREWS, 3.GEOFFREY EDWARD GYMER, 4.DAVID
HEPWORTH, 5.HARRY RALPH HOWARD Jr, 6.DONALD STUART MIDDLETON, 7.ALAN STOBIE.

Dirección: (1, 5) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America.

(2, 3, 4, 6 y 7) Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: (1, 5) ESTADOUNIDENSE; (2,3, 4 6 y 7) BRITANICA.

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01032

Fecha March 27, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/083643

Fecha Octubre 24, 2002

6

Título (54)

FENIL-HETEROCICLIL-ETERES

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 31/44; C07D 213/65

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

April 10, 2001

(31) Número de Solicitud

0109103.2

9

Comprobante de pago No. 89.785

Fecha 09-24-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

#2

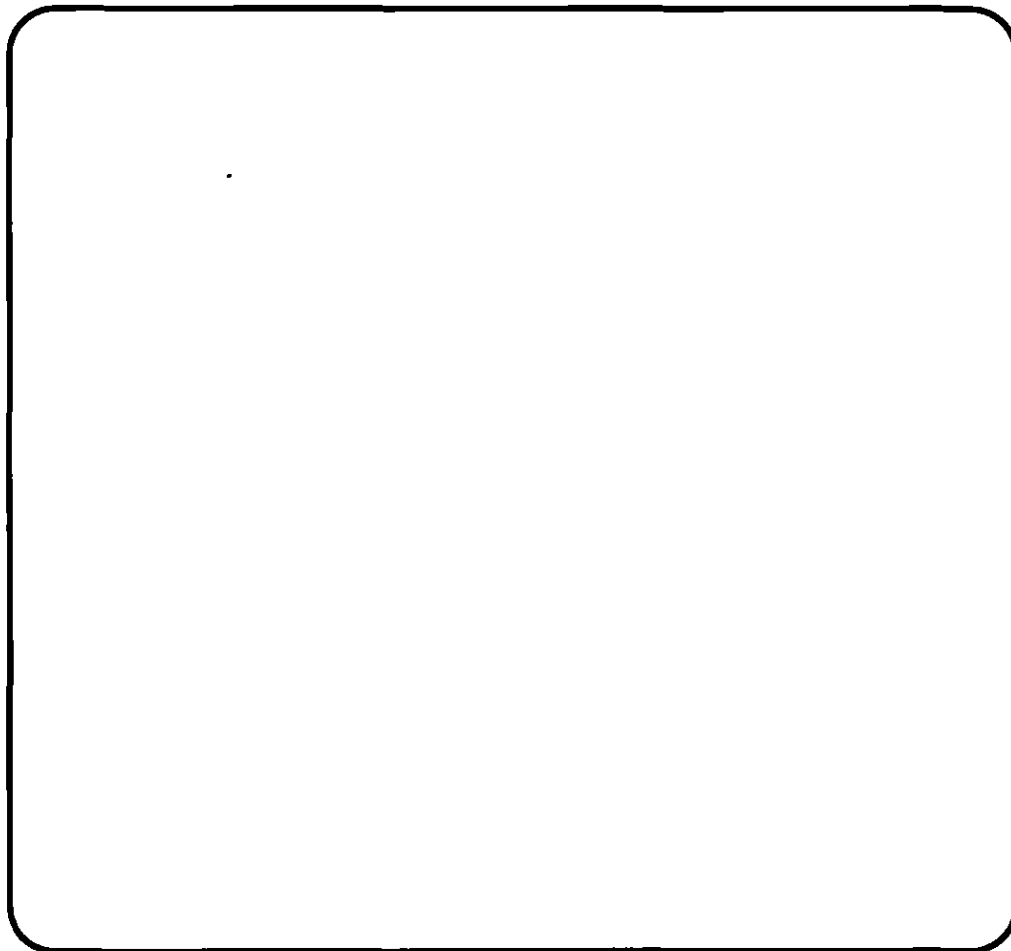
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS B. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

43

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03090377 00000000 Folios: 236
Fecha (AMD): 2003-10-10 10:55:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,785
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2003

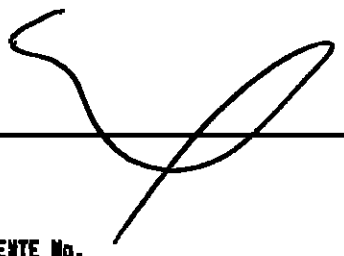
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594214	24/09/2003	2,328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CESIÓN A PFIZER LIMITED

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER LIMITED, una compañía organizada bajo las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Reino Unido, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER LIMITED, todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en ETHERES HETEROCICLICOS DE FENILO (Phenyl Heterocyclic Ethers) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER LIMITED, de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre

Mavis Diane Adam- East Lyme Connecticut, Estados Unidos, 27 febrero- 2002

Harry Ralph Howard Jr. Groton, Connecticut, Estados Unidos, 21 febrero de 2002-

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha ilegible- 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-

Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
CERTIFICADO
5. En Londres
6. El 6 de marzo de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G999113
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Marlen Neira

CESIÓN A PFIZER LIMITED

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER LIMITED, una compañía organizada bajo las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Reino Unido, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER LIMITED, todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en ETHERS HETEROCICLICOS DE FENILO (Phenyl Heterocyclil Ethers) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER LIMITED, de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Mark David Andrews, Sandwich, Kent- Inglaterra- 13 febrero- 2002

Jeoffrey Edward Gymer- Sandwich, Kent- Inglaterra- 13 febrero de 2002-

David Hepworth- Sandwich, Kent- Inglaterra- 13 febrero de 2002-

Donald Stuart Middleton- Sandwich, Kent- Inglaterra- 13 febrero de 2002-

Alan Stobie - Sandwich, Kent- Inglaterra- 13 febrero de 2002-

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha ilegible- 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-

Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
CERTIFICADO 5. En Londres
6. El 6 de marzo de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G009112
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CESIÓN A PFIZER INC.

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street. Nueva York, Nueva York 10017, Estados Unidos de América, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER INC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en

ETERES HETEROCICLICOS DE FENILO (Phenyl Heterocyclil Ethers)

en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER INC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

PFIZER LIMITED

Sandwich, Kent- Inglaterra- 28 febrero- 2002- David J. Wood- Director Ejecutivo Departamento de Patentes del Reino Unido.

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, fecha ilegible-6 marzo- 2002 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público
4. Lleva el sello de tal Notario Público
- CERTIFICADO 5. En Londres
6. El 6 de marzo de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G999114
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de M. Monaghan - Por Secretario de Estado

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogota, Sept. 25- 2003


MARLEN NEIKA CASIK.
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PHENYL HETEROCYCLYL ETHERS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Maivis Diane Adam
Place, date and signature - Maivis Diane ADAM

27 February 2002
East Lyme, Connecticut, USA

Sandwich, Kent, England. February 2002 - Mark David ANDREWS

Sandwich, Kent, England. February 2002 - Geoffrey Edward GYMER

Sandwich, Kent, England. February 2002 - David HEPWORTH

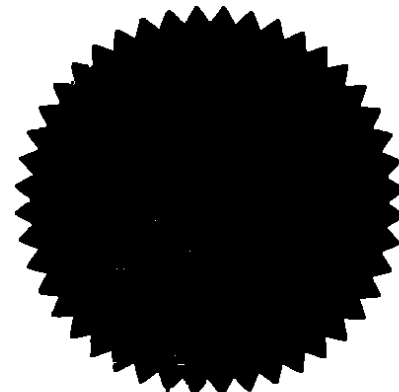
Harry Ralph Howard Jr.
Place, date and signature - Harry Ralph HOWARD Jr.

21 February 2002
Groton, Connecticut, USA

Sandwich, Kent, England. February 2002 - Donald Stuart MIDDLETON

Sandwich, Kent, England. February 2002 - Alan STOBIE

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *6th* Day Of *Feb* 2002
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 06 March 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G999113**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

MB

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PHENYL HETEROCYCLYL ETHERS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Mavis Diane ADAM

Sandwich, Kent, England. 13 February 2002 - Mark David ANDREWS

Sandwich, Kent, England. 13 February 2002 - Geoffrey Edward GYMER

Sandwich, Kent, England. 13 February 2002 - David HEPWORTH

Place, date and signature - Harry Ralph HOWARD Jr.

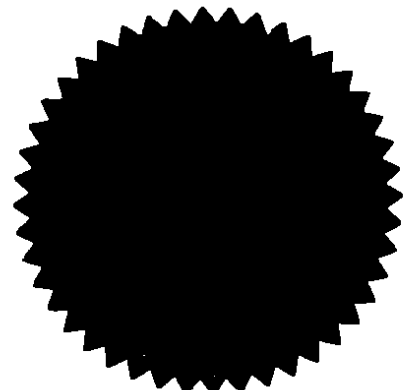
Sandwich, Kent, England. 13 February 2002 - Donald Stuart MIDDLETON

Sandwich, Kent, England. 13 February 2002 - Alan STOBIE

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 6th Day Of Feb 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



8055

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 06 March 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G999112**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

For the Secretary of State / le Secrétaire d'Etat

Handwritten signature

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

PHENYL HETEROCYCLYL ETHERS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

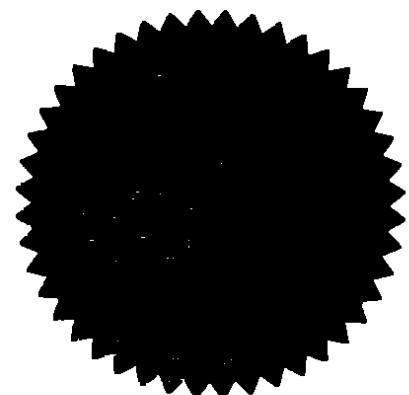
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

D.J. Wood

Sandwich, Kent, England. 27 February 2002 - DAVID J. WOOD, EXECUTIVE DIRECTOR, UK PATENT DEPARTMENT

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *6th* Day Of *Mar* 2002
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 06 March 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa M.^{tesse} aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G999114**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

A handwritten signature in black ink, appearing to be "M. Monaghan", written over a horizontal line.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

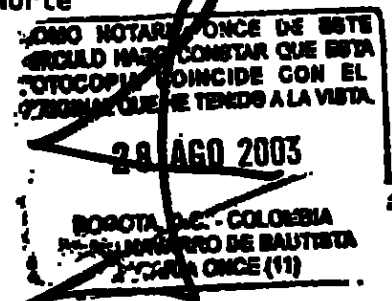
CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

COMO NOTARIO ENCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 AGO 2003

BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
NOTARIO
F. FRIERI



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

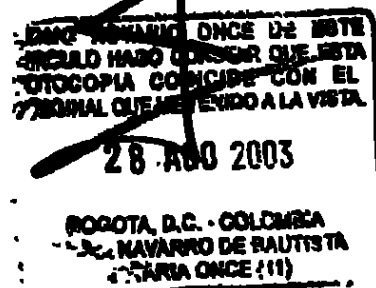
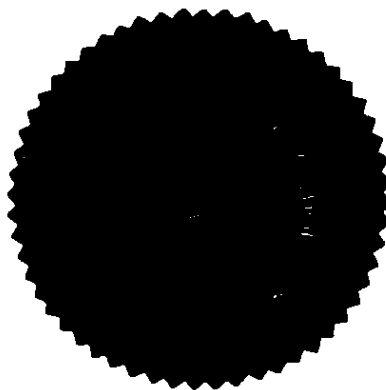
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBY ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/num No **G210434**

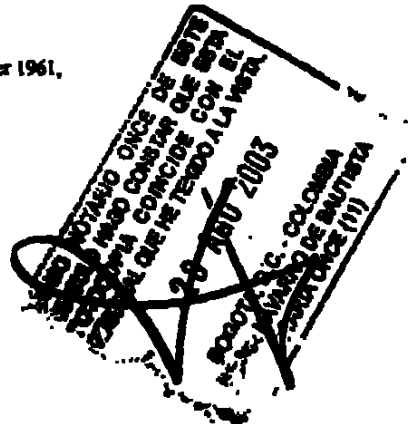
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(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 Classification⁷: 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:
0109103.2

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, Rams-
gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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

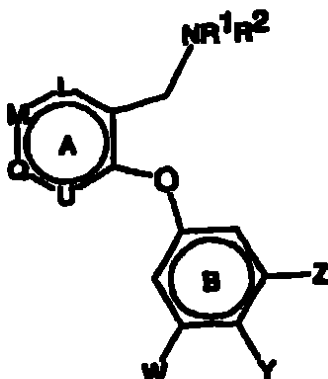
Published:

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-UPTAKE INHIBITORS

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



(I)

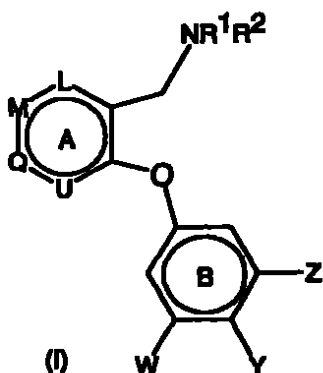
WO 02/083643 A1

PHENYL HETEROCYCLYL ETHER DERIVATIVES AS SEROTONIN RE-UPTAKE INHIBITORS

This invention relates to novel compounds which inhibit monoamine re-uptake. In particular compounds of the present invention exhibit activity as selective
 5 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-
 10 traumatic stress disorder, substance abuse disorders and sexual dysfunction including premature ejaculation, and to pharmaceutical formulations containing such compounds.

US 5,190,958 discloses a class of phenoxyphenyl compounds which are a class
 15 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)-;

25

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;

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,

5 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
10 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen; and wherein W , Y and Z are not all hydrogen;

and

each R^4 is independently:

15 $A-X$, wherein $A = -(CH_2)_p$ where p is $0, 1$ or 2 ; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NHC(=O)R^8$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^8R^{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
20 hydrogen, C_{1-6} alkyl optionally substituted independently by one or more R^{12} , $C(O)R^8$, CO_2R^9 , $C(O)NHR^8$ 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
25 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

30 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 (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.

10

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, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino, pyridaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, sulfolanyl, 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, benzofuranyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, dihydroquinazolinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzofuranyl, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl. The term heterocyclic should be similarly construed.

25

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.

30

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

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 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 - C_6 alkyl (preferably methyl or ethyl), C_1 - C_4 alkoxy (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, 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 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, 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 atoms, preferred linkages forming the fused ring are $-S(CH_2)_x-$, $-CH_2S-CH_2-$ or $-S(CH_2)_2O-$ wherein either end of these linkages corresponds to either group Y or Z.

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, $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^8R^{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
 5 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, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^8SO_2R^9$, hydroxy or NR^8R^{11} ;
 10 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

15 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
 20

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, $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^8R^{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,
 25 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

30 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;

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 $-(CH_2)_p-X$, 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 (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-benzoxathiin-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,

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,

112

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).

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.

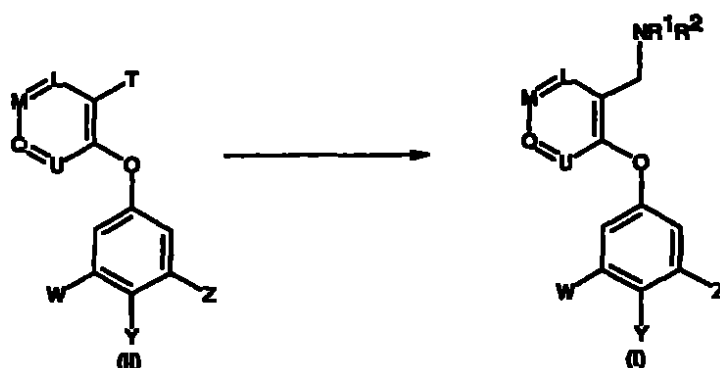
Preferred prodrugs for compounds of the invention include: esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

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^{13} , L, U, M, Q, W, Y and Z are as defined in the first aspect. These processes form further aspects of the invention.

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.

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).

- 5 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).

10 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:

- 15 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
- 20 Examples 59 to 93 and the method described for Example 58.
- 25 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
- 30 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.

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 reacting the corresponding halo compound with carbon monoxide at high
- 15 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 from the corresponding compound of formula I where M or Q is $-C(R^4)-$ by a

25 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 treatment with a reducing agent in a protic solvent at, or above, room
- 30 temperature. Suitable reducing agents include iron powder / calcium chloride, suitable protic solvents include aqueous ethanol or acetic acid.

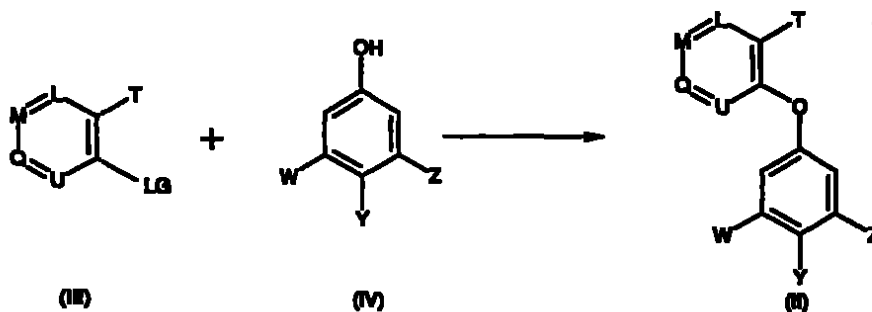
- ii) Compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{NHSO}_2\text{R}^9)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{NH}_2)-$ by reaction with a sulfonylating agent in the presence of a base in an inert solvent which does not adversely affect 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 $-\text{C}(\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{NHSO}_2\text{R}^9)-$, 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 $-\text{C}(\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{CN})-$, 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 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{10})-$, by treatment with a hydride reducing agent, such as lithium aluminium hydride.
- vi) 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 $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^9)-$, 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.

vii) Compounds of formula I where M or Q is $-C(\text{CONR}^6\text{R}^7)-$ may be prepared from the corresponding compounds of formula I where M or Q is $-C(\text{CO}_2\text{H})-$, 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.

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

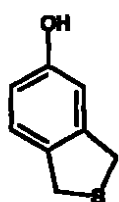
Compounds of formula II may be prepared in turn from the coupling of compounds of general formula IV with compounds of general formula III, wherein LG is a suitable leaving group such as halogen (F, Cl, Br or I) or a sulfonate ester such as trifluoromethanesulfonate or methanesulfonate (preferably LG 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.

Scheme 2

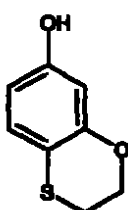


Alternatively compounds of formula II where T is $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ may be prepared from the corresponding compounds of formula II where T is $-\text{CO}_2\text{H}$, by treatment with a coupling agent and an amine HNR^1R^2 in a suitable inert solvent which does not adversely affect the reaction. 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.

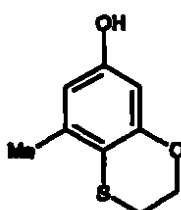
Many compounds of formula IV are either known and available from commercial sources or are available from commercially available materials using known techniques (see Examples hereinafter). However some compounds of formula IV are novel. According to a further aspect, the invention provides the following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



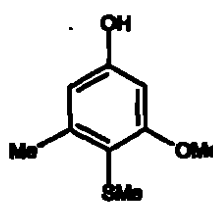
(IVa)



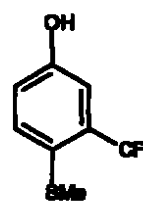
(IVb)



(IVc)



(IVd)



(IVe)

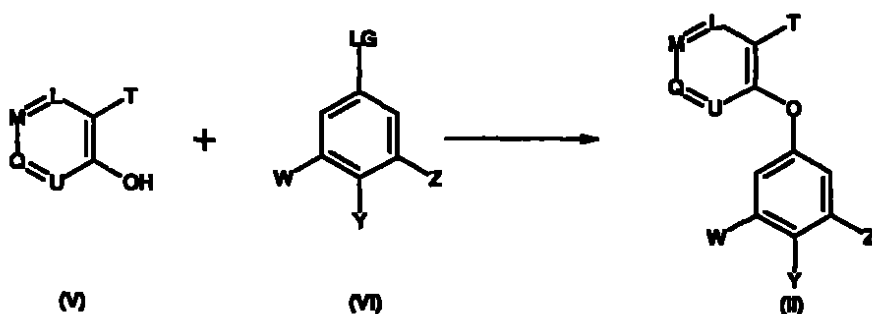
Compounds of formula III are either known and available from commercial sources or are available from commercially available materials using known techniques (see Examples hereinafter). In particular compounds of formula III where M or Q are $-\text{C}(\text{R}^4)-$ may be prepared from the corresponding 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.

The skilled person will appreciate that in appropriate cases introduction/elaboration of R^4 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
 10 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
 15 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
 25 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.

1/30

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, subyndromal 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

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 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, 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, sleeping disorder (cataplexy) and shock.

15

20

25

30

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 where that disorder is depression, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, substance abuse disorders or sexual dysfunction.

132

- 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.

30

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

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

5 for the treatment of PE:

Alpha-blockers (e.g. phentolamine, doxazosin, tamsulosin, terazosin, prazosin and Example 19 of WO9830560;

10 Apomorphine - teachings on the use of apomorphine as a pharmaceutical may be found in US-A-5945117:

Dopamine D2 agonists (e.g. Premiprxal, Pharmacia Upjohn compound number PNU95666);

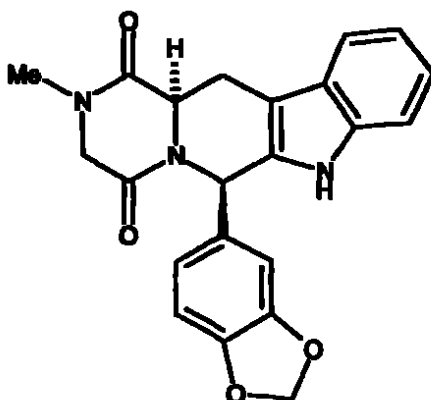
Melanocortin receptor agonists (e.g. Melanotan II):

PGE1 receptor agonists (e.g. alprostadil);

15 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)

20 PDE inhibitors such as PDE2 (e.g. erythro-9-(2-hydroxy-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)

131

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

135

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

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:

137

	<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.

25

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.

30

138

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

1/29

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.

20

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.

25

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.

30

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

MHP

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
<i>m/z</i>	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

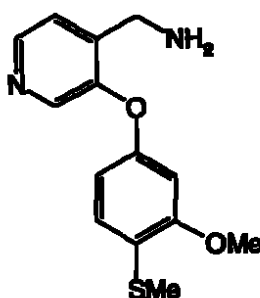
refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Melting points were determined using a Perkin Elmer DSC7 at a heating rate of 20°C/minute).

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]methanamine

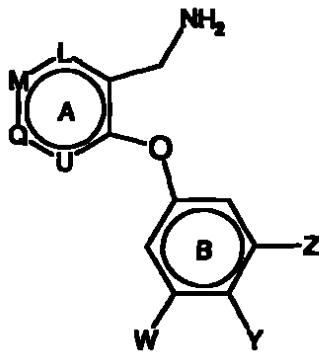


The product from Preparation 57 (1.56 g, 5.73 mmol) was dissolved in THF and treated with borane-THF complex (1M in THF). The resulting yellow solution was heated at reflux for 4.5 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched by the cautious addition of 6M hydrochloric acid (17 mL) 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

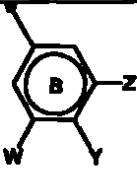
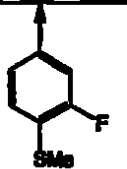
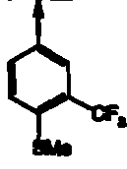
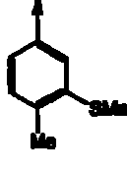
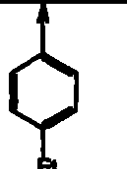
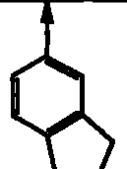
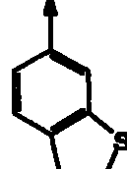
112

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)

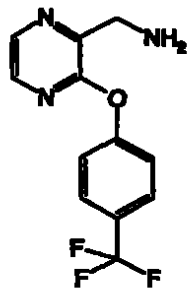
Ex	Prep.	L	M	Q	U		Data
2	Prep. 52	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.28 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.29 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.57 (1H, m), 4.33 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.06 (2H, m), 1.54 (2H, brs); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
3	Prep. 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl 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 <i>m/z</i> (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 <i>m/z</i> (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), 6.81 (2H, d), 4.05 (2H, s), 2.47 (3H, s), 1.83 (2H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 247 (MH ⁺)

Ex	Prep	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 ⁺)

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 <i>m/z</i> (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 <i>m/z</i> (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 <i>m/z</i> (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 <i>m/z</i> (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

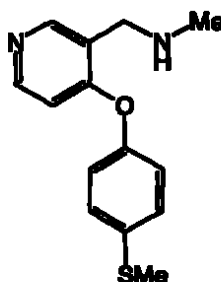
{3-[4-(Trifluoromethyl)phenoxy]-2-pyrazinyl}methylamine



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

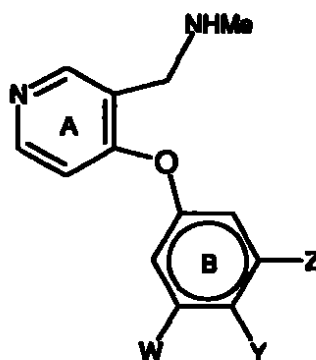


The product from Preparation 25 (3.73 g, 15 mmol) was dissolved in 8M MeNH₂ in ethanol solution (19 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Sodium borohydride (1.7 g, 45 mmol) was added portionwise over 30 min and the resulting mixture was stirred for 15 h. The mixture was then evaporated 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

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^+).

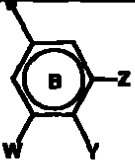
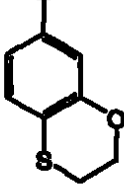
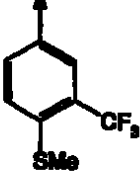
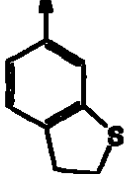
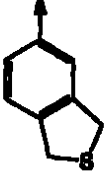
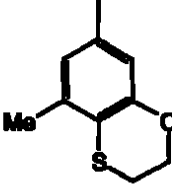
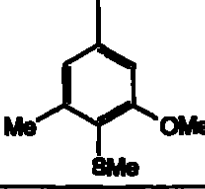
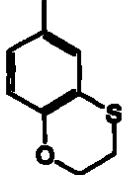
EXAMPLES 19-33

- 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.

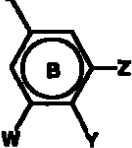
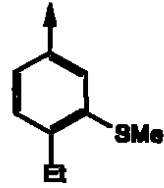
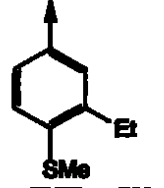
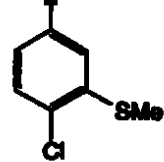


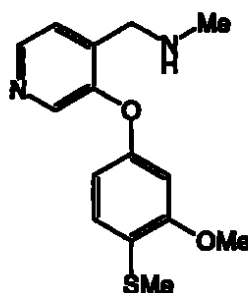
(Id)

Ex	Precursor aldehyde		Data
19	Prep. 22		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	Prep. 23		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), 8.89 (1H, d), 8.95 (1H, s); MS m/z (TS^+) 279 (MH^+)
21	Prep. 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), 7.08 (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^+)

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 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 ⁺)

A16

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**

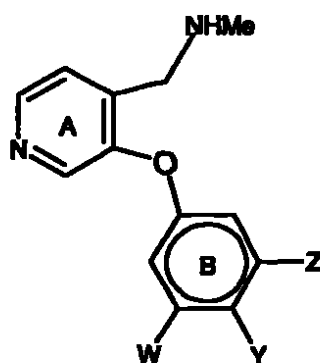
- 5 Pentafluorophenol (852 mg, 4.64 mmol) was dissolved in diethyl ether (15 mL) and the solution cooled to 0°C. Formic acid (209 μ L, 5.56 mol) was added followed by DCCl (956 mg, 4.64 mmol) and the mixture was stirred for 10 min. The white suspension was filtered off and the filtrate was cooled to 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

(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.

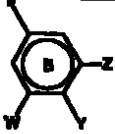
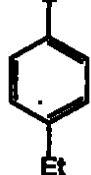
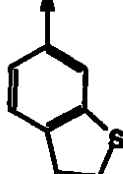
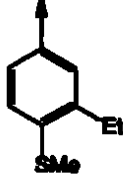
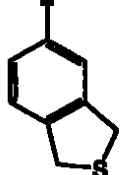
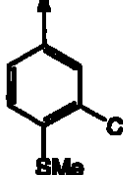
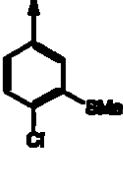
37



(le)

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), 7.83 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.83 (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 ⁺)

MSI

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 ₁₅ 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 ⁺)

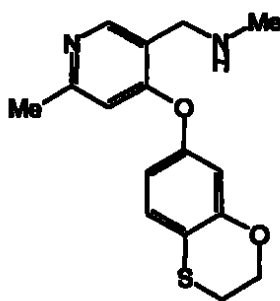
Alternatively, the amine of Example 38 can be prepared from the amide of Preparation 64 as follows:

BH₃.THF (1M soln in THF, 400 mL, 0.4 mol) was added over 10 min to a solution
5 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

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 x 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; 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⁺)

EXAMPLE 48

N-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathien-7-yloxy)-6-methyl-3-pyridinyl]methyl]-*N*-methylamine



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

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-

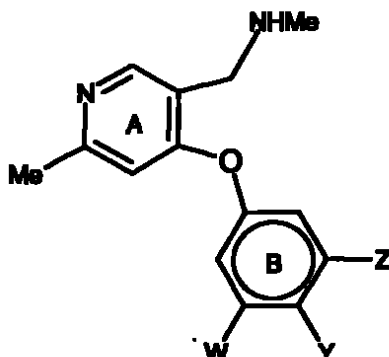
5 disolved in EtOAc (30 mL) and treated with 1M HCl in diethyl ether (10 mL, 10 mmol) to form the bis hydrochloride salt which was collected by filtration and washed with excess diethyl ether (1.026 g, 67%); Bis HCl salt: δ_H (CD_3OD , 400 MHz) 2.61 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.81

10 (2H, brs), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, d), 8.79 (1H, s); MS m/z (ES^+) 303 (MH^+).

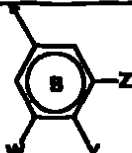
EXAMPLES 49-52

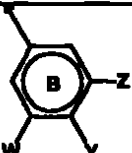
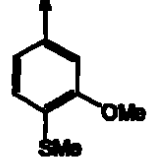
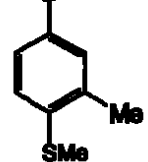
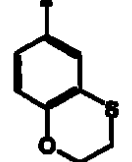
The following compounds of formula If, i.e. compounds of general formula I where R^1 is methyl, R^2 is hydrogen, Q is $-C(Me)-$, M is $-N-$ and L and U are

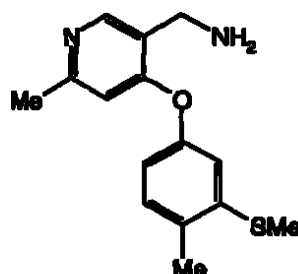
15 $-C(H)-$, were prepared by methods analogous to Example 48 from the precursor amide indicated.



(If)

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^+)

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: 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 ⁺)

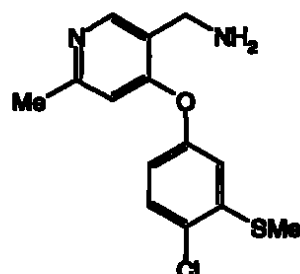
EXAMPLE 53**(6-Methyl-4-[4-methyl-3-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methanamine**

- 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).

10 EXAMPLE 54**(6-Methyl-4-[4-chloro-3-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methanamine**

H/S

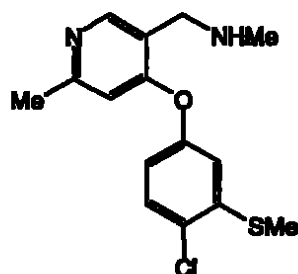
42



The title compound was prepared from the amide of Preparation 46 by the method of Example 48; 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⁺).

EXAMPLE 55

4-[4-Chloro-3-(methylsulfonyl)phenoxy]-6-methyl-3-pyridinyl-N-methylmethanamine



10

The title compound was prepared from the primary amine of Example 54 by the method of Example 34; 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⁺).

15

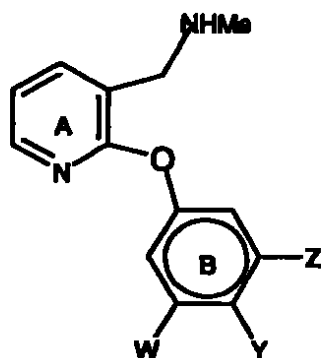
EXAMPLES 56-57

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.

20

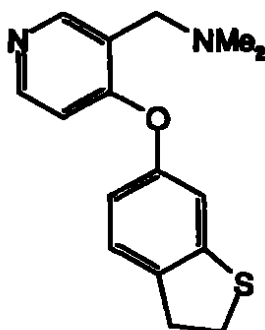
A/S6

43



(1g)

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

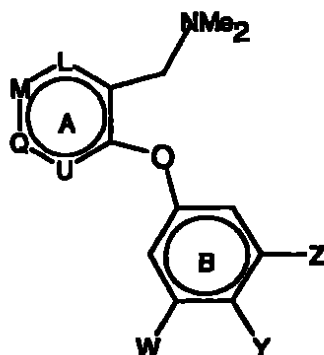
The bis hydrochloride salt of Example 25 (354 mg, 1.02 mmol) was dissolved in DCM (10 mL) and treated with formaldehyde (37% aqueous, 83 μ L, 1.02 mmol) and stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (435 mg, 2.05 mmol) was added and stirring was maintained for 30 min. The reaction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

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

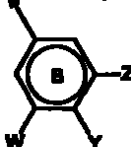
solution. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic fractions were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to a volume of 50 mL. Ethereal HCl was added while stirring to form the bis hydrochloride salt, and stirring was continued at room temperature for 1 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} (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^+).

EXAMPLES 59-93

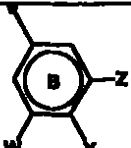
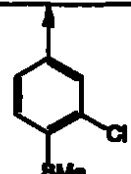
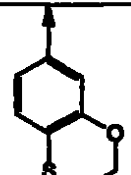
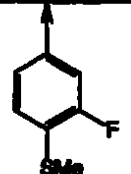
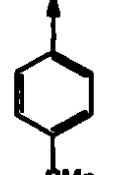
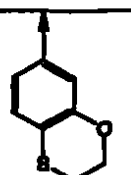
The following compounds of formula 1h, i.e. compounds of general formula I where R^1 and R^2 are methyl were prepared from the appropriate secondary or primary amines indicated, using methods analogous to Example 58. When primary amines were used as starting materials three equivalents of formaldehyde and four equivalents of sodium triacetoxyborohydride were used.

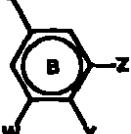
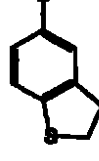
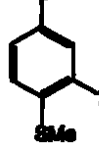
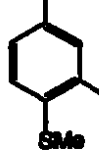
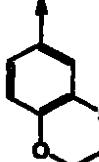


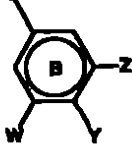
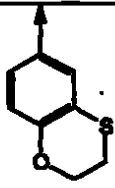
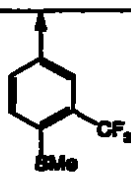
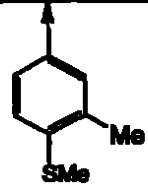
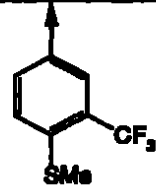
(1h)

Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data

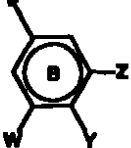
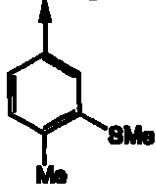
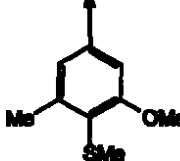
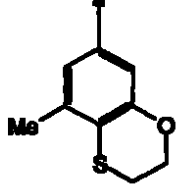
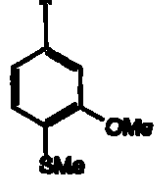
1158

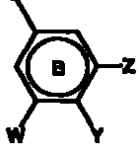
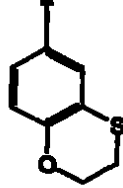
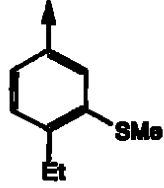
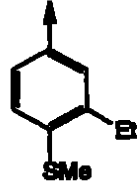
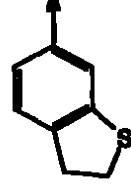
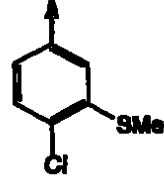
Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
59	Ex 22	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.27 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.55 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 309, 311 (MH ⁺)
60	Ex 48	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Bis HCl salt: 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)

Ex	Preo 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), 4.66 (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 ⁺)

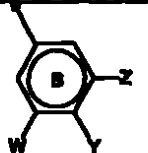
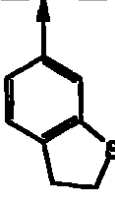
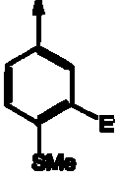
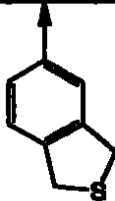
Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
69	Ex 5	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.44 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, m), 8.41 (1H, m); MS m/z (ES ⁺) 275 (MH ⁺)
70	Ex 2	CH	CH	N	CH		Bis HCl salt: δ_H (d ₆ -DMSO, 400 MHz) 2.73 (6H, s), 3.15 (2H, 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 ⁺)

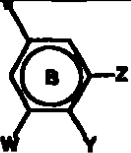
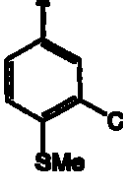
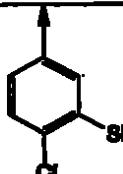
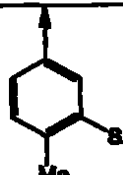
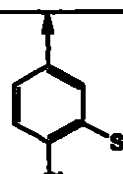
161

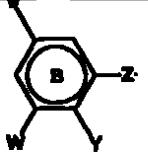
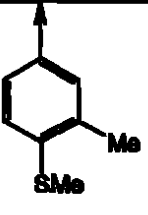
Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
74	Ex 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.07 (6H, s), 4.80 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.31 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.66 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
75	Ex 29	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis 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 ⁺)

Ex	Pre- amine	L	M	Q	U		Data
78	Ex 30	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (D_2O , 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^+)

163

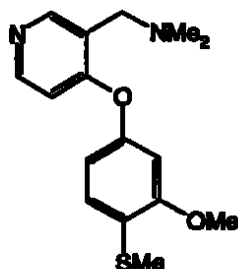
Ex	Prec amine	L	M	Q	U		Data
83	Ex 42	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 3.05 (6H, s), 3.32 (2H, t), 3.45 (2H, t), 4.75 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.36 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.35 (1H, br), 8.65 (1H, br); MS m/z (ES ⁺) 287 (MH ⁺)
84	Ex 43	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		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 ⁺)

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 ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ OS.2HCl :C, 45.27, H, 5.27, N, 7.04. Found: C, 45.54, H, 5.36, 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 m/z (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 m/z (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 m/z (ES ⁺) 323 (MH ⁺)

Ex	Pre- 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-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl)methyl)-*N,N*-dimethylamine



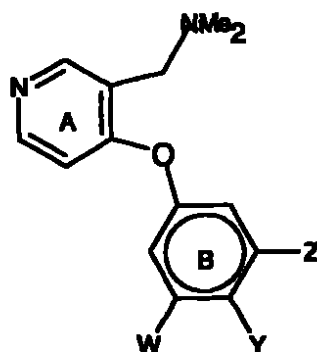
5

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

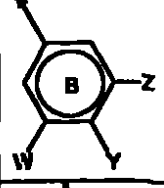
triacetoxyborohydride (608 mg, 2.87 mmol) and the solution was left to stir for 18 h. The mixture was basified by the addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to an orange oil. Purification by flash 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⁺).

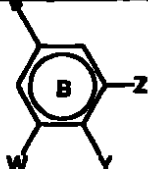
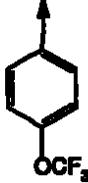
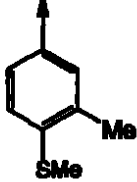
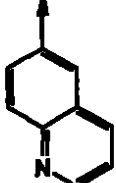
EXAMPLES 95-99

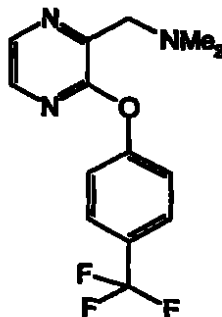
The following compounds of formula II, i.e. compounds of general formula I where L, Q and U are -C(H)-, M is -N-, and R¹ and R² are methyl, were prepared by the method described for Example 94 starting from the appropriate aldehyde, as indicated.



(II)

Ex	Prec aldehyde		Data
95	Prep. 19		Bis HCl salt: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz) 1.50 (6H, s), 3.08 (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 ⁺)

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 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 salt: 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		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), 8.08 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, d); MS m/z (TS ⁺) 280 (MH ⁺)

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 (MgSO₄) and evaporated to a gum. Purification by flash chromatography [SiO₂; EtOAc/ pentane/ MeOH

H6

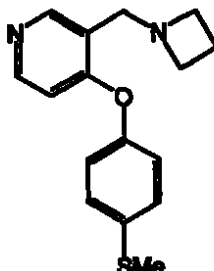
(80:20:2) afforded the title compound, which was converted to the hydrochloride salt by dissolution in DCM and treatment with excess ethereal HCl. After removal of solvents the material was obtained as a pale cream-brown solid (40 mg, 26%);

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-Azetidinylmethyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]pyridine



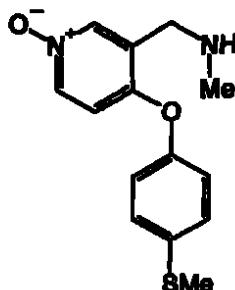
10 The product from Preparation 25 (500 mg, 2.04 mmol) was dissolved in DCM (5 mL) and treated with THF (5 mL), triethylamine (0.34 mL, 2.45 mmol), azetidine hydrochloride (229 mg, 2.45 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (648 mg, 3.06 mmol). The mixture was then stirred for 18 h at room temperature. 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]methyl)amine

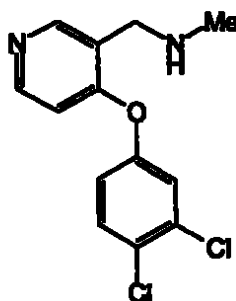


4-(Methylsulfanyl)phenol (400 mg, 2.86 mmol) was combined with the product from Preparation 3 (650 mg, 2.39 mmol) and K_2CO_3 (500 mg, 3.58 mmol) in DMF (5 mL) and the resulting mixture was heated at 90°C for 23 h. Further batches of 4-(methylsulfanyl)phenol (200 mg, 1.43 mmol) and K_2CO_3 (250 mg, 1.79 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^+).

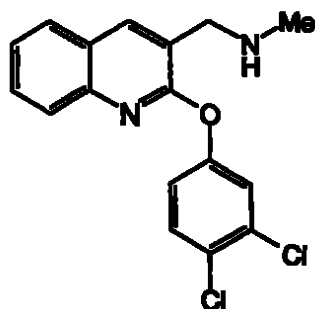
25 EXAMPLE 103

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



- 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.

20

EXAMPLE 104**[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-quinoliny]-N-methylmethanamine**

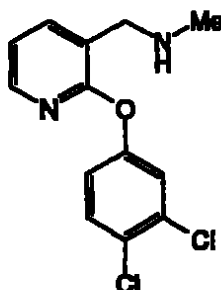
- The title compound was prepared from the product from Preparation 67 by the method of example 103. HCl salt: m.p. 224-226°C; Elemental analysis for C₁₇H₁₄Cl₂N₂O•HCl0.25H₂O calculated: C, 54.57, H, 4.18, N, 7.49; Found C, 54.70, H, 4.29, N 7.56; δ_H (d₅-DMSO, 400 MHz) 2.66 (3H, t), 4.37 (2H, t), 7.42

25

(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 105

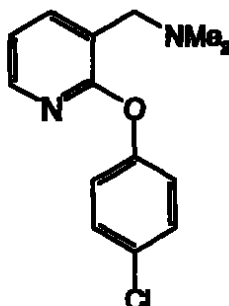
5 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-pyridinyl]-N-methylmethanamine



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 106

15 [2-(4-Chlorophenoxy)-3-pyridinyl]-N,N-dimethylmethanamine hydrochloride



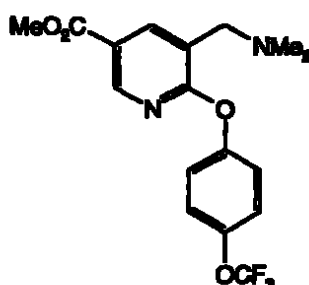
The product from Preparation 68 (0.43 g, 1.55 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was stirred under nitrogen at room temperature until clear. Borane-THF complex (4.8 mL of a 1.0 M solution (Aldrich Chemical Co); 4.82 mmol.) was added and the mixture was heated at reflux for 18 h. Additional borane-THF complex (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

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 107**

Methyl 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.

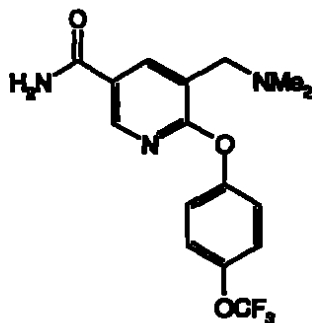
A mixture of the above boron complex (200 mg), Et₃N (200 μL, 1.4 mmol) and dichloro[1-1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride dichloromethane adduct (40 mg, 0.05 mmol) in MeOH (15 mL) was heated at 100°C under 200 psi pressure of CO for 3 h. The solvent was removed *in vacuo* and the 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 μL, 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

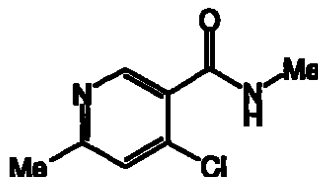
1M LiOH (1 mL, 1 mmol) was added to a solution of Example 107 (80 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2 mL) and the mixture was heated at 70°C for 2 h. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was suspended in water and the pH was

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

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 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 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.23 (1H, d), 8.50 (1H, d); MS m/z (TS^+) 356 (MH^+).

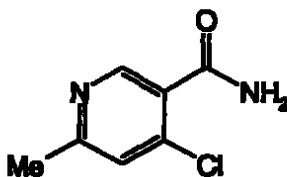
H/S

PREPARATIONS**PREPARATION 1****4-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
- 10 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
- 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**

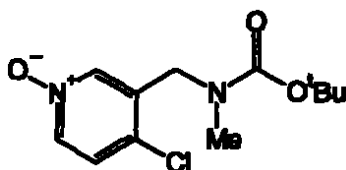


- The title compound was prepared by the method of preparation 1 except that the initially formed acid chloride was poured into aqueous NH₃ instead of aqueous methylamine. After work up this gave the title amide (68%) as a brown solid; δ_H
- 25 (CDCl₃, 400 MHz) 2.57 (3H, s), 5.96 (1H, br), 6.37 (1H,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

PREPARATION 3

11/26

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 (MgSO_4) and evaporated to an oily solid. The material was purified by flash chromatography twice; initially [SiO_2 ; DCM then 5% MeOH in DCM], then [SiO_2 ; EtOAc in pentane (20%)] to afford the desired compound as
- 20 a colourless oil (1.12 g, 77%); δ_{H} (CDCl_3 , 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^+).

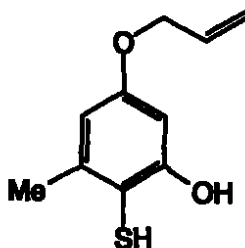
(ii) Preparation of tert-butyl (4-chloro-1-oxido-3-pyridinyl)methyl(methyl)carbamate

- 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 solution (100 mL) and DCM (200 mL). The organic layer was separated and the
- 30 aqueous layer was re-extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic

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



(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).

(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

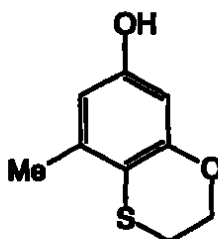
ether (2.95 g, 46%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 2.27 (3H, s), 4.49 (2H, d), 5.27 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.92-6.04 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.70 (1H, s).

(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 (MgSO₄) 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 (CDCl₃, 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-benzoxathien-7-ol



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

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 μ L, 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 (MgSO₄) and evaporated to an oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; pentane/ EtOAc (9:1)] afforded the product as a brown oil (1.40 g, 73%); δ_H (CDCl₃, 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^+).

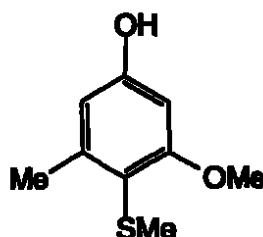
(ii) Preparation of 5-Methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxathiin-7-ol

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 ($MgSO_4$) and evaporated to a brown oil (10.73 g, 93%) of the desired title phenol; 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^+).

15

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 ($MgSO_4$) before evaporation to a yellow oil (850 mg, 81%), which was taken on without further purification; 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).

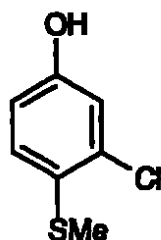
25

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

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
5 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
10 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
20 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,
25 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).

(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 Arbacel®. 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 (MH⁺).

10 (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⁺).

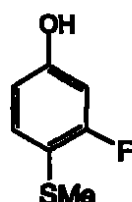
30

PREPARATION 8

3-Fluoro-4-(methylsulfonyl)phenol

182

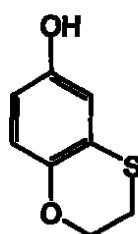
69



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

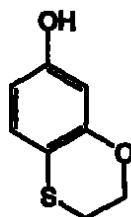


1,2-Dibromoethane (2.3 mL, 26.7 mmol) and K₂CO₃ (8.21 g, 59.4 mmol) were slurried in acetone (250 mL) and a solution of 2-sulfanyl-1,4-benzenediol (prepared according to *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2736) (4.22 g, 29.7 mmol) in acetone (50 mL) was added over 4 h to the stirred mixture. Once the addition 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

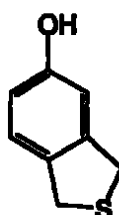
70



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 11

1,3-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.

MCH

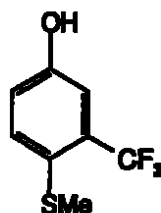
Methanesulfonyl chloride (4.2 mL, 54 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 1 h being allowed to reach room temperature. The reaction was then quenched by the addition of water followed by 2M HCl (50 mL). The DCM layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with DCM (50 mL). The combined organic fractions were washed with water (50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated to a volume of ca. 30 mL. Benzytriethylammonium 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



(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

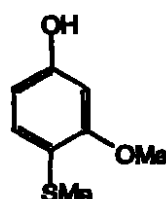
1/46

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⁺).

10

PREPARATION 13

3-Methoxy-4-(methylsulfany)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⁺).

25

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

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

30

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⁺).

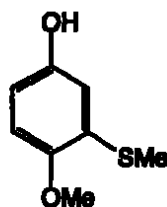
(iii) Methylation of the phenol and thiophenol: 4-(benzyloxy)-2-methoxy-1-(methylsulfanyl)benzene

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).

1/68

PREPARATION 14**4-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 (MgSO₄) and evaporated to a brown oil. Purification by flash chromatography [SiO₂; pentane/ EtOAc (95:5 → 90:10)]
- 15 afforded the desired compound as a colourless oil (1.9 g, 77%); δ_H (CDCl₃, 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 (MgSO₄) and evaporated to a clear oil which used directly in the next stage; δ_H (CDCl₃, 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 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).

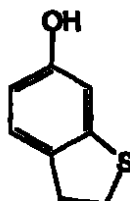
10 (iv) Deallylation of allylether: 4-methoxy-3-(methylsulfanyl)phenol

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 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 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 15

2,3-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. H₂SO₄ (35 mL) was warmed until solution was achieved. The mixture was cooled to 0°C and a solution of NaNO₂ (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. H₂SO₄ (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 Arbocel® then stirred at room temperature overnight. The aqueous mixture was extracted with ether (2.5 L) and then EtOAc (5 × 500 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to give the desired phenol (12.7 g, 80%) which was used without further purification; δ_{H} (CDCl₃, 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⁺).

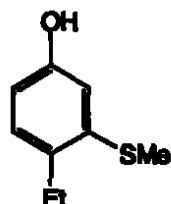
(ii) Preparation of 2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-ol

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 × 150 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to a beige solid. Purification by column chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (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} (CD₃OD, 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

78



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

4-Bromo-3-nitroaniline (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 K_2CO_3 until pH 10. The mixture was extracted with EtOAc (4×150 mL) and the combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the desired aniline (5.0 g, 57%) as a brown oil; 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^+).

(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 $NaNO_2$ (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 ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO_2 ; 5% EtOAc in pentane increasing polarity to 7.5%] to give the desired thioether (4.38 g, 23%) as an orange oil; 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).

(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 $Pd(PPh_3)_4$ (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

11/02

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

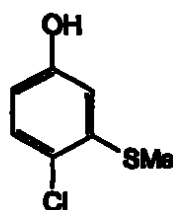
10% Pd on carbon (150 mg) was added to a solution of the preceding alkene (640 mg) in EtOH (30 mL) and the mixture was heated at 50°C under 40 psi pressure of hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing with EtOH and the CH₂Cl₂ and evaporated to give the product (614 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

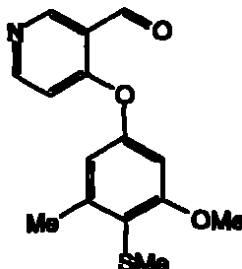
dissolved in 2M HCl (160 mL) by heating to 50°C and then cooled to 0°C with stirring to produce a fine precipitate. A solution of NaNO₂ (6.66 g, 96.5 mmol) in water (60 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was then transferred to a pressure equalized dropping
5 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
10 (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

15 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
20 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

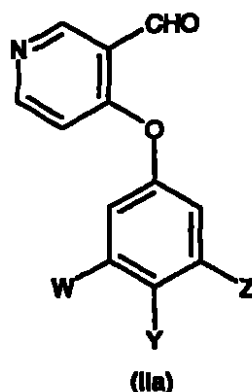
4-[3-Methoxy-5-methyl-4-(methylsulfanyl)phenoxy]nicotinaldehyde

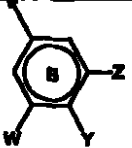


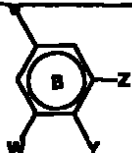
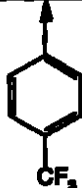
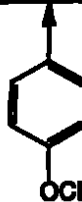
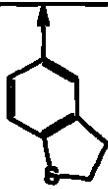
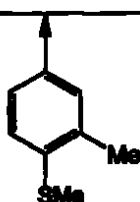
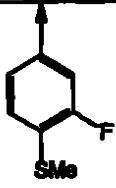
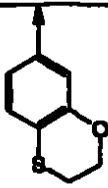
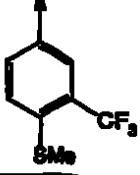
4-Chloronicotinaldehyde [prepared according to D. Albanese, M. Penso, M. Zenoni, *Synthesis* 1999, 1294-1296] (77 mg, 0.54 mmol), the phenol from preparation 6 (100 mg, 0.54 mmol) potassium carbonate (150 mg, 1.08 mmol), and DMF (0.5 mL) were combined and the mixture was heated together at 60°C for 15 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⁺).

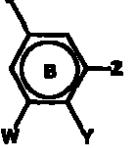
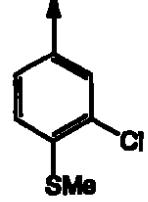
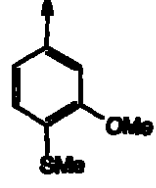
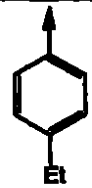
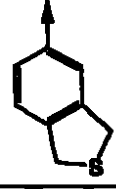
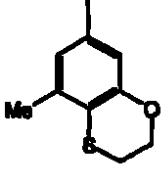
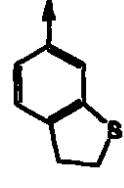
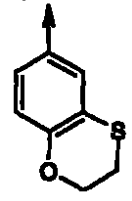
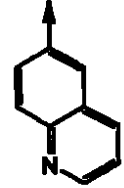
PREPARATION 19-37

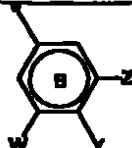
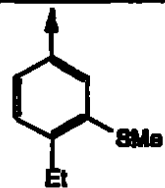
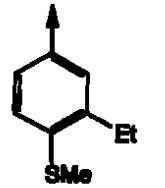
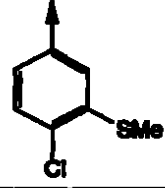
The following compounds of formula IIa, i.e. compounds of general formula II where L is -C(H)-, M is -N-, Q is -C(H)-, U is -C(H)- and T is CHO, were prepared in an analogous fashion to preparation 18 from 4-chloronicotinaldehyde and the phenol indicated. Unless otherwise stated, starting phenols are 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	Prep phenol		Data

Prep	Prec phenol		Data
19	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 8.73 (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+e), 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	Prec 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 ⁺)

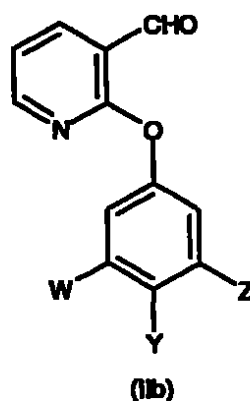
Prep	Prep phenol		Data
35	Prep 16		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 1.26 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.63 (2H, q), 6.68 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.24 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.99 (1H, s), 10.60 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 274 (MH ⁺)
36	Ref b		δ_H (CDCl ₃ , 300 MHz) 1.28 (3H, t), 2.52 (3H, s), 2.78 (2H, q), 6.68 (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 ⁺)

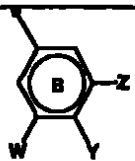
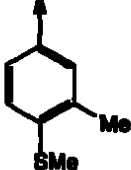
^a 2,3-dihydro-1-benzothiophen-5-ol prepared according to *Synth. Commun.* 1991, 21, 959-964.

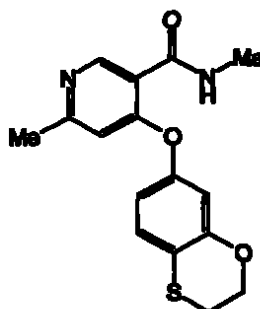
^b 3-ethyl-4-(methylsulfonyl)phenol prepared according to *J. Med. Chem.* 1983, 26, 746.

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.



Prep	Prec 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 40**4-(2,3-Dihydro-1,4-benzoxathien-7-yloxy)-N,6-dimethylnicotinamide**

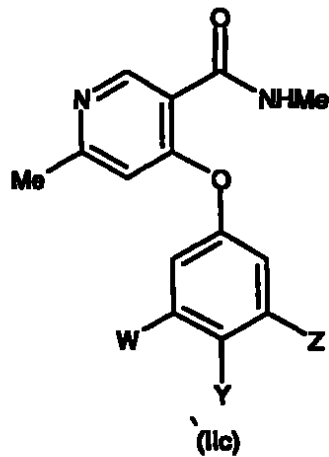
- 5 The product from Preparation 1 (1.00 g, 5.42 mmol) was combined with the product from Preparation 9 (911 mg, 5.42 mmol), potassium carbonate (1.49 g, 10.8 mmol) and DMF (5 mL). The mixture was then heated to 90-100°C and then stirred at this temperature for 20h. The solvent was removed under high 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

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.

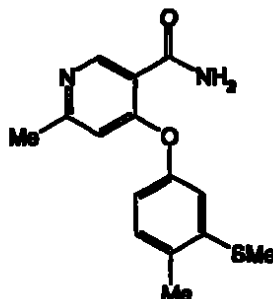


Prep	Prec phenol		Data
41	commercially available		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.43 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.02 (3H, d), 6.40 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.38 (3H, m), 9.21 (1H, s); MS m/z (TS ⁺) 289 (MH ⁺)
42	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz) 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.02 (1H, brs), 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	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-(methylsulfanyl)phenoxy]nicotinamide

87

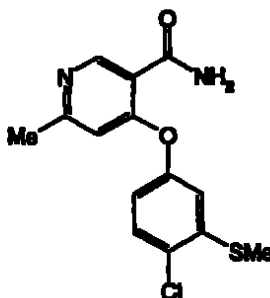


The title compound was prepared in an analogous fashion to Preparation 40 from the product of preparation 2 and 4-Methyl-3-(methylsulfany)phenol (prepared according to L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, F. Maiolo,

- 5 *Tetrahedron*, 1982, 38, 2721-2724); 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⁺).

PREPARATION 46

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

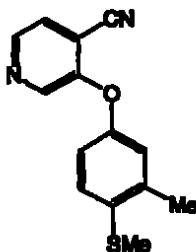


The title compound was prepared in an analogous fashion to Preparation 40 from the product of preparation 2 and the phenol of preparation 17; δ_H (CDCl₃, 400

- 15 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⁺).

PREPARATION 47

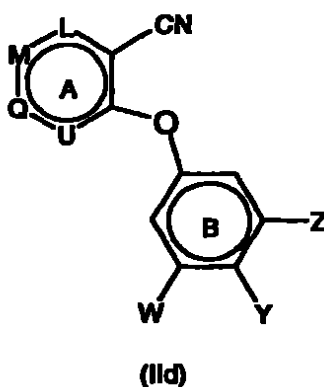
- 3-(3-Methyl-4-sulfany)phenoxy]isonicotinonitrile

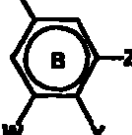


The product of Preparation 71 (500 mg, 3.61 mmol) was combined with 3-methyl-4-sulfanyphenol (556 mg, 3.61 mmol) and potassium carbonate (748 mg, 5.41 mmol) in DMF (20 mL). The mixture was stirred and heated to 110°C for 15 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water (150 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⁺).

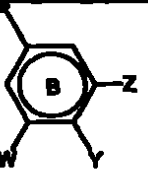
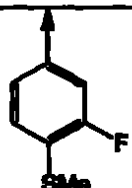
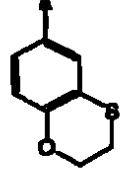
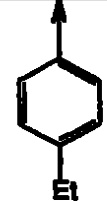
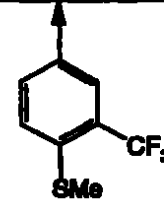
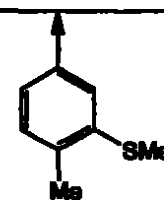
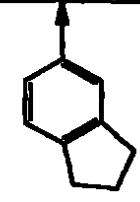
PREPARATIONS 48-63

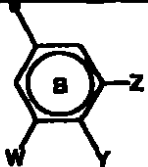
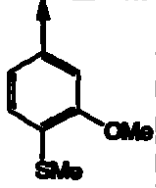
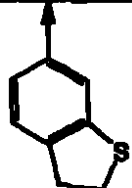
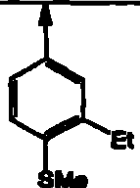
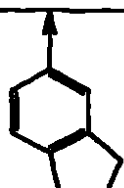
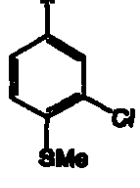
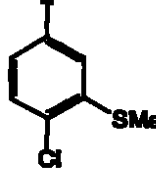
The following compounds of formula II d, i.e. compounds of general formula II where T is cyano, were prepared in an analogous fashion to Preparation 47 from the compound of preparation 71 and the phenol indicated.



Prep	Prep 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 ⁺)

H102

Prep	Prec phenol	L	M	Q	U		Data
50 ^p	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)

Prep	Prec 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), 3.82 (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 (M ⁺)
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 (M ⁺)
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)

^a Prepared from commercially available 3-chloro-2-pyridinecarbonitrile 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].

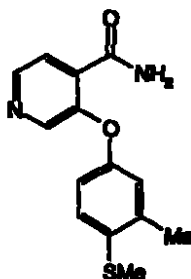
5 ^c 4-Methyl-3-(methylsulfanyl)phenol prepared according to L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli, F. Malolo, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2721-2724.

^d 3-Ethyl-4-(methylsulfanyl)phenol prepared according to P. Jacob III, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* 1983, 26, 746.

10 ^e 4-(Ethylsulfanyl)phenol prepared according to E. Miller, R.R. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* 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 uncolumbed 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 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 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).

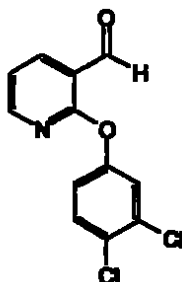
25

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

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

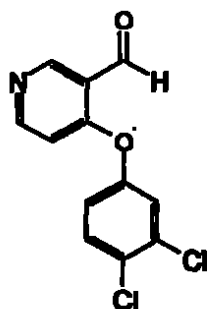


Under N₂ in a 250 mL round-bottomed flask fitted with a reflux condenser and magnetic stirrer, 3,4-dichlorophenol (2.9 g, 17.8 mmol) was added to a suspension of K₂CO₃ (7.0 g, 51 mmol) in 70 mL of anhydrous DMF. After stirring the mixture for 15 min., 2-chloronicotinaldehyde (2.4 g, 17 mmol prepared 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)

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 66

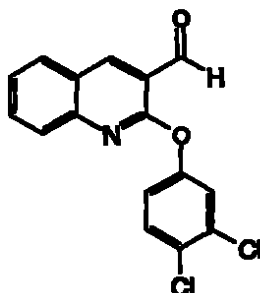
5 4-(3,4-dichlorophenoxy)nicotinaldehyde



The title compound was prepared according to Preparation 65 starting from 3,4-dichlorophenol and 4-chloronicotinaldehyde (prepared according to D. Albanese, 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 67

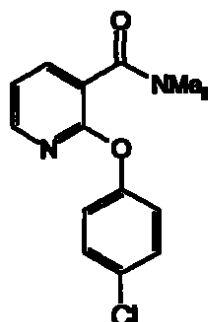
15 2-(3,4-dichlorophenoxy)-3-quinolinecarbaldehyde



The title compound was prepared according to preparation 65 starting from 3,4-dichlorophenol and 2-chloro-3-quinoline carboxaldehyde (Aldrich Chemical Co.); 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 68

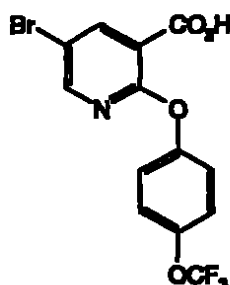
2-(4-Chlorophenoxy)-N,N-dimethylnicotinamide



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

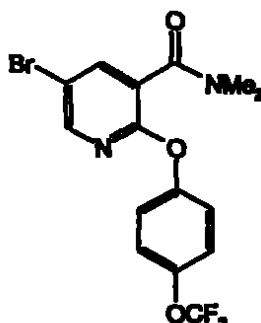


A mixture of 5-bromo-2-chloronicotinic acid (2.36 g, 10 mmol), 4-trifluoromethoxyphenol (2.14 g, 12 mmol) and K_2CO_3 (4.14 g, 30 mmol) in DMF (30 mL) was heated at 140°C for 24h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with water (150 mL) and the pH was adjusted to 6 with acetic acid. The mixture was extracted with EtOAc (3×50 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

g, 24%) as a beige solid; (δ_H (CDCl₃, 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

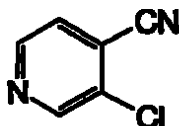
5 5-Bromo-*N,N*-dimethyl-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]nicotinamide



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 CH₂Cl₂ (50 mL) to give a brown solution. MgSO₄ (2 g) was added 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 layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography [SiO₂; DCM/ MeOH/ 880 NH₃ (99:1:0.1)] to give the desired product (355 mg, 38%); (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⁺).

PREPARATION 71

3-Chloro-isonicotinonitrile



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.

20

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.

25 (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.

30

(i) Determination of inhibitor potency

110

5

10

15

20

25

30

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 IC₅₀ 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 (26mM)
- NaCl (124mM)
- KCl (4.5mM)
- KH₂PO₄ (1.2mM)
- MgCl₂.6H₂O (1.3mM)
- Ascorbic acid (1.136mM)
- Glucose (5.55mM)
- pH 7.40
- CaCl₂ (2.8mM)
- Pargyline (100µM)

Note: The pH of the buffer was adjusted to 7.40 with 1M NaOH before addition of CaCl₂ 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.

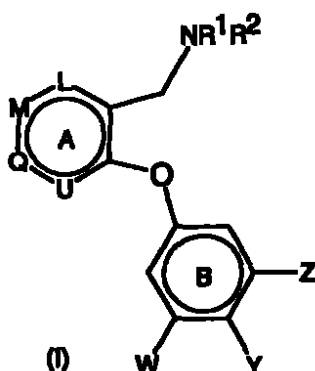
- 15 Compounds having an serotonin re-uptake inhibition (SRI) IC_{50} value of less than or equal to 25nM and which are more than 100-fold as potent in the inhibition of serotonin re-uptake than in the inhibition of dopamine re-uptake and noradrenaline re-uptake include the title compounds of Examples 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.

2/12

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(C₃₋₆cycloalkyl) wherein m = 0, 1, 2 or 3, or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form an azetidine ring;

15

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 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;

20

25

and

each R⁴ is independently:

- A-X, wherein A = $-(CH_2)_p-$ where p is 0, 1 or 2; X is hydrogen, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NHC(=O)R^8$, 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} ; 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, 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-C_4 alkoxy, fluoro, C_1-C_6 alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6alkyl)$ or $-N(C_1-C_6alkyl)_2$; 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-C_6alkyl , or R^1 and R^2 ,

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

- 5 A compound according to any preceding claim wherein R¹ is methyl and
5 R² is hydrogen or methyl, or R¹ and R², together with the nitrogen to which
they are attached, form an azetidine ring.
- 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.
- 8 A compound according to any preceding claim wherein W is hydrogen,
15 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 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 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2-$ or $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 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 $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$, where p is 0, 1 or 2; X is hydrogen, CONR^6R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, NO_2 , NR^8R^{11} , CN, CO_2R^{10} , SR^{10} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 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.
- 12 A compound according to any preceding claim wherein, when present each R^4 is independently $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$, where p is 0 or 1; X is hydrogen, CONR^6R^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, 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; and R^9 is C_{1-6} alkyl.
- 13 A compound according to claim 1 wherein the compound is selected from the list :
- 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,
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,

10

15

20

25

30

11/16

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 dependences, cluster headache, migraine, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive
30 disorder, panic disorder, memory disorders, Parkinson's diseases, endocrine disorders, vasospasm, cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders, 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 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

10 19 Use as claimed in any one of claims 16-18 where the disorder is premature ejaculation.

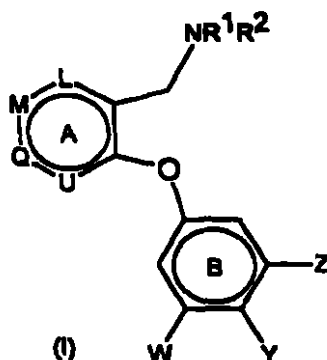
Handwritten signature

Fenil-heterocicli-éteres

Este invento se refiere a nuevos compuestos que inhiben la reabsorción de monoaminas. En particular, los compuestos del presente invento presentan actividad como inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs; del inglés, Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) y, por lo tanto, tienen utilidad en una diversidad de áreas terapéuticas. Notablemente, los compuestos del presente invento son útiles en el tratamiento o la prevención de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en que está implicada la regulación de la función de los transportadores de monoaminas, tales como depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos por abuso de sustancias y disfunción sexual, incluyendo eyaculación precoz, y el presente invento se refiere también a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

En el Documento US 5.190.956 se describe una clase de compuestos de fenoxifenilo que son una clase de antagonistas de dopamina.

De acuerdo con un primer aspecto, el invento proporciona un compuesto de fórmula general (I), o sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables



fórmula en que:

L y U, que pueden ser iguales o diferentes, son -N-, -N⁺(-O⁻)- o -C(H)-;

M y Q, que pueden ser iguales o diferentes, son -N-, -N⁺(-O⁻)- o -C(R⁴)-;

en la que el anillo A contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y en la que, cuando L, U, M o Q es -N⁺(-O⁻)-, el anillo A no contiene otro átomo de nitrógeno;

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $(CH_2)_m$ (cicloalquilo C_{3-6}) en que $m = 0, 1, 2$ ó 3 , o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina;

5 W, Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , OCF_3 , alquiltio C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} ; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y en la que, cuando Y y Z forman un anillo heterocíclico, además de átomos de carbono, la unión contiene uno o
10 dos heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y en la que W, Y y Z no son todos hidrógeno;

y

cada R^4 es independientemente:

15 A-X, en el que $A = -(CH_2)_p$ en que p es 0, 1 ó 2; X es hidrógeno, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NHC(=O)R^6$, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN, CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ o SO_2R^{10} ; R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{12} ; R^9 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido
20 independientemente con uno o más R^{12} ; R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{12} , $C(O)R^6$, CO_2R^9 , $C(O)NHR^6$ o $SO_2NR^6R^7$; R^{12} es fluoro (preferiblemente hasta 3), hidroxilo, CO_2H , cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 , $CONH_2$, alcoxilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos
25 seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ; o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ; o
30

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ;

en la que R^{13} es hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , fluoro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, haloalcoxilo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, o $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; o

5 cuando tanto M como Q son CR^4 , los grupos R^4 están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático [preferiblemente, la unión es $-(CH)_4-$].

A menos que se indique otra cosa, cualquier grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 10 1 a 4, y particularmente de 1 a 3 átomos de carbono.

A menos que se indique otra cosa, cualquier grupo heterociclilo contiene de 5 a 7 átomos anulares, hasta 4 de los cuales pueden ser hetero-átomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede ser saturado, insaturado o aromático. Son ejemplos de grupos heterociclilo: furilo, tienilo, pirrolilo, 15 pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, 20 diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término "heterociclilo" incluye grupos heterociclilo fusionados tales como, por ejemplo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinoleinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. El término 25 "heterocíclico" debe ser interpretado de forma similar.

A menos que se indique otra cosa, cualquier grupo carbociclilo contiene de 3 a 8 átomos anulares, y puede ser saturado, insaturado o aromático. Los grupos carbociclilo saturados preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos carbociclilo insaturados preferidos contienen hasta 3 30 dobles enlaces. Un grupo carbociclilo aromático preferido es el fenilo. El término "carbocíclico" debe ser interpretado de forma similar. Además, el término carbociclilo incluye cualquier combinación de grupos carbociclilo fusionados, tal como, por ejemplo, naftilo, fenantrilo, indanilo e indenilo.

Preferiblemente, sólo uno de L, U, M y Q es $-N-$ o $-N^+(-O^-)-$. Más 35 preferiblemente, L es $-C(H)-$.

Preferiblemente, R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo), o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina. Más preferiblemente, R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo, o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina. Más preferiblemente aún, R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, W es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), alcoxilo C_{1-4} (preferiblemente metoxilo o etoxilo) o halógeno (preferiblemente cloro, fluoro o bromo), e Y y Z son como se definieron en el primer aspecto.

Más preferiblemente, W es hidrógeno, metilo o etilo; e Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, metilo, etilo, CF_3 , OCF_3 , metiltio, etiltio, metoxilo, etoxilo, cloro, fluoro o bromo; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y en el que, cuando Y y Z forman un anillo heterocíclico, además de átomos de carbono, la unión contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que W, Y y Z no son todos hidrógeno.

Más preferiblemente aún, W es hidrógeno; e Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metiltio, etiltio, metoxilo o etoxilo; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más átomos de azufre; en el que Y y Z no son ambos hidrógeno.

Cuando Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más átomos de azufre, las uniones preferidas que forman el anillo fusionado son $-S(CH_2)_2-$, $-CH_2S-CH_2-$ o $-S(CH_2)_2O-$, uniones en que cualquiera de sus extremos corresponde a cualquier grupo Y o Z.

Preferiblemente, cuando están presentes, cada R^4 es independientemente $-(CH_2)_p-X$, en el que p es 0, 1 ó 2 (preferiblemente 0 ó 1), y X es hidrógeno, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NH(C=O)R^6$, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN, CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ o SO_2R^{10} , en los que R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o

alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), y R^9 es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

Más preferiblemente, cuando están presentes, cada R^4 es independientemente $-(CH_2)_p-X$, en el que p es 0 ó 1, y X es hidrógeno, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^8SO_2R^9$, hidroxilo o NR^6R^{11} , en los que R^6 , R^7 , R^8 y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), y R^9 es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo). Más preferiblemente aún, cada R^4 es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente,

10 sólo uno de L , U , M y Q es $-N-$ o $-N^+(-O^-)-$;

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina;

15 W es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), alcoxilo C_{1-4} (preferiblemente metoxilo o etoxilo) o halógeno (preferiblemente cloro, fluoro o bromo), e Y y Z son como se definieron en el primer aspecto; y

20 cuando están presentes, cada R^4 es independientemente $-(CH_2)_p-X$, en el que p es 0, 1 ó 2 (preferiblemente 0 ó 1), y X es hidrógeno, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $SO_2NH(C=O)R^6$, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $NR^8SO_2R^9$, NO_2 , NR^6R^{11} , CN , CO_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^9$ o SO_2R^{10} , en los que R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), y R^9 es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

25 Más preferiblemente,

L es $-C(H)-$;

U es $-C(H)-$ o $-N-$;

M y Q , que pueden ser iguales o diferentes, son $-N-$ o $-C(R^4)-$;

R^1 es metilo;

30 R^2 es hidrógeno o metilo;

W es hidrógeno;

Y y Z , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metiltio, metoxilo o etilo; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más átomos de azufre

:

113

- 6 -

(las uniones preferidas son $-(CH_2)_2-$, $-CH_2S-CH_2-$ y $-S(CH_2)_2O-$, uniones en que cualquiera de sus extremos corresponde a cualquier grupo Y o Z); y

5 cada R^4 es independientemente $-(CH_2)_p-X$, en el que p es 0 ó 1, y X es hidrógeno, $CONR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $NR^8SO_2R^9$, hidroxilo o NR^6R^{11} , en los que R^6 , R^7 , R^8 y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), y R^9 es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo) (preferiblemente, cada R^4 es hidrógeno o metilo).

10 Son compuestos preferidos:

N-metil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
N-({4-(2,3-dihidro-1-benzotien-5-iloxi)-3-piridinil}metil)-N-metilamina,
N-({4-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N-metilamina,
N-metil-N-({3-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
15 N-metil-N-({3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
N-({4-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-7-iloxi)-6-metil-3-piridinil}metil)-N-metil-
amina,
N-metil-N-({6-metil-4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
N-({4-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
20 N-({4-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N,N-dimetil-N-({3-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
N-({4-(2,3-dihidro-1-benzotien-5-iloxi)-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N-({4-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N,N-dimetil-N-({4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
25 N,N-dimetil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina, y
N,N-dimetil-N-({4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina.

Para evitar dudas, a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso de que los grupos puedan ser seleccionados entre diversos grupos alternativos,
30 los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. Para evitar dudas, el término "independientemente" significa que, cuando más de un sustituyente es seleccionado entre diversos sustituyentes posibles, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los
35 compuestos de fórmula I incluyen sales por adición de ácido adecuadas que se

forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas, y son ejemplos las sales de hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, cansilato, D- y L-lactato, D- y L-
5 -tartrato, edisilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenazato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato.

Se forman sales básicas adecuadas a partir de bases que forman
10 sales atóxicas, y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicocola, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. Para revisiones sobre sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1.977; Bighly et al., International Journal of Pharmaceutics, 33 (1.986), 201-217; y P. L.
15 Gould, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc., New York, 1.996, Volumen 13, páginas 453-497.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos del invento incluyen los hidratos de los mismos.

Dentro del alcance del compuesto y las diversas sales del invento
20 están incluidos los compuestos polimórficos de los mismos.

En adelante, los compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o sus compuestos polimórficos, definidos en cualquier aspecto del invento (excepto los compuestos intermedios de los procesos químicos), son citados como "compuestos del invento".

25 Los compuestos del invento tienen la ventaja de que son inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SRIs) (y, por lo tanto, es probable que tengan efectos secundarios reducidos), tienen un rápido inicio de acción (lo que les hace adecuados para administración poco antes de que se requiera un efecto), y tienen una potencia y unas propiedades asociadas
30 deseables. Se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la reabsorción de serotonina pero no la de noradrenalina ni de dopamina.

Los compuestos del invento pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en diversas formas estereoisómeras. Todos los estereoisómeros y las mezclas de los mismos se incluyen en el alcance del
35 presente invento. Los compuestos racémicos pueden ser separados usando

1/105

cromatografía líquida preparativa de alta eficacia y una columna con una fase estacionaria quiral, o ser resueltos para obtener los enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden ser resueltos y ser usados para
5 preparar compuestos quirales del invento.

Los compuestos del invento pueden existir en una o más formas tautómeras. Todos los tautómeros y las mezclas de los mismos se incluyen en el alcance del presente invento. Por ejemplo, una reivindicación relativa a 2-hidroxipiridinilo cubriría también su forma tautómera, α -piridonilo.

10 El invento también incluye compuestos radiomarcados.

Los expertos en la técnica apreciarán que puede que ciertos derivados protegidos de compuestos del invento, que pueden ser preparados antes de una operación final de desprotección, no posean actividad farmacológica como tales pero que, en ciertos casos, puedan ser administrados oral o
15 parenteralmente y ser metabolizados más tarde en el organismo para formar compuestos del invento que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados pueden ser descritos como "profármacos". Además, ciertos compuestos del invento pueden actuar como profármacos de otros compuestos del invento.

20 Todos los derivados protegidos y profármacos de compuestos del invento están incluidos dentro del alcance del invento. En "Drugs of Today" (Fármacos Actuales), Volumen 19, Número 9, 1.983, páginas 499-538, en "Topics in Chemistry" (Temas de Química), Capítulo 31, páginas 306-316, y en "Design of Prodrugs" (Diseño de Profármacos) de H. Bundgaard, Elsevier,
25 1.985, Capítulo 1 (documentos cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia), se describen ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos del presente invento.

Los expertos en la técnica apreciarán también que ciertos restos, conocidos como "prorrestos" por los expertos en la técnica, tales como, por
30 ejemplo, los descritos por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (documento cuya descripción se incorpora aquí por referencia), pueden disponerse sobre funciones apropiadas cuando tales funciones están presentes en compuestos del invento.

Los profármacos preferidos para compuestos del invento incluyen;
35 ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres,

ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azocompuestos, fosfamidadas, glicosidos, éteres, acetales y cetales.

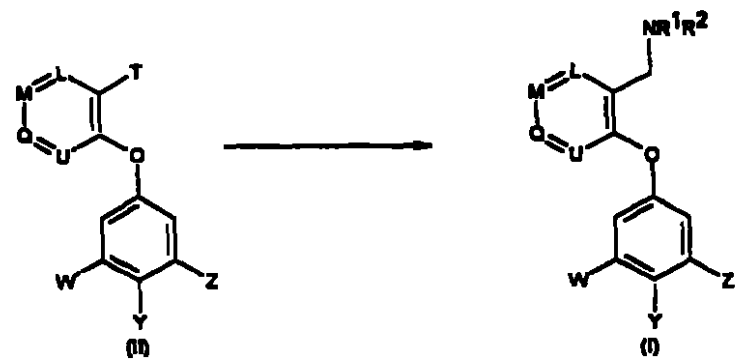
Los compuestos del invento pueden ser preparados de diversos modos conocidos. En los siguientes esquemas de reacción y más adelante, a menos que se afirme otra cosa, R^1 a R^{13} , L, U, M, Q, W, Y y Z son como se definieron en el primer aspecto. Estos procedimientos forman aspectos adicionales del invento.

A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales son designadas mediante los números romanos I, II, III, IV, etc. Los subgrupos de estas fórmulas generales son definidos como Ia, Ib, Ic, etc., ... IVa, IVb, IVc, etc.

Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II mediante una diversidad de métodos (véase el Esquema 1).

15

Esquema 1



- 1) Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II en que T es -CHO, por reacción con una amina de fórmula HNR^1R^2 (o una sal de la misma), seguida de reducción con un agente reductor de hidruro en un disolvente adecuado. Cuando R^1 o R^2 es hidrógeno, los disolventes adecuados incluyen disolventes próticos tales como el etanol, y el borohidruro sódico es un agente reductor apropiado, como se ejemplifica aquí mediante los Ejemplos 18 a 33 y 56 a 57. Cuando ni R^1 ni R^2 son hidrógeno, el tetrahidrofurano/diclorometano es un sistema disolvente adecuado y el triacetoxiborohidruro sódico es un agente reductor adecuado. En dichas reacciones, es preferible el uso de una forma salina de HNR^1R^2 , tal

20

25

[Handwritten signature]

como el hidrocloreuro o el acetato, y puede añadirse opcionalmente una base auxiliar para facilitar la solubilización de la sal de HNR^1R^2 , tal como trietilamina, junto con ácido acético, como se ejemplifica aquí mediante los Ejemplos 94 a 99 y 101.

- 5 ii) Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II en que T es $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ y $\text{R}^{10} =$ metilo o etilo, por reacción con una amina de fórmula general NHR^1R^2 para formar una amida, seguida de reducción para obtener una amina.
- 10 iii) Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II en que T es ciano, por reducción hasta su correspondiente amina de fórmula $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ usando agentes reductores de hidruro tales como $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ o hidruro de litio y aluminio (como se ejemplifica mediante los Ejemplos 1 a 16) o mediante hidrogenación con un catalizador metálico adecuado tal como, por ejemplo,
- 15 níquel de Raney (véase el Ejemplo 17).
- iv) Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II en que T es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, por reducción con, por ejemplo, un agente reductor de hidruro tal como $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ o hidruro de litio y aluminio (véanse los Ejemplos 38 y 48 a 54) para
- 20 obtener una amina.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general I que tienen un grupo NR^1R^2 particular pueden ser convertidos en otros compuestos de fórmula general I que tengan un grupo NR^1R^2 diferente. Por ejemplo:

- 25 i) Los compuestos de fórmula I en que R^1 o R^2 es hidrógeno pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I en que ni R^1 ni R^2 sean hidrógeno, por reducción con un aldehído y un agente reductor de hidruro. Los aldehídos adecuados incluyen formaldehído, los agentes reductores adecuados incluyen tri(acetoxi)borohidruro sódico, y la reacción es llevada preferiblemente a cabo en un disolvente que no
- 30 interfiere con la reacción, tal como diclorometano, a una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiental, como se ejemplifica mediante los Ejemplos 59 a 93 y el método descrito para el Ejemplo 58.
- ii) Los compuestos de fórmula I en que R^1 o R^2 es hidrógeno pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula I en que R^1 o R^2 es metilo, por
- 35 reacción con un agente formilante, tal como, por ejemplo, formiato de

110

pentafluorofenilo, en un disolvente adecuado, seguida de la subsiguiente reducción del compuesto N-formílico intermedio con un agente reductor de hidruro tal como $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, preferiblemente a temperatura elevada. Los agentes formilantes adecuados incluyen formiato de pentafluorofenilo (formado a partir de ácido fórmico, pentafluorofenol y dicitclohexilcarbodiimida), y los disolventes adecuados para la formilación incluyen diclorometano. Los agentes reductores adecuados incluyen el complejo de borano-tetrahidrofurano, y los disolventes inertes adecuados para la reducción incluyen el tetrahidrofurano, como se ejemplifica aquí mediante los Ejemplos 34 a 47 y 55.

Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-\text{C}(\text{R}^4)-$ pueden ser preparados a partir del correspondiente halocompuesto mediante una diversidad de métodos:

- 15 i) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-\text{C}(\text{CN})-$ pueden ser preparados por reacción del correspondiente halocompuesto con una sal de cianuro en presencia de un catalizador de Pd (0) o (II) en un disolvente de alto punto de ebullición, a temperaturas elevadas. Los catalizadores de Pd adecuados incluyen tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, las sales de cianuro adecuadas incluyen $\text{Zn}(\text{CN})_2$, y los disolventes de alto punto de ebullición adecuados que no afectan negativamente a la reacción incluyen dimetilformamida.
- 20 ii) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R})-$ pueden ser preparados al hacer reaccionar el correspondiente halocompuesto con monóxido de carbono a presión elevada y con un catalizador de Pd (0) o (II), en un disolvente alcohólico (ROH en que R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) y en presencia de una base, a temperaturas elevadas. Por ejemplo, la reacción puede ser llevada a cabo a presiones en la región de aproximadamente 689,5 a 1.379 kPa, mientras que los catalizadores de Pd adecuados incluyen el aducto de cloruro de dicloro[1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) con diclorometano, las bases adecuadas incluyen trietilamina, y los disolventes alcohólicos adecuados incluyen metanol, como se ejemplifica aquí mediante el Ejemplo 107.
- 25
- 30

1/19

Alternativamente, los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(R^4)-$ pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto de fórmula I en que M o Q es $-C(R^4)-$ mediante una diversidad de métodos.

- 5 i) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NH_2)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NO_2)-$, por tratamiento con un agente reductor en un disolvente prótico a una temperatura igual o superior a la temperatura ambiental. Los agentes reductores adecuados incluyen hierro en polvo/cloruro cálcico, y los disolventes próticos adecuados incluyen etanol o ácido acético acuosos.
- 10 ii) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NHSO_2R^9)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NH_2)-$, por reacción con un agente sulfonylante en presencia de una base, en un disolvente inerte que no afecta negativamente a la reacción, a una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiental. Los agentes sulfonylantes adecuados incluyen cloruro de metanosulfonyl, las bases adecuadas incluyen trietilamina, y los disolventes inertes adecuados incluyen diclorometano.
- 15 iii) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NR^8SO_2R^9)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(NHSO_2R^9)-$, por tratamiento con un agente alquilante y una base en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de agentes alquilantes adecuados incluyen yoduro de metilo, las bases adecuadas incluyen carbonato potásico, y los disolventes inertes adecuados incluyen acetonitrilo.
- 20 iv) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(C(=O)NH_2)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CN)-$, por hidrólisis bajo condiciones básicas, oxidativas o ácidas. La hidrólisis básica es llevada preferiblemente a cabo con una sal de hidróxido, tal como hidróxido potásico, en un disolvente prótico, tal como t-butanol, a temperaturas elevadas.
- 25 v) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CH_2OH)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CO_2R^{10})-$, por tratamiento con un agente reductor de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio.
- 30
- 35

1/130

- vi) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CO_2H)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CO_2R^9)-$, por tratamiento con una sal de hidróxido adecuada en presencia de agua y un codisolvente adecuado. Las sales de hidróxido adecuadas incluyen hidróxido de litio, y los codisolventes adecuados incluyen metanol, como se ejemplifica aquí mediante el método para el Ejemplo 108.
- 5
- vii) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CONR^6R^7)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CO_2H)-$, por tratamiento con un agente de copulación, una base y una amina HNR^6R^7 en un disolvente inerte adecuado que no afecta negativamente a la reacción. Los agentes de copulación adecuados incluyen hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, las bases adecuadas incluyen N,N-diisopropiletilamina, y los disolventes adecuados incluyen diclorometano, como se ejemplifica aquí mediante el Ejemplo 108.
- 10
- 15
- viii) Los compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(CO_2H)-$ pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en que M o Q es $-C(Me)-$, por tratamiento con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado que no afecta negativamente a la reacción.
- 20

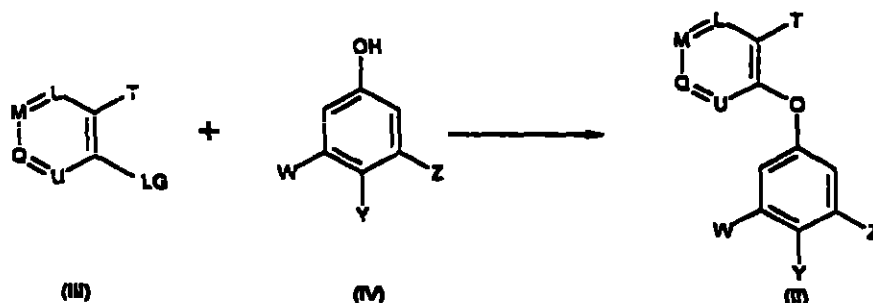
A su vez, los compuestos de fórmula general II pueden ser preparados mediante la copulación de compuestos de fórmula general IV con compuestos de fórmula general III en que LG (del inglés, leaving group) es un grupo lábil adecuado, tal como halógeno (F, Cl, Br o I) o un éster de sulfonato tal como trifluorometanosulfonato o metanosulfonato (preferiblemente, LG es F o Cl) (véase el Esquema 2). Dicha reacción de copulación puede ser llevada a cabo mediante técnicas conocidas en este campo técnico, tal como por medio de reacción con carbonato potásico en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, bajo condiciones de reacción apropiadas, tales como temperatura elevada y en una atmósfera inerte (véanse las Preparaciones 18 a 63). Este procedimiento forma un aspecto adicional del invento.

25

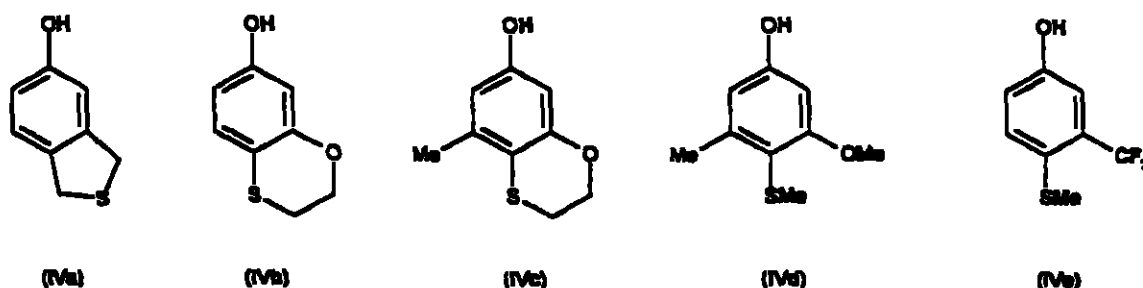
30

1131

Esquema 2



- Los compuestos de fórmula II en que T es $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ pueden ser
alternativamente preparados a partir de los correspondientes compuestos de
fórmula II en que T es $-\text{CO}_2\text{H}$, por tratamiento con un agente de copulación y
una amina HNR^1R^2 en un disolvente inerte adecuado que no afecta negativa-
mente a la reacción. Los agentes de copulación adecuados incluyen carbonildil-
imidazol, las aminas adecuadas incluyen metilamina, y los disolventes adecua-
dos incluyen tetrahidrofurano, como se ejemplifica aquí mediante la Prepara-
ción 64. Los compuestos de fórmula II en que T es $-\text{CO}_2\text{H}$ pueden ser forma-
dos a partir de compuestos de fórmula II en que T es $-\text{CN}$, por tratamiento con
una sal de hidróxido adecuada en presencia de agua y un codisolvente adecua-
do a una temperatura apropiada. Las sales de hidróxido adecuadas incluyen
hidróxido sódico, y los codisolventes adecuados incluyen etanol, como se
ejemplifica aquí mediante la Preparación 64.
- Muchos compuestos de fórmula IV son conocidos y asequibles de
fuentes comerciales o son asequibles a partir de materiales comercialmente
asequibles usando técnicas conocidas (véanse los Ejemplos más adelante). Sin
embargo, algunos compuestos de fórmula IV son nuevos. De acuerdo con un
aspecto más, el invento proporciona los siguientes compuestos de fórmula
general IV:



1/12

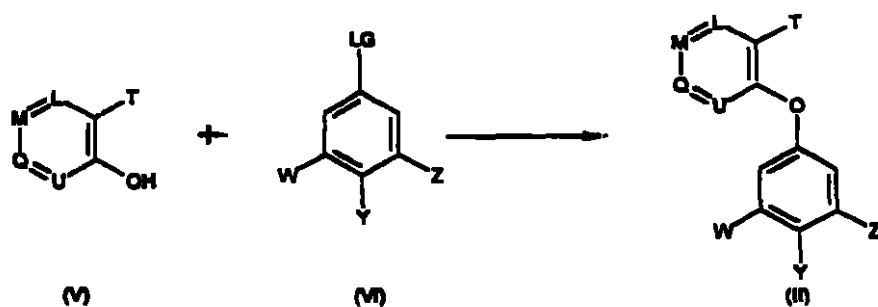
Los compuestos de fórmula III son conocidos y asequibles de fuentes comerciales o son asequibles a partir de materiales comercialmente asequibles usando técnicas conocidas (véanse los Ejemplos más adelante). En particular, los compuestos de fórmula III en que M o Q son $-C(R^4)-$ pueden ser preparados a partir del correspondiente halocompuesto de una manera análoga a la de los métodos anteriormente descritos para preparar compuestos de fórmula I. Alternativamente, los compuestos de fórmula III en que M o Q son $-C(R^4)-$ pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto de fórmula III de una manera análoga a la de los métodos anteriormente descritos para preparar compuestos de fórmula I.

La persona experta apreciará que, en casos apropiados, la introducción/elaboración de R^4 puede ser llevada a cabo antes de la conversión de T en $-CH_2NR^1R^2$.

Además, la persona experta apreciará que la copulación etérea (véase el Esquema 2) puede ser llevada a cabo después de la conversión del grupo T en el grupo $-CH_2NR^1R^2$.

El químico experto apreciará que pueden prepararse éteres diarílicos usando diversas metodologías sintéticas. Para una revisión de metodologías, véase J. S. Sawyer, *Tetrahedron*, 56 (2.000), 5.045-5.065, incorporado aquí por referencia. En particular, los compuestos de fórmula general II pueden prepararse a partir de compuestos V y VI en que LG es un grupo lábil adecuado, tal como halógeno (F, Cl, Br o I) o un éster de sulfonato tal como trifluorometanosulfonato o metanosulfonato (preferiblemente, LG es F o Cl) (véase el Esquema 3). Las condiciones de reacción adecuadas son similares a las anteriormente descritas para la reacción de copulación mostrada en el Esquema 2, opcionalmente en presencia de un catalizador metálico adecuado.

Esquema 3



133

Los compuestos de fórmulas V y VI son conocidos y asequibles de fuentes comerciales o son asequibles a partir de materiales comercialmente asequibles usando técnicas conocidas (véanse los Ejemplos más adelante).

- Será evidente para los expertos en la técnica que puede que sea necesario proteger y desproteger grupos funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de fórmula I. Esto puede ser llevado a cabo mediante técnicas convencionales como las descritas, por ejemplo, en "Protective Groups In Organic Synthesis" (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), 3ª edición, de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1.999.
- Los compuestos del invento son útiles porque presentan actividad farmacológica en mamíferos, incluidos los seres humanos. Más particularmente, son útiles en el tratamiento o la prevención de un trastorno en que está implicada la regulación de la función de los transportadores de monoaminas. Los estados morbosos que pueden ser mencionados incluyen hipertensión, depresión (por ejemplo, depresión en pacientes con cáncer, depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson, depresión posterior a un infarto de miocardio, depresión sintomática subsindrómica, depresión en mujeres estériles, depresión pediátrica, depresión mayor, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión infantil provocada por abusos, depresión posparto y síndrome del anciano gruñón), trastorno de ansiedad generalizada, fobias (por ejemplo, agorafobia, fobia social y fobias simples), síndrome de estrés postraumático, trastorno de personalidad por evitación, eyaculación precoz, trastornos relacionados con la comida (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencias de productos químicos (por ejemplo, adicciones a alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas), cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria [por ejemplo, demencia, trastornos amnésicos, y decadencia cognitiva relacionada con la edad (ARCD; del inglés, age-related cognitive decline)], enfermedades de Parkinson (por ejemplo, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo provocado por neurolepticos, y discinesias tardías), trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasoespasmo (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelosa, trastornos del tracto gastrointestinal (que implican cambios en la motilidad y la secreción), síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incon-

1124

tinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD; del inglés, attention deficit hyperactivity disorder), hemicránea paroxística crónica, cefalea (asociada con trastornos vasculares), fragilidad emocional, llanto patológico, trastorno del sueño (cataplexia) y shock.

Los trastornos de particular interés incluyen depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos por abuso de sustancias, y disfunción sexual que incluye (en particular) la eyaculación precoz. La eyaculación precoz puede ser definida como una eyaculación persistente o recurrente antes de, en, o poco después de, la penetración peneana de la pareja sexual. Puede ser también definida como la eyaculación que tiene lugar antes de los deseos del individuo (véase "The Merck Manual", 16ª edición, página 1.576, publicado por Merck Research Laboratories, 1.992).

De este modo, de acuerdo con otros aspectos, el invento proporciona:

- i) un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.
- ii) El uso de un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en que está implicada la regulación de la función de los transportadores de monoaminas, tal como, por ejemplo, hipertensión, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, fobias, síndrome de estrés postraumático, trastorno de personalidad por evitación, eyaculación precoz, trastornos relacionados con la comida, obesidad, dependencias de productos químicos, cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria, enfermedades de Parkinson, trastornos endocrinos, vasoespasma, ataxia cerebelosa, trastornos del tracto gastrointestinal, síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, Incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno de hiperactividad con

- déficit de atención (ADHD), hemicránea paroxística crónica, cefalea (asociada con trastornos vasculares), fragilidad emocional, llanto patológico, trastorno del sueño (cataplexia) y shock.
- 5 iii) El uso de un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en que está implicada la regulación de la función de los transportadores de monoaminas cuando ese trastorno es depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de
- 10 atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos por abuso de sustancias, o disfunción sexual.
- iv) El uso de un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el
- 15 tratamiento o la prevención de la eyaculación precoz, y también proporciona un método de tratamiento o prevención de la eyaculación precoz, que comprende la administración de este compuesto a un paciente que necesita dicho tratamiento o dicha prevención.
- v) Un método de tratamiento o prevención de la depresión, trastorno de
- 20 hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos por abuso de sustancias, o disfunción sexual que incluye la eyaculación precoz, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o
- 25 compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, a un paciente que necesita dicho tratamiento o dicha prevención.
- vi) Un método para aumentar la latencia eyaculadora, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos
- 30 polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, a un varón que desea una latencia eyaculadora aumentada.
- vii) Un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la prevención de un trastorno en que
- 35 está implicada la regulación de la función de los transportadores de

4/13/06

- 19 -

monoaminas, tal como, por ejemplo, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos por abuso de sustancias, o disfunción sexual que incluye la eyaculación precoz.

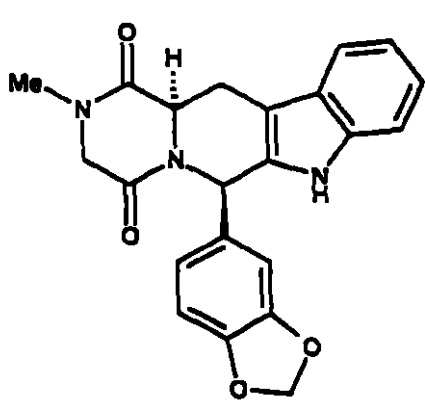
- 5 Ha de apreciarse que todas las presentes referencias a tratamiento incluyen los tratamientos curativo, paliativo y profiláctico.

- Los compuestos del invento pueden ser administrados solos o como parte de una terapia de combinación. Si se administra una combinación de agentes activos, estos pueden administrarse entonces simultánea, separada
10 o sucesivamente. En particular, los compuestos del invento pueden combinarse con los compuestos siguientes para el tratamiento de la eyaculación precoz (EP):

- Alfa-bloqueadores (por ejemplo, fentolamina, doxazasim, tansulosina, terazasina, prazasina y el Ejemplo 19 del Documento WO9830560);
15 Apomorfina - en el Documento US-A-5945117 pueden hallarse enseñanzas sobre el uso de apomorfina como un producto farmacéutico;
Agonistas D2 de dopamina (por ejemplo, Premipriaxal, compuesto número PNU95666 de Pharmacia Upjohn);
Agonistas del receptor de melanocortina (por ejemplo, Melanotan II);
20 Agonistas del receptor de PGE1 (por ejemplo, alprostadilo);
Inhibidores del transporte de monoaminas, particularmente inhibidores de la reabsorción de noradrenalina (NRIs; del inglés, Noradrenaline Re-uptake Inhibitors) (por ejemplo, Reboxetine), otros inhibidores de la reabsorción de serotonina (SRIs; del inglés, Serotonin Re-uptake Inhibitors) (por ejemplo, paroxetina) o inhibidores de la reabsorción de dopamina (DRIs; del inglés, Dopamine Re-uptake Inhibitors);
25 Antagonistas de 5-HT_{1A} (por ejemplo, robalzotán); e
Inhibidores de PDE, tales como PDE2 [por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxil-3-noril)-adenina y el Ejemplo 100 del Documento EP 0771799, incorporado aquí por referencia], y, en particular, un inhibidor de PDE5 [por ejemplo, sildenafil,
30 1-{[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil}-4-etilpiperazina, es decir, vardenafilo/Bayer BA 38-9456 o IC351 (véase la estructura siguiente, Icos Lilly)].

1/27

5



IC351 (Icos Lilly)

10

Para uso humano, los compuestos del invento pueden ser administrados solos, pero, en terapia humana, se administrarán generalmente en mezcla con un excipiente, agente diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado, seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. En consecuencia, el presente invento proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como el aquí descrito, o sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, y un agente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20

Por ejemplo, los compuestos del invento pueden ser administrados oral, bucal o sublingualmente en forma de tabletas, cápsulas (incluyendo cápsulas de gel blando), óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones, los cuales pueden contener agentes saboreadores o colorantes, para aplicaciones de distribución pulsátil o mediante liberación inmediata, retardada, modificada, continua, doble o controlada. Los compuestos del invento pueden ser también administrados por medio de inyección intracavitaria. Los compuestos del invento pueden ser también administrados por medio de formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida.

25

30

Dichas tabletas pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dibásico de calcio, glicocola y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), agentes disgregativos tales como almidón-glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y agentes aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden incluirse agen-

tes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, y talco.

Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en las cápsulas de gelatina. A este respecto, los excipientes preferidos incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar lácteo o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos del invento, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes, agentes emulsivos y/o suspendedores, y agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerol, y combinaciones de los mismos.

Las formas de dosificación de liberación modificada y liberación pulsátil pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas de dosificación de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la velocidad de liberación, estando estos depositados como revestimiento y/o incluidos en el cuerpo de la forma de dosificación. Los modificadores de la velocidad de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, poli(óxido de etileno), goma de xantano, Carbomer, copolímero de metacrilato amónico, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba, cera parafínica, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas de dosificación de liberación modificada y liberación pulsátil pueden contener un excipiente modificador de la velocidad de liberación o una combinación de estos. Los excipientes modificadores de la velocidad de liberación pueden estar presentes dentro de la forma de dosificación, es decir, dentro de la matriz, y/o sobre la forma de dosificación, es decir, sobre la superficie o el revestimiento.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápidas (FDDFs; del inglés, East Dispersing or Dissolving Formulations) pueden contener los ingredientes siguientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato magnésico, manitol, metacrilato de metilo, agente saborizador de menta, polietilenglicol, sílice calcinada ("fumed silica"), dióxido de silicio, almidón-glicolato sódico, estearilfumarato sódico, sorbitol y xilitol. Los términos dispersión o disolución que se

11/29

utilizan aquí para describir FDDFs dependen de la solubilidad de la sustancia medicinal usada; es decir, puede prepararse una forma de dosificación de dispersión rápida cuando la sustancia medicinal es insoluble, y puede prepararse una forma de dosificación de disolución rápida cuando la sustancia medicinal es soluble.

Los compuestos del invento pueden ser también administrados parenteralmente, tal como, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutáneamente, o pueden ser administrados mediante técnicas de Infusión. Para dicha administración parenteral, se utilizan mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, tales como, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para que la disolución sea isotónica con relación a la sangre. Si fuera necesario, las disoluciones acuosas deberían estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación siguientes y otros niveles de dosificación presentes son para un sujeto humano medio que tiene un peso en el intervalo de aproximadamente 65 a 70 kg. La persona experta podrá determinar fácilmente los niveles de dosificación requeridos para un sujeto cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tal como en el caso de niños y gente mayor.

Para administraciones oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos del invento o las sales o solvatos de los mismos será normalmente de 10 a 500 mg (en una sola dosis o en dosis divididas).

De este modo, por ejemplo, las tabletas o cápsulas de los compuestos del invento, o de las sales o solvatos de los mismos, pueden contener de 5 mg a 250 mg de compuesto activo para administración de una en una o de dos o más a la vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que sea más adecuada para cualquier paciente individual, dosificación que variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. Las dosificaciones anteriores son ejemplares de la situación media. Por supuesto, puede haber casos individuales en que se alcancen intervalos de dosificación mayores o menores, y dichos intervalos están dentro

11/10

del alcance de este invento. La persona experta apreciará también que, en el tratamiento de ciertos estados (incluyendo la EP), los compuestos del invento pueden ser tomados como una dosis única con respecto a una base de "según se requiera" (es decir, según se necesite o desee).

5

Formulación ejemplar de tabletas

En general, una formulación de tabletas podría contener típicamente entre aproximadamente 0,01 mg y 500 mg de un compuesto de acuerdo con el presente invento (o de una sal del mismo) mientras los pesos de relleno de las tabletas pueden estar comprendidos en el intervalo de 50 mg a 1.000 mg. Se ilustra una formulación ejemplar para una tableta de 10 mg:

	<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso/peso</u>
	Ácido libre, base libre o sal del compuesto	10,000*
	Lactosa	64,125
15	Almidón	21,375
	Croscarmelosa sódica	3,000
	Estearato magnésico	1,500

* Esta cantidad se ajusta típicamente de acuerdo con la actividad del fármaco.

20 Los compuestos del invento pueden ser también administrados intranasalmente o por inhalación, y son convenientemente distribuidos en forma de una presentación para inhaladores de polvos secos o pulverizadores de aerosoles a partir de un recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizados en que se utiliza un agente propulsor adecuado, tal como, por

25 ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano [HFA 134A (marca comercial)] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano [HFA 227EA (marca comercial)], dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada disponiendo una

30 válvula que distribuya una cantidad calibrada. El recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizados puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo en que se usa como disolvente, por ejemplo, una mezcla de etanol y el agente propulsor, que puede contener además un lubricante, tal como, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hechos,

por ejemplo, de gelatina) para uso en un Inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla pulverulenta de un compuesto del invento y una base para polvos adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones para aerosoles o polvos secos son preferiblemente ajustadas para que cada dosis o "ráfaga" calibrada contenga de 1 a 50 mg de un compuesto del invento para distribución al paciente. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg que pueden ser administrados en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos del invento pueden ser también formulados para distribución por medio de un atomizador. Las formulaciones para dispositivos atomizadores pueden contener los ingredientes siguientes como agentes solubilizadores, emulsivos o suspendedores: agua, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular, cloruro sódico, fluorocarburos, éteres de polietilenglicol, trioleato de sorbitán y ácido oleico.

Alternativamente, los compuestos del invento pueden ser administrados en forma de un supositorio o pesario, o pueden ser aplicados tópicamente en forma de gel, hidrogel, loción, disolución, crema, ungüento, o polvo medicinal para uso externo. Los compuestos del invento pueden ser también administrados dérmica o transdérmicamente mediante, por ejemplo, el uso de un parche cutáneo. Pueden ser también administrados a través de las vías ocular, pulmonar y rectal.

Para uso oftálmico, los compuestos pueden ser formulados en forma de suspensiones micronizadas en disolución salina estéril e isotónica con pH ajustado, o, preferiblemente, en forma de disoluciones en disolución salina estéril e isotónica con pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de benzilalconio. Alternativamente, pueden ser formulados en un ungüento tal como vaselina.

Para aplicación tópica a la piel, los compuestos del invento pueden ser formulados en forma de un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los compuestos siguientes: aceite mineral, parafina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsiva y agua. Alternativamente, pueden ser formulados en forma de una loción o una crema adecuadas, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno

1442

o más de los compuestos siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos del invento pueden ser también usados en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas medicinales. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula medicinal. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede ser usada como un aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, agente diluyente o agente solubilizador. Se utilizan muy comúnmente alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, y en los Documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148 se describen ejemplos adecuados.

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de los compuestos del invento serán de 0,01 a 30 mg/kg (en dosis única o dosis divididas), y estarán preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg. De este modo, las tabletas contendrán de 1 mg a 0,4 g de compuesto para administración de una en una o de dos o más a la vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que sea más adecuada para cualquier paciente concreto, dosificación que variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. Por supuesto, las dosificaciones anteriores son sólo ejemplares de la situación media, y puede haber casos en que se alcancen dosis mayores o menores, y dichas dosis están dentro del alcance del invento.

Se prefiere la administración oral. Preferiblemente, la administración tiene lugar poco antes de que se requiera un efecto.

Para uso veterinario, un compuesto del invento, o una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, es administrado en forma de una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal, y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración que sean más apropiados para un animal concreto.

11/13

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto más, el invento proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), como el definido en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente adyuvante, agente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El invento es ilustrado mediante los ejemplos no restrictivos siguientes, en los cuales se usan las abreviaturas y definiciones siguientes:

	Arbacel®	agente filtrante
	Boc	terc-butoxicarbonil
10	Celite®	agente filtrante
	CDI	carbodiimida
	Δ	calor
	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
15	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	N,N-dimetilformamida
	Ej	Ejemplo
	ES ⁺	barrido positivo en ionización por electropulverización (del inglés, <u>e</u> lectro <u>s</u> pray)
20	ES ⁻	barrido negativo en ionización por electropulverización
	h	horas
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	m/z	pico del espectro de masas
	min	minutos
25	MS	espectro de masas (del inglés, <u>m</u> ass <u>s</u> pectrum)
	NMR	resonancia magnética nuclear (del inglés, <u>n</u> uclear <u>m</u> agnetic <u>r</u> esonance)
	Prec	precursor
	Prep	preparación
30	THF	tetrahidrofurano
	TS ⁺	barrido positivo en ionización por termopulverización (del inglés, <u>t</u> hermo <u>s</u> pray)
	WSCDI	carbodiimida soluble en agua (del inglés, <u>w</u> ater <u>s</u> oluble <u>c</u> arbodiimide) [hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida].
35		

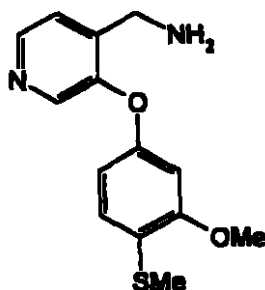
En todos los casos, los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) de ^1H fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos (δ) característicos se presentan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; br (del inglés, broad), ancho. Para los disolventes comunes se han usado las abreviaturas siguientes: CDCl_3 , deuterio-cloroformo; DMSO, dimetilsulfóxido. LRMS (del inglés, low resolution mass spectrometry) significa espectrometría de masas de baja resolución). Cuando se ha usado cromatografía en capa fina (TLC; del inglés, thin layer chromatography), se refiere a TLC en gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄, y R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un calorímetro diferencial de barrido, Perkin Elmer DSC7, con una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto.

Cuando se indica, los compuestos fueron caracterizados como sus sales de hidrocioruro. En el Ejemplo 48 se proporciona un procedimiento típico para la formación de sales de hidrocioruro. El procedimiento puede ser llevado a cabo con otros disolventes, tales como, por ejemplo, éter dietílico o DCM.

20

EJEMPLO 1

{3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metilamina



El producto de la Preparación 57 (1,56 g, 5,73 millimoles) fue disuelto en THF y fue tratado con complejo de borano-THF (1 M en THF). La disolución amarilla resultante fue calentada a reflujo durante 4,5 horas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, la reacción fue sofocada mediante la adición cautelosa de ácido clorhídrico 6 M (17 ml), y la mezcla fue luego calentada a reflujo durante 4 horas más. La mezcla de reacción fue sometida a

25

THS

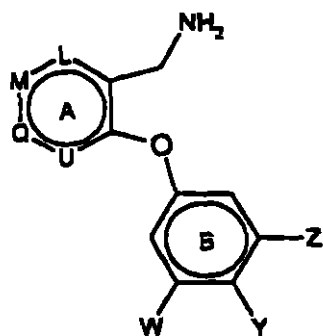
- 28 -

evaporación para eliminar la mayor parte del THF, y la disolución amarilla resultante fue lavada con Et₂O (2 x 10 ml). La fracción acuosa fue alcalinizada hasta un pH de 12 usando glóbulos de NaOH y fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 20 ml) y luego con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combina-
5 das fueron secadas (MgSO₄) y fueron sometidas a evaporación hasta obtener un aceite rosa. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 880 (95:5:0,5)] proporcionó el compuesto del título en forma de aceite de color rosa (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,
10 d), 8,22 (1H, s), 8,39 (1H, d).

EJEMPLOS 2-16

Los compuestos de fórmula Ic siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que R¹ y R² son hidrógeno, fueron preparados de una
15 manera análoga a la del Ejemplo 1 partiendo del compuesto nitrílico intermedio indicado.

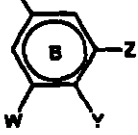
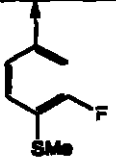
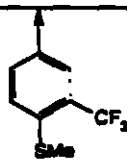
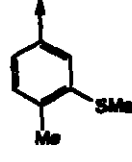
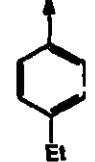
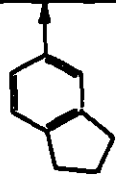
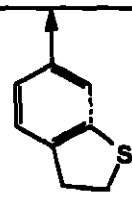
1146



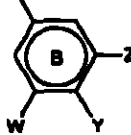
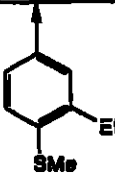
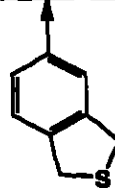
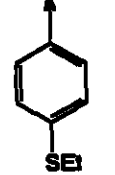
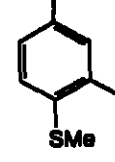
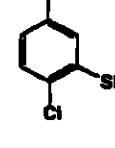
(Ic)

E]	Prec	L	M	Q	U		Datos
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), 3,84 (2H, s), 3,08 (2H, m), 1,54 (2H, s br); MS <i>m/z</i> (TS ⁺) 275 (MH ⁺)
3	Prep. 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (d ₈ -DMSO, 300 MHz) 8,73 (3H, s br), 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 <i>m/z</i> (TS ⁺) 281 (MH ⁺)
4	Prep. 49	-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), 7,14 (2H, d), 6,78 (2H, d), 3,78 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,46 (2H, s br); MS <i>m/z</i> (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 <i>m/z</i> (TS ⁺) 247 (MH ⁺)

11/17

Ej	Prec	L	M	Q	U		Datos
6	Prep. 51	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Usado crudo como base libre en la operación siguiente como una mezcla 50:50 con fenol de la 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	Prep. 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 ⁺)

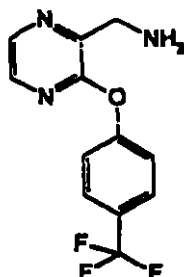
1/4/8

Ej	Prec	L	M	Q	U		Datos
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), 6,86 (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)

11/19

EJEMPLO 17

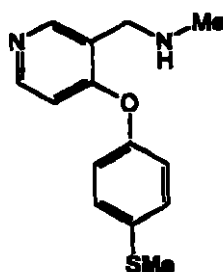
{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-pirazinil}metilamina



Se disolvió el producto de la Preparación 48 (500 mg, 1,9 milimoles) en una mezcla de agua/ácido acético/piridina (1:1:2, 15 ml), se añadió hipofosfito sódico (1,0 g, 11,4 milimoles) y se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 4 mediante la adición de AcOH glacial. Se añadió níquel de Raney (suspensión al 50 % en agua, 200 mg) y se calentó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se separó el catalizador por filtración y se ajustó el pH del producto de filtración a 10-11 mediante la adición de carbonato sódico y agua. La mezcla fue luego sometida tres veces a extracción con DCM, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación. El aceite resultante fue purificado dos veces por cromatografía de resolución rápida, inicialmente con [SiO₂; DCM/MeOH (95:5)] y luego con [SiO₂; EtOAc/pentano/metanol (80:20:2)], para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color crema (110 mg, 22 %). δ_H (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⁺).

EJEMPLO 18

N-metil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina



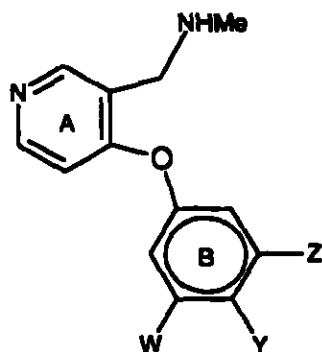
119

Se disolvió el producto de la Preparación 25 (3,73 g, 15 milimoles) en MeNH₂ 8 M en disolución etanólica (19 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 horas. Se añadió borohidruro sódico (1,7 g, 45 milimoles) en porciones a lo largo de 30 minutos y se agitó la mezcla resultante durante 15 horas. La mezcla fue luego sometida a evaporación a sequedad, diluida con agua (10 ml) y sofocada mediante la adición cautelosa de HCl 2 M hasta que cesó la efervescencia. Tras ser dejada en reposo durante 5 minutos, la mezcla fue alcalinizada mediante la adición de una disolución 2 M de hidróxido sódico, sometida a extracción con EtOAc (2 x 25 ml) y sometida a evaporación para obtener un aceite amarillo. El compuesto del título fue obtenido en forma de aceite tras purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; DCM/metanol/NH₃ 880 (93:7:1)], y la sal de hidrocloreto fue formada por disolución en EtOAc (200 ml) y tratamiento con HCl 1 M en éter dietílico (35 ml). El producto fue recogido por filtración y fue secado bajo vacío (3,40 g, 68 %). Sal bis HCl: 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⁺).

EJEMPLOS 19-33

Los compuestos de fórmula Id siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, M es -N-, y Q, U y L son -C(H)-, fueron preparados mediante métodos análogos a los del Ejemplo 18 a partir de los precursores aldehídicos indicados.

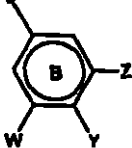
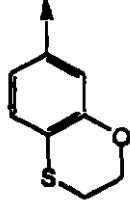
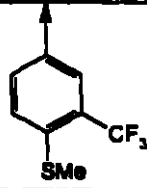
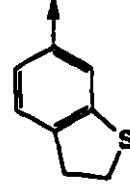
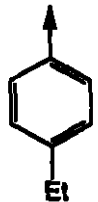
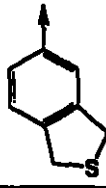
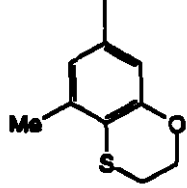
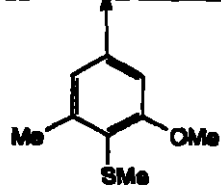
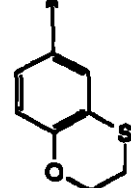
151



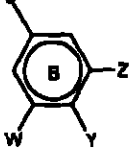
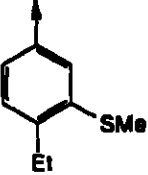
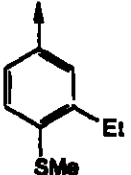
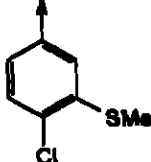
(Id)

Ej	Aldehído precursor		Datos
19	Prep. 22		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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 ⁺)

152

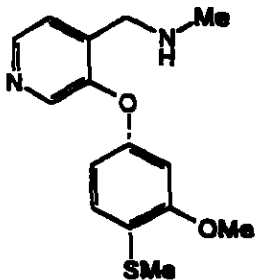
Ej	Aldehido precursor		Datos
23	Prep. 24		Base libre: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz), 2,45 (3H, s), 3,15 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, m), 6,55-6,65 (3H, m), 7,03 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,47 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 289 (MH ⁺)
24	Prep. 26		Sal bis HCl: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz), 2,59 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,53 (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		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS ⁺), 273 (MH ⁺)
26	Prep. 29		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz), 1,22 (3H, t), 2,46 (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		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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 ⁺)

13

Ej	Aldehído precursor		Datos
31	Prep. 35		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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 ⁺)

EJEMPLO 34

{3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}-N-metilmetanamina



- 5 Se disolvió pentafluorofenol (852 mg, 4,64 milimoles) en éter dietílico (15 ml) y se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió ácido fórmico (209 μ l, 5,56 milimoles) seguido de DCCI (956 mg, 4,64 milimoles), y se agitó la mezcla durante 10 minutos. La suspensión blanca fue filtrada, y el producto de filtración fue enfriado a 0°C y fue tratado con una disolución del producto del
- 10 Ejemplo 1 (640 mg, 2,32 milimoles) en DCM (10 ml) y trietilamina (323 μ l, 2,32 milimoles). La mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiental durante 6 horas. Los disolventes fueron luego eliminados bajo presión reducida, y el residuo fue alcalinizado con agua (10 ml)/NH₃ 880 (1

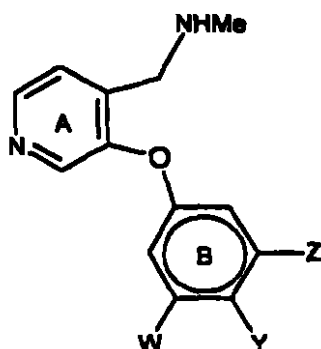
11/11

ml) y fue sometido a extracción con DCM (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener un residuo sólido oleoso (844 mg, aproximadamente 100 %). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,42 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,55 (2H, s), 5,98 (1H, s br), 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). Este material fue llevado directamente a la operación de reducción sin una purificación ulterior. La formamida cruda fue disuelta en THF (10 ml) y fue tratada con complejo de borano-THF (1 M en THF, 7 ml, 7 milimoles). La disolución resultante de color amarillo pálido fue calentada a reflujo durante 3,5 horas bajo nitrógeno. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, la reacción fue sofocada mediante la adición cuidadosa de HCl 6 M (7 ml), y la mezcla fue posteriormente calentada a reflujo durante 3 horas. La mayor parte del THF fue eliminada por evaporación, y la disolución acuosa resultante fue lavada con éter dietílico (2 x 10 ml) y fue luego alcalinizada mediante la adición de NH_3 880. Una extracción con DCM (4 x 10 ml) seguida del secado de los extractos combinados (MgSO_4) y una evaporación produjeron un aceite claro. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (95:5:0,5)] proporcionó los compuestos deseados en forma de aceite incoloro. Una porción de este material (300 mg) fue disuelta en DCM (5 ml) y fue tratada con HCl 1 M en éter dietílico (5 ml), y la mezcla resultante fue sometida dos veces a evaporación del DCM hasta sequedad. El aceite amarillo resultante fue disuelto en DCM (5 ml) y fue tratado gota a gota con éter dietílico para provocar una precipitación. Los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida, y el sólido resultante de color amarillo pálido fue secado bajo vacío (345 mg). Sal bis HCl: δ_{H} (CD_3OD , 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^+).

EJEMPLOS 35-47

Los compuestos de fórmula Ie siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, Q es -N-, y U, M y L son -C(H)-, fueron preparados mediante métodos análogos a los del Ejemplo 34 a partir de las aminas primarias indicadas.

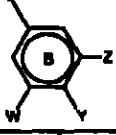
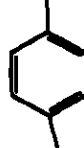
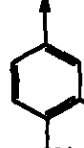
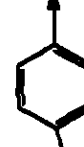
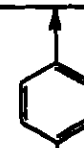
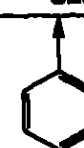
MS



(1e)

Ej	Amina precursor		Datos
35	Ej 4		Sal bis HCl: 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, s br), 8,22 (1H, s), 8,58 (1H, d); MS m/z (TS ⁺), 261 (MH ⁺)
36	Ej 6		Sal bis HCl: 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, d br), 8,39 (1H, s), 8,61 (1H, d br); MS m/z (TS ⁺), 279 (MH ⁺)
37	Ej 10		Sal bis HCl: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz), 2,15 (2H, quint), 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	Ej 3		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS ⁺), 275 (MH ⁺)
39	Ej 7		Sal bis HCl: 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, s br); HRMS m/z 329,0919
40	Ej 8		Sal bis HCl: 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 ⁺)

1456

Ej	Amina precursora		Datos
41	Ej 9		Sal bis HCl: 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	Ej 11		Sal bis HCl: 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	Ej 12		Sal bis HCl: 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	Ej 13		Sal bis HCl: 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	Ej 14		Sal bis HCl: 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	Ej 15		Sal bis HCl: 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); Análisis elemental calculado para C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ OS·2HCl·0,5H ₂ O: C, 44,64, H, 4,82, N, 7,44; hallado: C, 44,89, H, 4,71, N, 7,29
47	Ej 16		Sal bis HCl: 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 ⁺)

1157

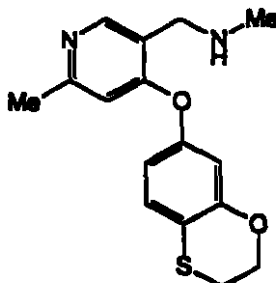
Alternativamente, la amina del Ejemplo 38 puede ser preparada a partir de la amida de la Preparación 64 del modo siguiente:

Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (disolución 1 M en THF, 400 ml, 0,4 moles) a lo largo de 10 minutos a una disolución de la Preparación 64 (28,3 g, 0,098 moles) en THF (200 ml) a temperatura ambiental y bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas y luego se dejó que se enfriara a la temperatura ambiental antes de ser sofocada mediante la adición cuidadosa de MeOH (500 ml). Después de una agitación durante 30 minutos, el disolvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo fue recogido en MeOH (100 ml) y fue tratado cuidadosamente con HCl 6 M (700 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante 45 minutos y fue luego enfriada a la temperatura ambiental y parcialmente neutralizada mediante la adición de NaOH 12 M (300 ml) con enfriamiento. Se llevó el pH de la mezcla a 6 con Na_2HPO_4 (s) y se sacudió la mezcla con EtOAc (800 ml) para obtener 3 capas. La capa inferior, acuosa, fue alcalinizada hasta un pH de 10 con NaOH 12 M y fue sometida a extracción con EtOAc (2 x 600 ml). La capa central fue sometida a reparto entre NaOH 2 M (200 ml) y EtOAc (500 ml), y los extractos orgánicos combinados de las capas inferior y central fueron secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener el compuesto del título (18 g, 67 %) en forma de aceite amarillo. Se recogió éste en alcohol isopropílico (400 ml) y se añadió gota a gota, con agitación, una disolución de ácido L-tartárico (9,5 g, 63 milimoles) en alcohol isopropílico (300 ml). La suspensión resultante fue calentada brevemente a reflujo hasta que se hubo disuelto todo el sólido, y luego se dejó que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiental. El precipitado resultante fue separado por filtración, secado *in vacuo* y recristalizado en EtOH (dos veces en 200 ml) para obtener la sal monotartrato del Ejemplo 38 (20,24 g) en forma de sólido cristalino. δ_{H} (CD_3OD , 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^+).

118

EJEMPLO 48

**N-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatíin-7-iloxi)-6-metil-3-piridinil]metil}-N-metil-
amina**

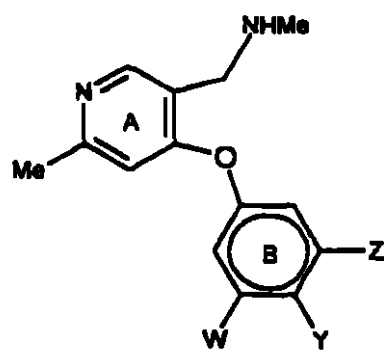


El producto de la Preparación 40 (1,23 g, 3,89 milimoles) fue
5 tratado con complejo de borano-THF (1 M en THF; 10 ml, 10 milimoles), y la
mezcla fue calentada a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a la tempera-
tura ambiental, la mezcla de reacción fue sofocada mediante la adición de
metanol (10 ml). La disolución resultante fue sometida a evaporación para
obtener un aceite amarillo que fue tratado con ácido clorhídrico 6 M (10 ml) y
10 fue calentado a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento a la tempera-
tura ambiental, la disolución fue vertida cuidadosamente sobre K₂CO₃ sólido
en exceso, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con DCM (2 x 30
ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y fueron some-
tidas a evaporación para obtener un aceite claro. La purificación de este aceite
15 mediante cromatografía de resolución rápida [SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 880
(93:7:1)] proporcionó el producto en forma de aceite claro. Éste fue redissuelto
en EtOAc (30 ml) y fue tratado con HCl 1 M en éter dietílico (10 ml, 10 milimo-
les) para formar la sal de bis hidrocioruro que fue recogida por filtración y fue
lavada con éter dietílico en exceso (1,026 g, 67 %). Sal bis HCl: δ_H (CD₃OD,
20 400 MHz), 2,61 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,17 (2H, m), 4,41 (2H, m), 4,46 (2H,
s), 6,81 (2H, s br), 7,12 (1H, s), 7,20 (1H, d), 8,79 (1H, s); MS *m/z* (ES⁺),
303 (MH⁺).

EJEMPLOS 49-52

25 Los compuestos de fórmula If siguientes, es decir, compuestos
de fórmula general I en que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, Q es -C(Me)-, M es
-N-, y L y U son -C(H)-, fueron preparados mediante métodos análogos a los
del Ejemplo 48 a partir de la amida precursora indicada.

11/11

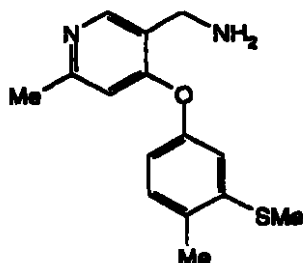


(m)

Ej	Amida precursor		Datos
49	Prep 41		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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, m br), 7,16 (2H, m); MS m/z (TS ⁺), 305 (MH ⁺)
51	Prep 44		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (ES ⁺), 289 (MH ⁺)
52	Prep 43		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS ⁺), 303 (MH ⁺)

EJEMPLO 53

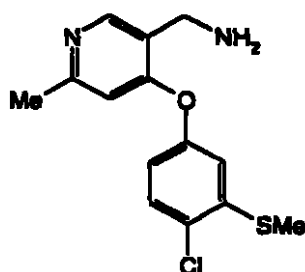
{6-metil-4-[4-metil-3-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metanamina



El compuesto del título fue preparado a partir de la amida de la Preparación 45 mediante el método del Ejemplo 48; δ_H (CD_3OD , 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).

EJEMPLO 54

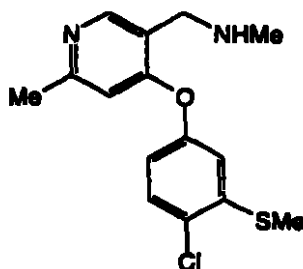
{6-metil-4-[4-cloro-3-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metanamina



El compuesto del título fue preparado a partir de la amida de la Preparación 46 mediante el método del Ejemplo 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^+).

EJEMPLO 55

{4-[4-cloro-3-(metilsulfanil)fenoxi]-6-metil-3-piridinil}-N-metilmetanamina



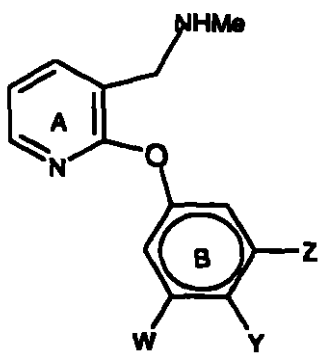
161

El compuesto del título fue preparado a partir de la amina primaria del Ejemplo 54 mediante el método del Ejemplo 34; 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⁺).

5

EJEMPLOS 56-57

Los compuestos de fórmula Ig siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, U es -N-, y L, M y Q son -C(H)-, fueron preparados mediante métodos análogos a los del Ejemplo 10 18 a partir de los precursores aldehídicos indicados.



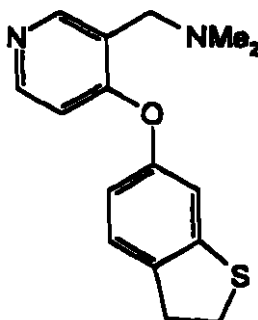
(Ig)

Ej	Aldehído precursor		Datos
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 ⁺)

1162

EJEMPLO 58

N-{[4-(2,3-dihidro-1-benzotien-6-iloxi)-3-piridinil]metil}-N,N-dimetilamina

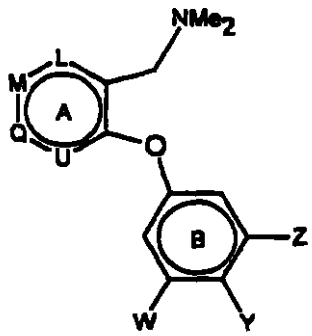


La sal de bis hidrocloreto del Ejemplo 25 (354 mg, 1,02 milimoles) fue disuelta en DCM (10 ml), y la disolución fue tratada con formaldehído (acuoso al 37 %, 83 µl, 1,02 milimoles) y fue agitada a temperatura ambiental durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (435 mg, 2,05 milimoles) y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. La reacción fue sofocada mediante la adición de HCl 2 M, y la mezcla de reacción fue luego alcalinizada con disolución acuosa de K₂CO₃ al 10 %. La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 50 ml), y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y sometidas a evaporación hasta un volumen de 50 ml. Se añadió HCl etéreo mientras se agitaba, para formar la sal de bis hidrocloreto, y se continuó la agitación a temperatura ambiental durante 1 hora. La mezcla fue luego sometida a evaporación a sequedad y el residuo gomoso fue agitado en éter dietílico durante 30 minutos. El sólido blancuzco resultante fue recogido por filtración (220 mg, 60 %). Sal bis HCl: 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⁺).

EJEMPLOS 59-93

Los compuestos de fórmula I siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que R¹ y R² son metilo, fueron preparados a partir de las apropiadas aminas secundarias o primarias indicadas usando métodos análogos a los del Ejemplo 58. Cuando se utilizaron aminas primarias como materiales de partida, se usaron tres equivalentes de formaldehído y cuatro equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico.

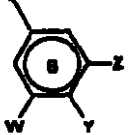
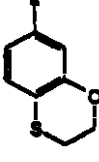
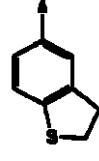
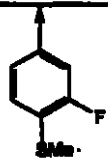
2/163



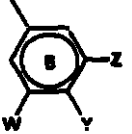
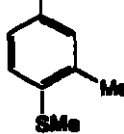
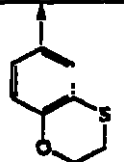
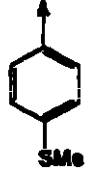
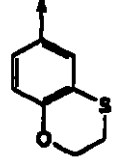
(Ih)

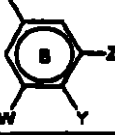
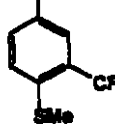
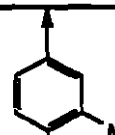
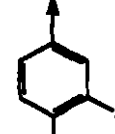
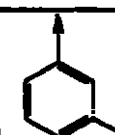
Ej	Amina prec.	L	M	Q	U		Datos
59	Ej 22	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz), 2,27 (6H, s), 2,44 (3H, s), 3,55 (2H, s), 6,60 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,19 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,53 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 309, 311 (MH ⁺)
60	Ej 48	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 20	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 ⁺)

1/96H

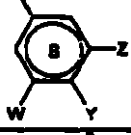
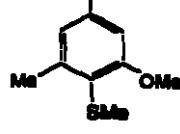
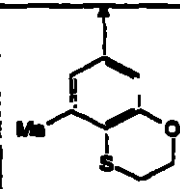
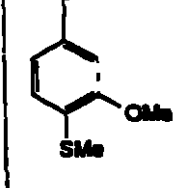
Ej	Amina prec.	L	M	Q	U		Datos
62	Ej 49	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (CD ₃ OD, 400 MHz), 2,57 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,02 (6H, s), 4,64 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,93 (1H, s); MS m/z (ES ⁺), 289 (MH ⁺)
63	Ej 23	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (d ₆ -DMSO, 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)
64	Ej 4	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 21	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 6	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 ⁺)

165

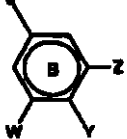
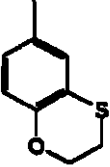
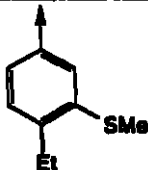
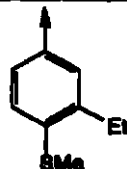
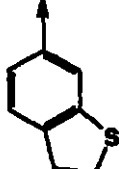
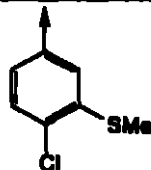
Ej	Amina prec.	L	M	Q	U		Datos
67	Ej 3	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (d_6 -DMSO, 300 MHz), 2,26 (3H, s), 2,52 (3H, s osc.), 2,80 (6H, s), 4,23 (2H, s), 7,06 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,50 (1H, d); MS m/z (TS^+), 288 (MH^+)
68	Ej 52	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS^+) 317 (MH^+)
69	Ej 5	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: δ_H (CD_3OD , 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	Ej 2	CH	CH	N	CH		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS^+) 303 (MH^+)

Ej	Amina prec.	L	M	Q	U		Datos
71	Ej 24	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 51	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS ⁺) 303 (MH ⁺)
73	Ej 7	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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, s br); HRMS m/z 343,1099 (MH ⁺)
74	Ej 8	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 ⁺)

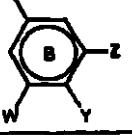
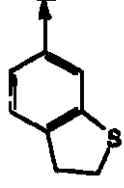
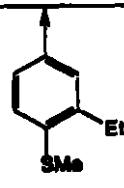
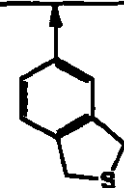
1167

Ej	Amina prec.	L	M	Q	U		Datos
75	Ej 29	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 28	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 34	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 ⁺)

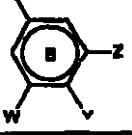
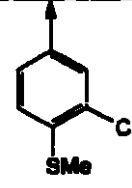
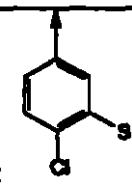
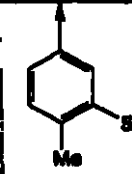
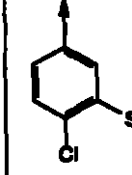
1168

Ej	Amina prec	L	M	Q	U		Datos
78	Ej 30	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 31	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 32	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 27	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 33	-C(H)-	-N-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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), 8,78 (1H, d), 9,10 (1H, s); MS m/z (ES^+), 309 (MH^+)

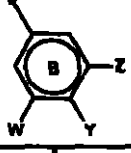
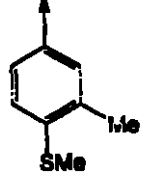
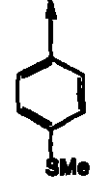
1169

Ej	Amina prec	L	M	Q	U		Datos
83	Ej 42	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 43	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 44	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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	Ej 45	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 ⁺)

MP

Ej	Amina prec	L	M	Q	U		Datos
87	Ej 46	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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); Análisis elemental calculado para C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ OS·2HCl C, 45,27, H, 5,27, N, 7,04; hallado: C, 45,54, H, 5,36 N, 6,67
88	Ej 47	-C(H)-	-C(H)-	-N-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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), 8,64 (1H, d); MS m/z (ES ⁺), 309 (MH ⁺)
89	Ej 53	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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 m/z (ES ⁺), 373 (M+2HCl-H ⁺)
90	Ej 55	-C(H)-	-N-	-C(Me)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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), 7,56 (1H, d), 8,88 (1H, s); MS m/z (ES ⁺), 323 (MH ⁺)

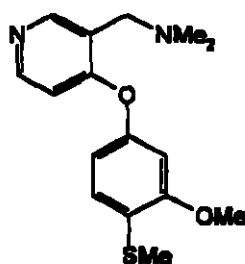
1171

Ej	Amina prec	L	M	Q	U		Datos
91	Ej 56	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Sal bis HCl: 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	Ej 57	-C(H)-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		Sal bis HCl: 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	Ej 102	-C(H)-	-N ⁺ (-O ⁻)-	-C(H)-	-C(H)-		Sal bis HCl: 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, s br); MS m/z (TS ⁺), 291 (MH ⁺)

1192

EJEMPLO 94

N-({4-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina

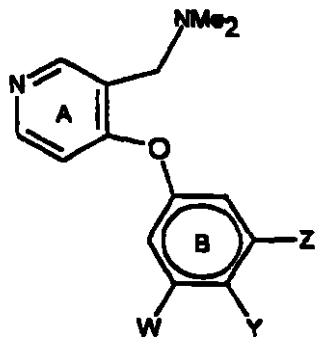


El producto de la Preparación 28 (527 mg, 1,91 milimoles) fue disuelto en CH_2Cl_2 (10 ml) y fue tratado con trietilamina (0,4 ml, 2,87 milimoles), ácido acético (164 μl , 2,87 milimoles) e hidrocloreuro de dimetilamina (234 mg, 2,87 milimoles). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (608 mg, 2,87 milimoles), y la disolución fue dejada en agitación durante 18 horas. La mezcla fue alcalinizada mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico y fue sometida a extracción con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y fueron sometidas a evaporación para obtener un aceite naranja. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (95:5:0,5)] proporcionó el compuesto del título en forma de aceite amarillo. La sal de hidrocloreuro fue formada por disolución en DCM, tratamiento con HCl etéreo en exceso y evaporación. El sólido resultante fue sometido dos veces a tratamiento azeotrópico con DCM para obtener el deseado compuesto del título, la sal de bis hidrocloreuro, en forma de sólido de color crema (56 mg, 77 %). Sal bis HCl: δ_{H} (CD_3OD , 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^+).

EJEMPLOS 95-99

Los compuestos de fórmula II siguientes, es decir, compuestos de fórmula general I en que L, Q y U son $-\text{C}(\text{H})-$, M es $-\text{N}-$, y R^1 y R^2 son metilo, fueron preparados mediante el método descrito para el Ejemplo 94 a partir del aldehído apropiado, como se indica.

1793



(II)

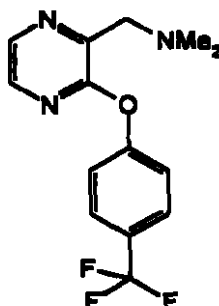
Ej	Aldehido prec		Datos
95	Prep. 19		Sal bis HCl: δ_H (CD_3OD , 400 MHz), 1,50 (6H, s), 3,06 (6H, s), 4,74 (2H, s), 7,30 (1H, d), 7,62 (2H, d), 7,94 (2H, d), 8,76 (1H, d), 9,10 (1H, s); MS m/z (TS^+), 297 (MH^+)
96	Prep. 20		Base libre: δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz), 2,34 (6H, s), 3,60 (2H, s), 6,62 (1H, d), 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		Sal bis HCl: 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		Sal bis HCl: 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		Base libre: 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^+)

3.
10
2t.

174

EJEMPLO 100

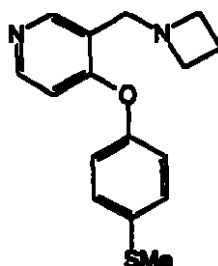
N,N-dimetil-N-({3-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-pirazinil}metil)amina



El producto del Ejemplo 17 (110 mg, 0,41 milimoles) fue disuelto en ácido fórmico (al 96 %, 0,46 ml, 12,3 milimoles) y formaldehído (acuoso al 37 %, 0,34 ml, 12,3 milimoles). La mezcla fue luego calentada a 80°C durante 3,75 h. La mezcla enfriada se diluyó con 10 ml de agua, se añadió lentamente carbonato sódico sólido para ajustar el pH a 11 y se sometió tres veces la mezcla a extracción con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación para obtener un producto gomoso. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; EtOAc/pentano/MeOH (80:20:2)] proporcionó el compuesto del título, el cual fue convertido en la sal de hidrocloreto por disolución en DCM y tratamiento con HCl etéreo en exceso. Tras la eliminación de los disolventes, se obtuvo el material en forma de sólido de color marrón-crema pálido (40 mg, 26 %). Base libre: 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⁺).

EJEMPLO 101

3-(1-azetidilmetil)-4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]piridina



El producto de la Preparación 25 (500 mg, 2,04 milimoles) fue disuelto en DCM (5 ml) y fue tratado con THF (5 ml), trietilamina (0,34 ml, 2,45 milimoles), hidrocloreto de azetidina (229 mg, 2,45 milimoles) y triaceto-

MS

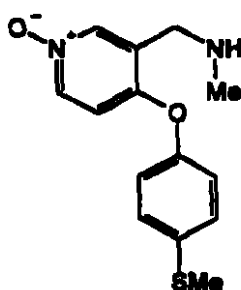
- 58 -

xiborohidruro sódico (648 mg, 3,06 milimoles). La mezcla fue luego agitada durante 18 horas a temperatura ambiental. Se añadió hidróxido sódico 1 M y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener un aceite amarillo.

- 5 Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (93:7:1)] proporcionó el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo pálido que solidificó tras reposo (275 mg, 47 %). δ_{H} (CDCl_3 , 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

EJEMPLO 102

N-metil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-1-óxido-3-piridinil}metil)amina



- Se combinó 4-(metilsulfanil)fenol (400 mg, 2,86 milimoles) con el producto de la Preparación 3 (650 mg, 2,39 milimoles) y K_2CO_3 (500 mg, 3,58 milimoles) en DMF (5 ml) y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 23 h. Se añadieron porciones adicionales de 4-(metilsulfanil)fenol (200 mg, 1,43 milimoles) y K_2CO_3 (250 mg, 1,79 milimoles) y se calentó la mezcla durante 3 días más. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla fue sometida a reparto entre éter dietílico (300 ml) y LiOH 1 M (100 ml), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (5 x 100 ml) y con salmuera, secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (95:5:0,5)] para obtener el producto deseado, el cual fue sometido a tratamiento azeotrópico con DCM (2 x 300 ml) y éter dietílico (3 x 100 ml) para obtener el deseado éter difenílico protegido en forma de sólido blanco (510 mg, 57 %). δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz), 1,42 (9H, s), 2,48
- 15
- 20
- 25

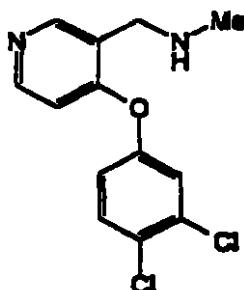
176

(3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50 (2H, d br), 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^+).

Se disolvió una disolución del anterior éter difenílico protegido (460 mg, 1,22 milimoles) en DCM (150 ml) y se enfrió la disolución a 0°C. Se hizo burbujear HCl gaseoso a través de la disolución hasta que resultó saturada, y luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 h. La mezcla fue luego sometida a evaporación a sequedad y a tratamiento azeotrópico con DCM (2 x 200 ml) y éter dietílico (2 x 100 ml) para obtener un sólido higroscópico blanco (380 mg, 90 %). Sal bis HCl: 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^+).

EJEMPLO 103

Hidrocioruro de [4-(3,4-diclorofenoxi)-3-piridinil]-N-metilmetanamina



Se agitó metilamina (0,75 ml de una disolución 2,0 M en metanol, Aldrich Chemical Company, 1,5 milimoles) en etanol (4,0 ml) a temperatura ambiental y bajo nitrógeno hasta que la mezcla resultó clara. Luego se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,45 ml, 1,5 milimoles) por medio de una jeringa, seguido del producto de la Preparación 66 (0,2 g, 0,75 milimoles) en etanol (6 ml); luego se agitó esta mezcla durante la noche. Se añadió borohidruro sódico (43 mg, 1,1 milimoles) a la disolución resultante y se continuó la agitación durante 2 h adicionales. Luego se sofocó la reacción con HCl 6 M (aproximadamente 5 ml) y agua (15 ml), se ajustó el pH a 10,0 con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se agitó la mezcla otras 2 h antes de ser sometida a extracción con EtOAc. La capa de EtOAc fue combinada con extractos adicionales de la capa acuosa, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con Na_2SO_4 y concentradas *in vacuo* para obtener un aceite

1177

- 60 -

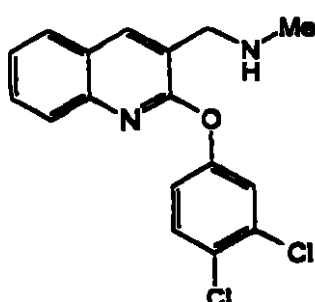
(0,188 g). δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz), 2,51 (3H, s), 3,85 (2H, s), 7,01 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,44 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 8,04 (1H, dd); MS m/z 283, 285 (MH^+).

El aceite fue disuelto en EtOAc anhidro y fue tratado con HCl 1 M en Et_2O (1,2 ml), la mezcla fue luego agitada a temperatura ambiental, y el sólido resultante (0,188 g) fue separado por filtración, lavado con Et_2O y secado bajo vacío; punto de fusión de 198-203°C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O \cdot HCl$: Calculado: C, 48,85; H, 4,10; N, 8,76. Hallado: C, 48,97; H, 4,02; N, 8,60.

10 EJEMPLO 104

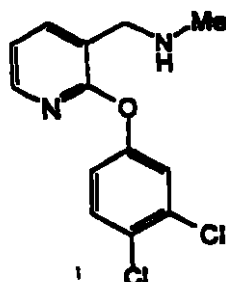
[2-(3,4-diclorofenoxi)-3-quinoleinil]-N-metilmetanamina



El compuesto del título fue preparado a partir del producto de la Preparación 67 por el método del Ejemplo 103. Sal HCl: punto de fusión de 224-226°C. Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$: Calculado: C, 54,57; H, 4,18; N, 7,49. Hallado: C, 54,70; H, 4,29; N, 7,56. 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^+).

20 EJEMPLO 105

[2-(3,4-diclorofenoxi)-3-piridinil]-N-metilmetanamina

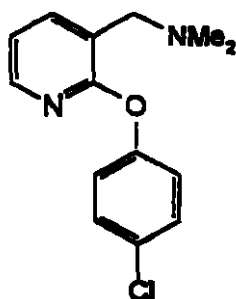


11/2/98

El compuesto del título fue preparado a partir del producto de la Preparación 65 por el método del Ejemplo 103. Sal HCl: punto de fusión de 198-203°C. Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O \cdot HCl$: Calculado: C, 48,85; H, 4,10; N, 8,76. Hallado: 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^+).

EJEMPLO 106

Hidrocioruro de [2-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]-N,N-dimetilmetanamina



El producto de la Preparación 68 (0,43 g, 1,55 milimoles) en THF anhidro (20 ml) fue agitado bajo nitrógeno a temperatura ambiental hasta que la mezcla resultó clara. Se añadió complejo de borano-THF [4,8 ml de una disolución 1,0 M (Aldrich Chemical Co.), 4,82 milimoles] y se calentó la mezcla a reflujo durante 18 h. Se añadió complejo de borano-THF adicional (2,4 ml), se continuó el calentamiento otras 8 h y luego se dejó durante la noche que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiental. Después de concentrar el volumen hasta la mitad, se añadieron 6,0 ml de HCl 6 N y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h. Una vez enfriada a 25°C, la disolución fue diluida con agua y EtOAc y fue alcalinizada con Na_2CO_3 acuoso. La capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc adicional, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas *in vacuo* para obtener un aceite claro (0,91 g). Una cromatografía en gel de sílice (malla 230-400) usando un sistema en gradiente de $CHCl_3$ al 100 % a $CHCl_3:EtOH$ (95:5) proporcionó la base libre complejada con borano (0,228 g). Este aceite fue disuelto en Et_2O y fue tratado con 1,7 ml de HCl 1,0 M en Et_2O , y la mezcla fue agitada bajo N_2 a temperatura ambiental durante 2 h. El sólido granular resultante fue separado por filtración, lavado con Et_2O fresco y secado para obtener un sólido blanco (0,156 g). Punto de fusión de 195-197°C.

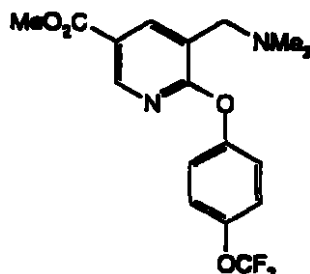
MMH

Análisis elemental para $C_{14}H_{15}ClN_2O \cdot HCl$: Calculado: C, 56,20; H, 5,39; N, 9,36. Hallado: C, 56,45; H, 5,63; N, 9,38. δ_H (d_6 -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^+).

5

EJEMPLO 107

5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotinato de metilo



(i) Preparación de {5-bromo-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil}-N,N-dimetilmetanamina

- 10 Se añadió $BH_3 \cdot THF$ (disolución 1 M en THF, 3,9 ml, 3,9 milimoles) a una disolución del bromocompuesto de la Preparación 70 (320 mg, 0,79 milimoles) en THF (10 ml) y se calentó la mezcla a $60^\circ C$ durante 1 h. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental, se añadió HCl concentrado hasta un pH de 1 y se agitó la mezcla durante 5 minutos. El pH fue ajustado a 10 con NaOH
- 15 2 M, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados ($MgSO_4$) y sometidos a evaporación para obtener un compuesto gomoso. Una purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; pentano/ Et_2O , 2:1) proporcionó {5-bromo-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil}-N,N-dimetilmetanamina
- 20 (205 mg) en forma de complejo de boro. Una mezcla del complejo de boro anterior (200 mg), Et_3N (200 μl , 1,4 milimoles) y aducto de cloruro de dicloro[1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (40 mg, 0,05 milimoles) en MeOH (15 ml) fue calentada a $100^\circ C$, bajo una presión de 1.379 kPa de CO, durante 3 h. El disolvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo
- 25 fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 ; pentano/ Et_2O , 1:2) para obtener {5-bromo-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil}-N,N-dimetilmetanamina (118 mg) en forma de aceite. δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz), 2,31 (6H, s), 3,55

11/10

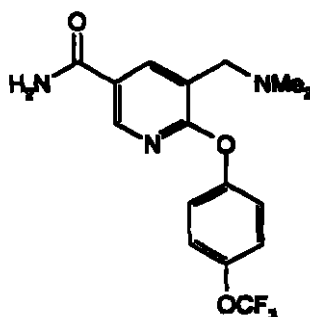
(2H, s), 7,12 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,94 (1H, d), 8,07 (1H, d); MS m/z (TS^+), 391, 393 (MH^+).

(ii) Preparación de 5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotinato de metilo

- 5 Una mezcla de {5-bromo-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil}-N,N-dimetilmetanamina (118 mg), Et_3N (200 μ l, 1,4 milimoles) y aducto de cloruro de dicloro[1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (40 mg, 0,05 milimoles) en MeOH (12 ml) fue calentada a 120°C, bajo una presión de 2.758-4.137 kPa de CO, durante 5 h. El disolvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 ; Et_2O) para obtener el éster producto (90 mg) en forma de compuesto gomoso incoloro. δ_H ($CDCl_3$, 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^+).
- 10

15 EJEMPLO 108

5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotinamida



I) Preparación de ácido 5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotínico

- Se añadió LiOH 1 M (1 ml, 1 milimol) a una disolución del Ejemplo 107 (80 mg, 0,22 milimoles) en MeOH (2 ml) y se calentó la mezcla a 70°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, se suspendió el residuo en agua y se ajustó el pH a 6 con HCl 2 M. El precipitado resultante fue recogido por filtración y fue secado para obtener el ácido 5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotínico crudo (36 mg, 47 %) que fue usado sin una purificación ulterior.
- 20
- 25

(ii) Preparación de 5-[(dimetilamino)metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotinamida

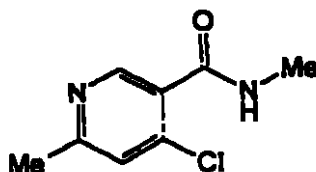
Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (44 µl, 0,25 milimoles), HOBt (20 mg, 0,15 milimoles) y WSCDI (23 mg, 0,12 milimoles) al ácido de la
5 operación (i) (35 mg, 0,10 milimoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió (NH₄)₂CO₃ (19 mg, 0,20 milimoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 16 h. La mezcla de reacción fue sometido a reparto entre agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml), y la capa orgánica fue secada (MgSO₄) y sometida a evaporación. El residuo fue purificado por
10 cromatografía en columna [SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 880 (93:7:1)] y fue luego triturado con Et₂O para obtener el producto deseado (20 mg, 57 %) en forma de sólido blanco. δ_H (CDCl₃, 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⁺).

15

PREPARACIONES

PREPARACIÓN 1

4-cloro-N,6-dimetilnicotinamida

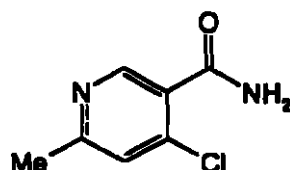


Se disolvió ácido 6-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridinacarboxílico
20 [véase el Documento JP 57126477; M. Mittelbach, *Synthesis* **1988**, 479] (1,0 g, 6,56 milimoles) en DCM (32 ml) y se trató sucesivamente la disolución con DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (2,86 ml, 32,8 milimoles). La mezcla fue luego agitada a temperatura ambiental durante 24 horas, a lo largo de las cuales se fue volviendo gradualmente de color azul oscuro. Los disolventes
25 fueron evaporados y el residuo fue redisoluto en DCM (30 ml). Esta disolución fue luego añadida gota a gota, a lo largo de 15 min, a metilamina acuosa (al 40 %, 10 ml) enfriada (0°C). La agitación fue mantenida durante 15 min a 0°C. y luego durante 1 h a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue diluida con agua (25 ml) y fue sometida a extracción con DCM (3 x 25 ml). Las frac-
30 ciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evapora-

ción para obtener un sólido marrón que era suficientemente puro para ser usado sin una purificación ulterior (1,11 g, 92 %). 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^+).

5 PREPARACIÓN 2

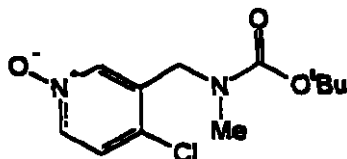
4-cloro-6-metilnicotinamida



El compuesto del título fue preparado mediante el método de la Preparación 1 salvo porque el cloruro de ácido inicialmente formado fue vertido en NH_3 acuoso en lugar de en metilamina acuosa. Tras procesamiento, se obtuvo la amida del título (68 %) en forma de sólido marrón. δ_H ($CDCl_3$, 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^+).

PREPARACIÓN 3

15 (4-cloro-1-óxido-3-piridinil)metil(metil)carbamato de terc-butilo



(i) Preparación de (4-cloro-3-piridinil)metil(metil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió 4-cloronicotinaldehído [preparado de acuerdo con D. Albanese, M. Penso y M. Zenoni, *Synthesis* **1.999**, 1.294-1.296] (1,0 g, 5,6 milimoles) en etanol (50 ml) y se añadió metilamina en etanol (8 M, 16 milimoles) seguida de tetra(isopropóxido) de titanio (8 g, 28 milimoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos y fue almacenada durante la noche en una nevera a $-20^\circ C$. Luego se añadió borohidruro sódico y se dejó que la temperatura de la mezcla alcanzara la temperatura ambiental. Después de 1 h, la mezcla solidificó y fue sofocada cuidadosamente mediante la adición de ácido clorhídrico 3 M (200 ml). La mezcla fue luego dejada en reposo durante 30 minutos antes de ser neutralizada hasta un pH de 7 con

11/10/83

- 66 -

disolución 3 M de NaOH. Se añadió THF (200 ml) seguido de trietilamina (2,4 ml, 16,8 milimoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,0 g, 9 milimoles), y se agitó rápidamente la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiental. La mezcla fue luego diluida con NaOH 2 M (200 ml) y fue sometida a extracción con éter dietílico (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un sólido oleoso. El material fue purificado dos veces por cromatografía de resolución rápida, inicialmente con [SiO_2 ; DCM y luego MeOH al 5 % en DCM] y después con [SiO_2 ; EtOAc en pentano (20 %)], para obtener el compuesto deseado en forma de aceite incoloro (1,12 g, 77 %). δ_{H} (CDCl_3 , 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^+).

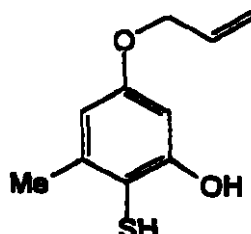
(ii) Preparación de (4-cloro-1-óxido-3-piridinil)metil(metil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió anhídrido ftálico (566 mg, 3,82 milimoles) en acetonitrilo (10 ml), se trató la disolución con complejo de urea-peróxido de hidrógeno (360 mg, 3,82 milimoles) y se agitó la suspensión durante 15 minutos. Se añadió una porción del derivado Boc de la operación (i) (890 mg, 3,48 milimoles) y se agitó la suspensión a temperatura ambiental durante 20 h. El residuo fue sometido a reparto entre disolución de carbonato potásico (100 ml) y DCM (200 ml). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (90:10:1)] proporcionó el compuesto del título (680 mg, 72 %). δ_{H} (CDCl_3 , 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^+).

11/10/11

PREPARACIÓN 4

5-(aliloxi)-3-metil-2-sulfanilfenol



(i) Preparación de 6-hidroxi-4-metil-1,3-benzoxatiol-2-ona

- Se añadió lentamente tiocianato amónico (10,71 g, 141 milimoles)
- 5 a una disolución de hidrato de 5-metilresorcinol (5,0 g, 35 milimoles) y sulfato de cobre (II) (17,56 g, 70 milimoles) en agua (100 ml), y se agitó la disolución durante 18 h. Se añadió éter dietílico (100 ml) y se filtró la mezcla a través de Celite®, lavándose la torta de filtración con éter dietílico (100 ml). Las capas de éter dietílico fueron separadas y la capa acuosa fue sometida a una nueva
- 10 extracción con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación para obtener un sólido amarillo-naranja (5,30 g, 83 %). La ¹H-NMR mostró que el material tenía una pureza de 80-90 %, y dicho material fue recogido sin purificación ulterior. δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz): 2,30 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,65 (1H, s), 9,90 (1H, s br).

15 (ii) Preparación de 6-(aliloxi)-4-metil-1,3-benzoxatiol-2-ona

- Se disolvió la tioxolona de la operación (i) (5,30 g, 29 milimoles) en DMF (30 ml) y se trató sucesivamente la disolución con carbonato potásico (4,15 g, 30 milimoles) y bromuro de alilo (2,5 ml, 29 milimoles). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante 18 h. La mezcla fue
- 20 luego diluida con agua (100 ml) y fue sometida a extracción con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación para obtener un aceite rojo/marrón que fue purificado por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; pentano/EtOAc (19:1 a 5:1)], para obtener el éter alílico deseado (2,95 g, 46 %). δ_H (CDCl₃, 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),
- 25 6,70 (1H, s).

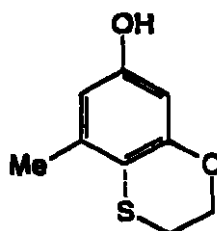
165

(iii) Preparación de 5-(aliloxi)-3-metil-2-sulfanilfenol

Se disolvió el éter alílico de la operación (ii) (2,93 g, 13,2 milimoles) en THF (80 ml) y se desgasificó la disolución haciendo burbujear nitrógeno en ella durante 1 h. Se añadió una disolución 2 M de NaOH (en la que previamente se había hecho burbujear nitrógeno durante 1 h) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 3 h antes de ser sofocada mediante la adición de HCl 2 M hasta un pH de 2-3. La mezcla fue diluida con DCM (100 ml) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con DCM (50 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación para obtener un aceite amarillo (2,6 g, aproximadamente cuantitativo). La ¹H-NMR mostró que el material tenía una pureza de 80-90 %, y dicho material fue recogido sin una purificación ulterior. δ_H (CDCl₃, 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⁺).

PREPARACIÓN 5

5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-7-ol



(i) Preparación de 7-(aliloxi)-5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina

El producto de la Preparación 4 (1,70 g, 8,66 milimoles) en disolución en acetona (20 ml) fue añadido gota a gota mediante una bomba de jeringa, a lo largo de 4 h, a una mezcla agitada de 1,2-dibromoetano (746 µl, 8,66 milimoles) y carbonato potásico (2,39 g, 17,32 milimoles) en acetona (67 ml), y la agitación fue continuada durante 10 h más. Los disolventes fueron evaporados y el residuo fue sometido a reparto entre agua y EtOAc (50 ml de cada uno). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con EtOAc (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación para obtener un aceite. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; pentano/EtOAc

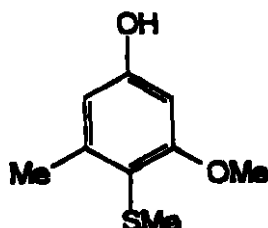
(9:1)] proporcionó el producto en forma de aceite marrón (1,40 g, 73 %). δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,16 (3H, s), 3,07 (2H, m), 4,34 (2H, m), 4,45 (2H, m), 5,23 (1H, d), 5,34 (1H, d), 5,93-6,03 (1H, m), 6,27 (1H, d), 6,39 (1H, d); MS m/z (TS^+) 223 (MH^+).

5 (ii) Preparación de 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxatlin-7-ol

Se disolvió el éter alílico de la operación (i) (1,40 g, 6,3 milimoles) en THF (63 ml), se trató la disolución con borohidruro sódico (1,19 g, 31,5 milimoles) seguido de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (730 mg, 0,63 milimoles) y se calentó la mezcla a 40°C durante la noche. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, el THF fue evaporado y el residuo fue sometido a reparto entre NaOH 2 M (25 ml) y éter dietílico (25 ml). La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue sometida a una nueva extracción con NaOH 2 M (25 ml). Las capas acuosas combinadas fueron acidificadas hasta un pH de 7-8 con ácido clorhídrico concentrado y fueron sometidas a extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y sometidos a evaporación para obtener un aceite marrón (10,73 g, 93 %) del deseado fenol del título. 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^+).

20 PREPARACIÓN 6

3-metoxi-5-metil-4-(metilsulfanil)fenol



(i) Preparación de 5-(aliloxi)-1-metoxi-3-metil-2-(metilsulfanil)benceno

Se disolvió el producto de la Preparación 4 (930 mg, 4,7 milimoles) en DMF, se añadió MeI (740 μ l, 11,75 milimoles) seguido de carbonato potásico (1,95 g, 14,1 milimoles) y se agitó la mezcla durante 18 h. La mezcla de reacción fue luego diluida con agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron

187

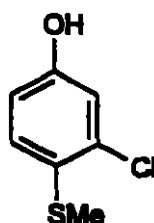
lavados con salmuera y secados (MgSO_4) antes de ser sometidos a evaporación para obtener un aceite amarillo (850 mg, 81 %) que fue recogido sin una purificación ulterior. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,20 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,48 (1H, d), 5,26 (1H, d), 5,37 (1H, d), 5,94-6,05 (1H, m), 6,32 (1H, d), 6,38 (1H, d).

(ii) Preparación de 3-metoxi-5-metil-4-(metilsulfanil)fenol

Se disolvió el éter alílico de la operación (i) (850 mg, 3,8 milimoles) en THF (38 ml) y se trató la disolución con tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (440 mg, 0,38 milimoles) y borohidruro sódico (719 mg, 19 milimoles). La mezcla de reacción fue luego calentada a 45°C durante 18 h. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, la mayor parte del THF fue evaporada y el residuo fue sometido a reparto entre NaOH 2 M (25 ml) y éter dietílico (25 ml). La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue sometida a una nueva extracción con NaOH 2 M (25 ml). Las capas acuosas combinadas fueron neutralizadas hasta un pH de 7-8 con HCl concentrado y fueron sometidas a extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener un sólido naranja del fenol del título (530 mg, 76 %). 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 ($\text{M}-\text{H}^+$).

PREPARACIÓN 7

3-cloro-4-(metilsulfanil)fenol



(i) Preparación de 2-cloro-1-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno

Se añadió sulfuro de 5-terc-butil-4-hidroxi-2-metilfenilo (100 mg) seguido de tiometóxido sódico (NaSMe ; 10 g, 143 milimoles) a una disolución de 4-fluoro-3-cloronitrobenceno (27 g, 156 milimoles) en DMF (150 ml) a temperatura ambiental y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. La DMF fue eliminada *in vacuo* y el residuo fue sometido a reparto entre éter dietílico (1 l) y agua (1 l). La capa etérea fue lavada con agua (1 l) y salmuera (1 l) y

1108

fue secada (MgSO_4), y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 ; DCM:pentano 1:5, aumentando la polaridad hasta 3:7) para obtener el compuesto del título (15,22 g, 49 %) en forma de sólido amarillo. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,53 (3H, s), 7,20 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 8,20 (1H, d).

(ii) Preparación de 3-cloro-4-(metilsulfanil)anilina

Se añadió Fe en polvo (23 g, 412 milimoles) a una mezcla del compuesto de la operación (i) (14,08 g, 69 milimoles) en ácido acético (300 ml) y agua (60 ml) y se revolvió la mezcla de reacción hasta que se hubo disuelto todo el material de partida. La mezcla fue dejada en reposo durante 1,5 h, y el ácido acético fue luego eliminado bajo presión reducida. El residuo fue recogido en disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (500 ml) y EtOAc (500 ml) y la mezcla fue filtrada a través de Arbacel[®]. Las capas fueron separadas, la fase acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (300 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas (MgSO_4), y el disolvente fue eliminado *in vacuo* para obtener el compuesto del título (11,52 g, 96 %) en forma de sólido beis. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 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^+).

(iii) Preparación de 3-cloro-4-(metilsulfanil)fenol

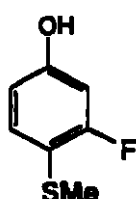
Se disolvió el producto de la operación (ii) (11,5 g, 66,2 milimoles) en la mínima cantidad de THF (aproximadamente 15 ml) y se añadió agua (500 ml) con agitación energética, seguida de H_2SO_4 concentrado (25 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua y se añadió una disolución de NaNO_2 (5,0 g, 72,5 milimoles) en agua helada (10 ml) por medio de una pipeta dispuesta bajo la superficie de la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 h y, por decantación, se separó la disolución amarilla/marrón resultante del sólido restante en un embudo de goteo que contenía hielo (aproximadamente 200 g). Se añadió esta disolución a velocidad constante, a lo largo de 7 minutos, a una mezcla energicamente agitada de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (230 g, 0,99 moles) y Cu_2O (8,52 g, 67,4 milimoles) en agua (1 l) a temperatura ambiental. Una vez completada la adición, la mezcla fue agitada durante 15 minutos más antes de ser sometida a extracción con éter dietílico (500 ml). Se recogió el sólido rojo/marrón residual del matraz de reacción en MeOH (100 ml) y se diluyó la mezcla con éter dietílico (300 ml) antes de ser

1181

vertida en la capa acuosa anterior. La capa etérea fue separada y las capas orgánicas combinadas fueron sometidas a extracción con NaOH 1 M (3 x 100 ml). Los extractos acuosos fueron acidificados con HCl concentrado y fueron luego sometidos a extracción con éter dietílico (2 x 150 ml). Las capas etéreas
5 fueron luego lavadas con salmuera y secadas (MgSO₄), y el disolvente fue eliminado *in vacuo* para obtener el fenol (5,465 g, 47 %) en forma de sólido cristalino marrón. δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 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⁺).

10 PREPARACIÓN 8

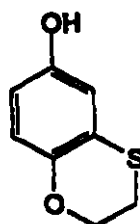
3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenol



El compuesto del título fue preparado usando un método similar al descrito para la Preparación 7, a partir de 3,4-difluoronitrobenceno comercialmente asequible. δ_H (CDCl₃, 300 MHz): 2,40 (3H, s), 5,03 (1H, br), 6,60
15 (2H, m), 7,27 (1H, m oscurecido); MS *m/z* (ES⁻), 157 (M-H⁺).

PREPARACIÓN 9

2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol

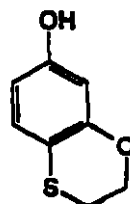


Se suspendieron 1,2-dibromoetano (2,3 ml, 26,7 milimoles) y
20 K₂CO₃ (8,21 g, 59,4 milimoles) en acetona (250 ml) y se añadió una disolución de 2-sulfanil-1,4-bencenodiol (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1.990, 55, 2.736) (4,22 g, 29,7 milimoles) en acetona (50 ml) a lo largo de 4 h a la mezcla agitada. Una vez completada la adición, se continuó la agitación durante otras 10 h antes de que se eliminara el disolvente *in vacuo*. El residuo fue

sometido a reparto entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (50 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación. La purificación del residuo por cromatografía en columna (SiO₂; pentano/EtOAc (9:1)) proporcionó el compuesto del título (2,48 g, 55 %) en forma de aceite de color naranja pálido. 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⁺).

PREPARACIÓN 10

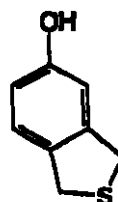
10 2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-7-ol



El compuesto del título fue preparado de una manera similar a la de la Preparación 9 a partir de 4-sulfanil-1,3-bencenodiol (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* **1.979**, 26, 4.971-4.973). δ_H (CDCl₃, 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⁺).

PREPARACIÓN 11

1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-ol



(i) Preparación de [4-(aliloxi)-2-(hidroximetil)fenil]metanol

Se disolvió 4-(aliloxi)ftalato de dimetilo [preparado de acuerdo con M. Inouye, K. Tsuchiya y T. Kitao, *Angew. Chem.* **1.992**, **104**, 198-200 (véase también *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1.992**, 204-205)] (9,9 g, 38 milimoles) en THF (40 ml) y se enfrió la disolución a 0°C antes de la adición gota a gota de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 77 ml, 77 milimoles) a lo largo de 10 minutos. La mezcla fue luego dejada en agitación a temperatura

ambiental durante 3 h antes de ser sofocada cuidadosamente mediante la adición de agua (1,4 ml) seguida de NaOH 2 M (1,4 ml). Luego se añadió MgSO_4 en exceso seguido de agua hasta que se formó un precipitado granular (aproximadamente 5 ml). La mezcla fue luego filtrada y sometida a evaporación para
5 obtener un aceite marrón (7,1 g, aproximadamente 95 %). La ^1H -NMR mostró que el material tenía una pureza de aproximadamente 85 %. Fue usado directamente en la operación siguiente sin una purificación ulterior. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,63 (1H, s br), 2,91 (1H, s br), 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).
10 d).

(ii) Preparación de 5-(aliloxi)-1,3-dihidro-2-benzotiofeno

Se disolvió el diol crudo de la operación (I) (3,5 g, 18 milimoles) en DCM (60 ml), y la disolución se trató con Et_3N (10 ml, 72 milimoles) y se enfrió a 0°C . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,2 ml, 54 milimoles) gota
15 a gota y se agitó la disolución durante 1 h dejando que su temperatura alcanzara la ambiental. La reacción fue luego sofocada mediante la adición de agua seguida de HCl 2 M (50 ml). La capa de DCM fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con DCM (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas (MgSO_4) y concentra-
20 das hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió cloruro de benciltrietilamonio (1 g) seguido de una disolución de sulfuro sódico (5 g, 91 milimoles) en agua (50 ml). La mezcla fue agitada rápidamente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con DCM (50 ml). Las caps orgá-
25 nicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite amarillo. Una cromatografía de resolución rápida proporcionó dos fracciones: la primera era producto puro y la segunda contenía producto contaminado con material dímero. Una trituración de la segunda fracción con pentano causó la cristalización del material dímero, que fue separado por
30 filtración. Se combinó el producto de filtración con la primera fracción cromatográfica para obtener el producto deseado (800 mg, 23 %). 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).

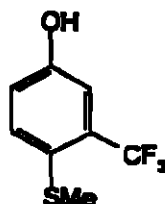
11/10/2

(iii) Preparación de 1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-ol

Se disolvió el éter alílico de la operación (ii) (800 mg, 4,16 milimoles) en THF (10 ml) y se trató la disolución con tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (481 mg, 0,42 milimoles) seguida de borohidruro sódico (944 mg, 25 milimoles). La mezcla fue luego calentada a 45°C y fue agitada a esa temperatura durante 15 h. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, el THF fue evaporado y el residuo fue sometido a reparto entre disolución 2 M de NaOH (25 ml) y éter dietílico (25 ml). La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue sometida a una nueva extracción con disolución 2 M de NaOH (25 ml). Las capas acuosas combinadas fueron neutralizadas hasta un pH de 7-8 con ácido clorhídrico concentrado y fueron sometidas a extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación para obtener un aceite claro del fenol del título, que solidificó tras reposo (540 mg, 85 %). δ_H : 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, s), 6,63-6,68 (2H, m), 7,04 (1H, d).

PREPARACIÓN 12

4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenol



(i) Formación del sulfuro: 1-(metilsulfanil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno

Se disolvió 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (30 ml, 218 milimoles) en DMF (218 ml) y se trató la disolución con 4,4'-tiobis-(6-terc-butil-meta-cre-sol) (150 mg, 0,4 milimoles) y luego con metanotiolato sódico (15 g, 214 milimoles). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche, después de lo cual fue sometida a evaporación hasta obtener un volumen pequeño. El residuo fue sometido a reparto entre éter dietílico y agua (1.000 ml de cada uno). La fracción orgánica fue lavada sucesivamente con agua y salmuera (750 ml de cada uno), secada (MgSO₄) y sometida a evaporación para obtener un aceite amarillo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; EtOAc/pentano (5:95 → 10:90)] proporcionó una mezcla de dos compuestos que fue adicionalmente purificada por cromatogra-

11/10/3

fia de resolución rápida [SiO_2 ; DCM/pentano (10:90 $\rightarrow$ 40:60)] para obtener el sulfuro del título (7,96 g, 15 %); δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,58 (3H, s), 7,39 (1H, d), 8,28 (1H, dd), 8,46 (1H, d).

(ii) Reducción del grupo nitro: 4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilina

- 5 Una suspensión del sulfuro de la operación (i) en ácido acético (168 ml) y agua (25 ml) fue tratada con hierro en polvo (11,25 g, 201 milimoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 2 h antes de ser sometida a evaporación hasta obtener un volumen pequeño. El residuo fue sometido a reparto entre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc (200
- 10 ml de cada uno) y fue luego filtrado a través de un tapón de Arbocel[®]. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite marrón de la anilina del título, ligeramente contaminada con ácido acético (8 g, aproximadamente 100 %). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,40 (3H, s), 6,77 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,32 (1H, d).
- 15

(iii) Formación/hidrólisis de la sal de diazonio: 4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenol

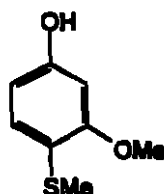
- Una suspensión de la anilina de la operación (ii) (8,00 g, 38,2 milimoles) en agua fue tratada con ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y fue enfriada a 0°C con agitación enérgica. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (2,9 g, 42,1 milimoles) en agua (15 ml) y, tras la compleción de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 min más, tras los cuales se había producido la disolución. Se añadió una disolución de hemipentahidrato de nitrato de cobre (II) (120 g, 516 milimoles) en agua (900 ml), seguida de óxido de cobre (I) sólido (4,9 g, 34,4 milimoles). Se continuó la agitación enérgica hasta que remitió el desprendimiento de nitrógeno (10-15 minutos). La mezcla de reacción fue sometida a extracción con éter dietílico (2 x 400 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron sometidos a extracción
- 20
- 25
- 30 con NaOH 1 M (3 x 100 ml). Las fracciones de NaOH combinadas fueron acidificadas hasta un pH de 2 con HCl concentrado y fueron sometidas a extracción con éter dietílico (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite marrón (3,5 g, 44 %). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,44 (3H,

Handwritten signature or initials.

s), 5,50 (1H, s br), 6,97 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,38 (1H, d); MS m/z (ES^-), 207 ($M-H^+$).

PREPARACIÓN 13

5 3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenol



(i) Formación del éter bencílico: 6-(benciloxi)-1,3-benzoxatíol-2-ona

Se disolvió 6-hidroxi-1,3-benzoxatíol-2-ona (50 g, 297 milimoles) en DMF (500 ml) y se trató la disolución con bromuro de bencilo (53 ml, 446 milimoles) y carbonato potásico (82 g, 595 milimoles). La mezcla fue calentada a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche antes de ser sometida a evaporación a sequedad. El residuo fue sometido a reparto entre éter dietílico (700 ml) y agua (400 ml), y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (2 x 800 ml), y las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 500 ml), secadas ($MgSO_4$) y sometidas a evaporación para obtener un aceite amarillo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; EtOAc/pentano (1:19 $\rightarrow$ 1:9)] proporcionó un sólido blanco gomoso que fue triturado con Et_2O /pentano para obtener un sólido blanco del éter bencílico deseado (17,65 g, 23 %). δ_H ($CDCl_3$, 300 MHz): 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 (MNH_4^+).

(ii) Hidrólisis del anillo de tioxolona: 5-(benciloxi)-2-sulfanilfenol

Se disolvió el éter bencílico de la operación (i) (17,55 g, 67,9 milimoles) en THF (125 ml) y se trató la disolución con hidróxido sódico acuoso (2 M, 125 ml). Después de agitación a temperatura ambiental durante 2 h, la mezcla fue sometida a evaporación para eliminar el THF, y la disolución acuosa restante fue lavada con éter dietílico (3 x 100 ml). La capa acuosa fue luego acidificada hasta un pH de 1 con HCl concentrado, lo que causó que la mezcla entrara en efervescencia. La mezcla fue luego sometida a extracción con éter dietílico (3 x 100 ml), y los extractos combinados fueron lavados con salmuera

1105

(100 ml), secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener un aceite amarillo (13,65 g, 86 %). δ_{H} (CDCl_3 , 300 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^+).

(iii) Metilación del fenol y tiofenol: 4-(benciloxi)-2-metoxi-1-(metilsulfanil)-

5 benceno

Una mezcla del tiofenol-fenol de la operación (ii) (13,5 g, 58,1 milimoles) y carbonato potásico (9,64 g, 69,7 milimoles) en DMF (150 ml) a 0°C fue tratada con yoduro de metilo (7,97 ml, 128 milimoles). Se dejó que la temperatura de la mezcla alcanzara la temperatura ambiental y se agitó la mezcla durante 3 días. La mezcla de reacción fue sometida a evaporación a sequedad y el residuo fue sometido a reparto entre agua (150 ml) y éter dietílico (150 ml). La capa acuosa fue separada y fue sometida a una extracción adicional con éter dietílico (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite amarillo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; EtOAc en pentano (2 % $\rightarrow$ 4 %)] proporcionó un aceite que solidificó en forma de sólido blanco tras secado bajo vacío (11,5 g, 65 %). δ_{H} (CDCl_3 , 300 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^+).

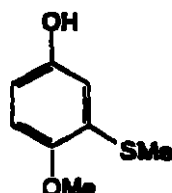
20 (iv) Escisión del éter bencilico: 3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenol

Se disolvió el éter bencilico de la operación (iii) (9,27 g, 39,5 milimoles) en DCM (5 ml), y luego se añadieron etanotiol (5 ml) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5 ml, 39,5 milimoles) a temperatura ambiental bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada durante la noche antes de que la reacción fuera sofocada con HCl 2 M, y fue agitada durante otros 30 minutos. La mezcla fue luego alcalinizada mediante la adición de NaOH 2 M hasta que se alcanzó un pH de 10. La mezcla fue luego lavada con EtOAc (3 x 50 ml). La capa acuosa fue acidificada de nuevo hasta un pH de 1 mediante la adición de HCl 2 M y fue sometida a extracción con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos fueron combinados, secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener un aceite. Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; EtOAc/pentano (1:9 $\rightarrow$ 1:4)] proporcionó el compuesto fenólico deseado en forma de sólido incoloro (1,73 g, 28 %). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 2,21 (3H, s), 3,70 (3H, s), 6,30 (1H, d), 6,35 (1H, s), 6,96 (1H, d), 9,39 (1H, s br).

1/16

PREPARACIÓN 14

4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenol



(i) Formación del éter alílico: 5-(aliloxi)-1,3-benzoxatiol-2-ona

- Se disolvió 5-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-ona (2 g, 11,9 millimoles; preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1.990, **55**, 2736) en acetona (13 ml) y se trató la disolución con carbonato potásico (3,29 g, 23,8 milimoles) seguido de bromuro de alilo (1,13 ml, 13,1 milimoles). La mezcla fue luego agitada bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción fue sometida a evaporación a sequedad y el residuo fue sometido a reparto entre
- 10 agua y éter dietílico (50 ml de cada uno). La fracción orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite marrón. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO_2 ; pentano/EtOAc (95:5 $\rightarrow$ 90:10)] proporcionó el
- 15 compuesto deseado en forma de aceite incoloro (1,9 g, 77 %). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz): 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) Hidrólisis del tiocarbonato: 4-(aliloxi)-2-sulfanilfenol

- Se disolvió el éter alílico de la operación (i) (834 mg) en THF desgasificado (5 ml) y se trató la disolución con hidróxido sódico acuoso desgasificado (2 M; 5 ml, 10 milimoles). Después de agitación durante 30 minutos, la disolución fue acidificada hasta un pH de 1 con HCl 2 M, lo que causó que la mezcla entrara en efervescencia. La mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico (2 x 30 ml), y los extractos combinados fueron secados (MgSO_4) y
- 25 sometidos a evaporación para obtener un aceite claro que fue usado directamente en la operación siguiente. 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).

(iii) Metilación del fenol y tiofenol: 4-(aliloxi)-1-metoxi-2-(metilsulfanil)benceno

El tiofenol de la operación (ii), en forma de disolución en acetona (4 ml), fue añadido a una suspensión de carbonato potásico (1,66 g, 12 milimoles) en acetona (4 ml) y yoduro de metilo (623 µl, 10 milimoles). La mezcla
5 fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue luego sometida a evaporación para obtener un sólido gomoso. Este residuo fue sometido a reparto entre éter dietílico y agua (50 ml de cada uno) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄)
10 y sometidas a evaporación para obtener un aceite. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; pentano/EtOAc (19:1 → 10:1)] proporcionó el éter alílico del título en forma de aceite (556 mg, 66 %). 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).

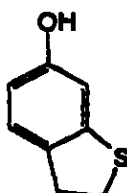
15 (iv) Desalilación del éter alílico: 4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenol

Se disolvió el éter alílico de la operación (iii) (556 mg, 2,64 milimoles) en THF seco (26 ml) junto con tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (153 mg, 0,13 milimoles) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió borohidruro sódico (600 mg, 15,9 milimoles), se dejó que la temperatura de la mezcla alcanzara
20 la temperatura ambiental y se agitó la mezcla durante la noche. La reacción se había desarrollado hasta una conversión de aproximadamente el 50 % según se determinó mediante análisis por TLC, y, por lo tanto, se añadió una porción adicional de tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (153 mg, 0,13 milimoles) y la mezcla se calentó a 45°C y se agitó durante otras 12 horas. La reacción fue
25 sofocada mediante la adición cautelosa de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (hasta que cesó la efervescencia) y la mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación para obtener un aceite amarillo-naranja. Una purificación por cromatografía de resolución rápida [SiO₂; DCM/MeOH/NH₃
30 880 (93:7:1)] proporcionó el deseado fenol del título en forma de aceite incoloro (425 mg, 90 %). 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).

Handwritten signature or initials.

PREPARACIÓN 15

2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-ol



(i) Preparación de 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-ol

Una suspensión de 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-
5 -amina [preparada de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.* 1.955, **77**, 5.939]
(15,73 g, 85,8 milimoles) en agua (500 ml) y H_2SO_4 concentrado (35 ml) fue
calentada hasta que se alcanzó la disolución. Se enfrió la mezcla a 0°C y luego
se añadió una disolución de NaNO_2 (6,22 g, 90 milimoles) en agua (15 ml) a
lo largo de 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y
10 luego se añadió urea, para eliminar el nitrito en exceso, hasta que se obtuvo
un ensayo negativo con papel de almidón/KI. Se dejó que la mezcla se calenta-
ra a la temperatura ambiental y luego se añadió aquella, con agitación, a una
mezcla de H_2SO_4 concentrado (55 ml) y agua (750 ml) a 90°C . La mezcla de
reacción fue vuelta a calentar a 90°C y fue agitada a esta temperatura durante
15 30 minutos. La mezcla de reacción caliente fue filtrada a través de Arbacel
y fue luego agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla
acuosa fue sometida a extracción con éter dietílico (2,5 l) y luego con EtOAc
(5 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y
sometidas a evaporación para obtener el fenol deseado (12,7 g, 80 %) que fue
20 usado sin una purificación ulterior. 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 ($\text{M}-\text{H}^+$).

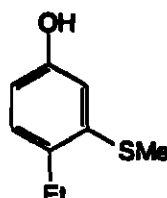
(ii) Preparación de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-ol

Se añadió una disolución de la sulfona de la operación (i) (4,84
g, 26,3 milimoles) en tolueno (100 ml) y THF (70 ml) a una disolución de
25 DIBAL en tolueno (1 M, 100 ml, 100 milimoles) y luego se calentó la mezcla a
reflujo durante 16 horas. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se
añadió cuidadosamente EtOH (75 ml) seguido de agua (100 ml) con agitación.
Se añadió HCl 6 M a la suspensión espesa resultante y se separó la capa
orgánica. La capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 150 ml)

- y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un sólido beis. Una purificación por cromatografía en columna [SiO_2 ; $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 880 (97:3:0,25), aumentándose la polaridad hasta (95:5:0,5)] proporcionó el deseado fenol del título en forma de sólido
- 5 beis (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 ($\text{M}-\text{H}^+$).

PREPARACIÓN 16

4-etil-3-(metilsulfanil)fenol



10 (i) Preparación de 2-bromo-5-metoxianilina

- Se agitaron 4-bromo-3-nitroanisol (10 g, 43 milimoles) y hierro en polvo (21,72 g, 385 milimoles) en una mezcla de agua (10 ml) y ácido acético (100 ml) durante 1,5 h. El disolvente fue eliminado *in vacuo*, y el residuo marrón fue recogido en agua (200 ml) y fue tratado con K_2CO_3 acuoso
- 15 al 10 % hasta obtener un pH de 10. La mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (4 x 150 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO_4) y sometidos a evaporación para obtener la anilina deseada (5,0 g, 57 %) en forma de aceite marrón. 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^+).

20 (ii) Preparación de 1-bromo-4-metoxi-2-(metilsulfanil)benceno

- La anilina precedente (16,4 g, 81 milimoles) fue recogida en THF (5 ml) y HCl 2 M (5 ml) y fue añadida lentamente a HCl 2 M (150 ml) enérgicamente agitado antes de que se enfriara la mezcla a 0°C. Luego se añadió gota a gota una disolución de NaNO_2 (5,6 g, 81 milimoles) en agua (25 ml) y se
- 25 agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La mezcla fue transferida a un embudo de goteo con presión igualada y fue añadida gota a gota a una mezcla enérgicamente agitada de disulfuro de dimetilo (10,97 ml, 0,12 moles) y CuCl (16,07 g, 0,16 moles) en agua (25 ml). Una vez que se hubo completado la adición, se dejó que la mezcla se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la

1/20

mezcla durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada, el producto de filtración fue sometido a extracción con EtOAc (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 ; EtOAc al 5 % en pentano, 5 aumentándose la polaridad hasta el 7,5 %) para obtener el tioéter deseado (4,38 g, 23 %) en forma de aceite naranja. 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).

(iii) Preparación de 4-metoxi-2-(metilsulfanil)-1-vinilbenceno

Se añadieron trietilamina (0,49 ml, 3,52 milimoles), tributil(vinil)-estaño (1,88 ml, 6,4 milimoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (372 mg, 0,32 milimoles) a una disolución del bromocompuesto precedente (750 mg, 3,2 milimoles) en tolueno (15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente fue eliminado *in vacuo* y el residuo fue sometido a reparto entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa fue sometida a extracción con 15 EtOAc (50 ml), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación. Una purificación por cromatografía en columna (SiO_2 ; EtOAc al 2 % en pentano) proporcionó el alqueno deseado (650 mg) en forma de aceite de color amarillo pálido, contaminado con cantidades mínimas de restos de estaño. δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) (picos de producto): 2,46 (3H, s), 20 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) Preparación de 1-etil-4-metoxi-2-(metilsulfanil)benceno

Se añadió Pd al 10 % sobre carbono (150 mg) a una disolución del alqueno precedente (640 mg) en EtOH (30 ml) y se calentó la mezcla a 25 50°C, bajo una presión de hidrógeno de 275,8 kPa, durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Arbacel[®], realizándose el lavado con EtOH y CH_2Cl_2 , y fue sometida a evaporación para obtener el producto (614 mg) en forma de aceite amarillo que contenía impurezas de la operación previa en cantidades mínimas. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) (picos de producto): 1,20 30 (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) Preparación de 4-etil-3-(metilsulfanil)fenol

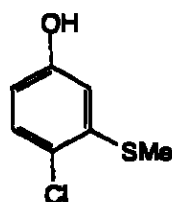
Se añadieron HBr al 30 % en AcOH (2 ml) y ácido bromhídrico concentrado (0,5 ml) al éter de la operación precedente (614 mg) y se calentó

1/201

la mezcla a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida cuidadosamente con agua (50 ml) y fue sometida a extracción con Et₂O (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y sometidas a evaporación para obtener un aceite negro. Una purificación por cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc al 10 % en pentano) proporcionó el fenol del título (349 mg) en forma de aceite rojizo. 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⁺).

10 PREPARACIÓN 17

4-cloro-3-(metilsulfanil)fenol



(i) Preparación de 1-cloro-4-metoxi-2-(metilsulfanil)benceno

Se disolvió 2-cloro-5-metoxianilina (13,83 g, 87,8 milimoles) (preparada de acuerdo con H. F. Faith, M. F. Bahler y H. J. Florestano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1.955, **77**, 543) en HCl 2 M (160 ml) por calentamiento a 50 °C y luego se enfrió la disolución a 0°C con agitación para producir un precipitado fino. Luego se añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (6,66 g, 96,5 milimoles) en agua (60 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue luego transferida a un embudo de goteo con presión igualada que contenía hielo y fue añadida gota a gota a una disolución de NaSMe (12,3 g, 175 milimoles) en agua (352 ml) [Atención, esta reacción puede generar metilsulfanildiazenos potencialmente explosivos]. La mezcla fue agitada durante la noche y fue luego sometida a extracción con éter dietílico (2 x 500 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄) y sometidos a evaporación. El residuo fue sometido a reparto entre éter dietílico (750 ml) y NaOH 2 M (750 ml), y la fase orgánica fue secada (MgSO₄) y sometida a evaporación para obtener el tioéter crudo (pureza de aproximadamente 80 %) (13,22 g, 80 %) en forma de aceite marrón que fue usado sin una purificación ulterior. 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).

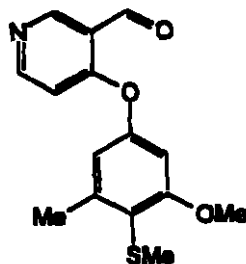
1/202

(ii) Preparación de 4-cloro-3-(metilsulfanil)fenol

Se disolvió el éter precedente (13,22 g, 70 milimoles) en una mezcla de ácido bromhídrico concentrado (9 ml) y HBr al 30 % en ácido acético (35 ml) y se calentó la disolución a reflujo durante 6 h. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental y reposo durante la noche, la mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml) y fue sometida a extracción con EtOAc (500 ml). La capa orgánica fue sometida a extracción con NaOH 2 M (600 ml) y luego con NaOH 6 M (200 ml), y los extractos básicos combinados fueron acidificados con HCl concentrado antes de ser sometidos a extracción con EtOAc (1 l). El extracto orgánico fue secado (MgSO_4) y sometido a evaporación, el residuo fue disuelto en tolueno (100 ml) y la disolución fue sometida a evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 ; EtOAc al 5 % en pentano, aumentándose la polaridad hasta el 20 %) para obtener el fenol del título (2,2 g, 18 %). δ_{H} (CDCl_3 , 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^+).

PREPARACIÓN 18

4-[3-metoxi-5-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]nicotinaldehído



Se combinaron 4-cloronicotinaldehído [preparado de acuerdo con D. Albanese, M. Penso y M. Zenoni, *Synthesis* 1.999, 1.294-1.296] (77 mg, 0,54 milimoles), el fenol de la Preparación 6 (100 mg, 0,54 milimoles), carbonato potásico (150 mg, 1,08 milimoles) y DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla a 60°C durante 15 h. Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con agua (5 ml) y fue sometida a extracción con éter dietílico (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación para obtener un aceite marrón del compuesto del título (150 mg, 95 %). La $^1\text{H-NMR}$ mostró que el material tenía la pureza suficiente (90-95 %) para ser usado sin una purificación ulterior. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz):

1203

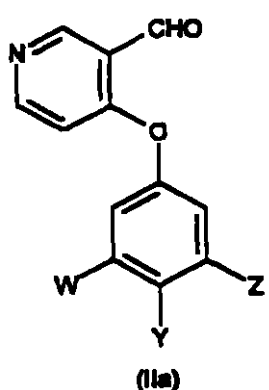
- 86 -

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^+).

PREPARACIONES 19-37

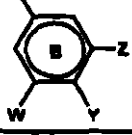
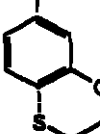
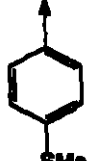
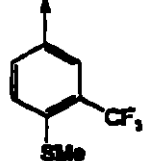
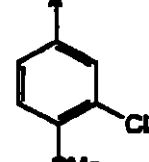
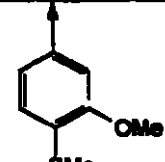
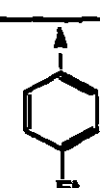
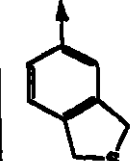
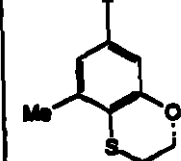
- 5 Los compuestos de fórmula IIa siguientes, es decir, compuestos de fórmula general II en que L es -C(H)-, M es -N-, Q es -C(H)-, U es -C(H)-, y T es CHO, fueron preparados de una manera análoga a la de la Preparación 18 a partir de 4-cloronicotinaldehído y el fenol indicado. A menos que se afirme otra cosa, los fenoles de partida son comercialmente asequibles o sus preparaciones se describen aquí. El producto crudo tenía generalmente la pureza suficiente para ser utilizado en la operación siguiente sin una purificación ulterior.
- 10

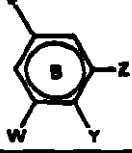
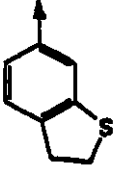
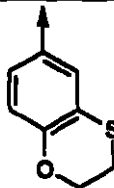
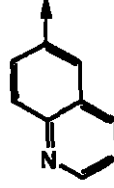
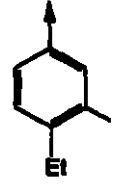
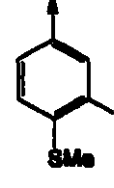
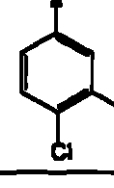
1204



Prep	Fenol precursor		Datos
19	Comercialmente asequible		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 <i>m/z</i> (TS ⁺), 268 (MH ⁺)
20	Comercialmente asequible		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 <i>m/z</i> (TS ⁺), 284 (MH ⁺)
21	Ref. a		Usado crudo como mezcla 75:25 con el aldehído de partida: 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 <i>m/z</i> (TS ⁺), 258 (MH ⁺)
22	Comercialmente asequible		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, s osc.), 8,57 (1H, d), 9,01 (1H, s), 10,62 (1H, s); MS <i>m/z</i> (ES ⁺), 260 (MH ⁺)
23	Prep 8		Usado crudo como mezcla 75:25 con el aldehído de partida: 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, s br), 9,00 (1H, s br), 10,55 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺), 264 (MH ⁺)

1705

Prep	Fenol precursor		Datos
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	Comercialmente asequible		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), 7,46 (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	Comercialmente asequible		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)

Prep	Fenol precursor		Datos
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), 8,66 (1H, d), 8,99 (1H, s), 10,59 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 274 (MH ⁺)
34	Comercialmente asequible		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 ⁺)

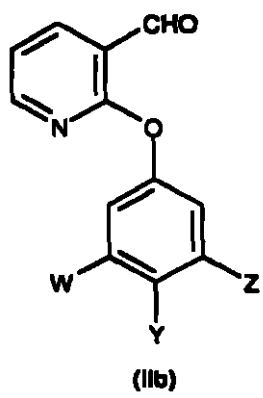
^a 2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-ol preparado de acuerdo con *Synth. Commun.* 1.991, 21, 959-964.

^b 3-etil-4-(metilsulfanil)fenol preparado de acuerdo con *J. Med. Chem.* 1.983, 26, 746.

1207

PREPARACIONES 38-39

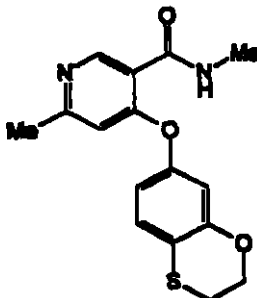
Los compuestos de fórmula IIb siguientes, es decir, compuestos de fórmula general II en que L es -C(H)-, M es -C(H)-, Q es -C(H)-, U es -N-, y T es CHO, fueron preparados de una manera análoga a la de la Preparación 5 18 a partir de 2-cloronicotinaldehído (preparado de acuerdo con *Chem. Pharm. Bull.*, 2.000, 48, 694) y los fenoles comercialmente asequibles indicados. El producto crudo tenía generalmente la pureza suficiente para ser usado en la operación siguiente sin una purificación ulterior.



Prep	Fenol prec		Datos
38	Comercialm. asequible		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 <i>m/z</i> (TS ⁺), 246 (MH ⁺)
39	Comercialm. asequible		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, s osc.), 8,23 (1H, d), 8,35 (1H, dd), 10,53 (1H, s); MS <i>m/z</i> (TS ⁺), 260 (MH ⁺)

PREPARACIÓN 40

4-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatín-7-iloxi)-N,6-dimetilnicotinamida

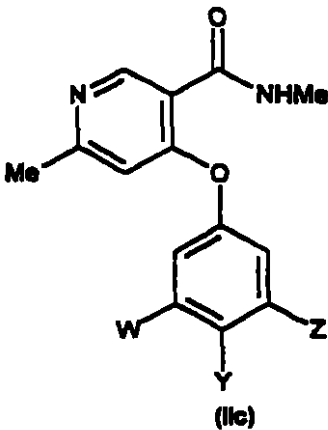


El producto de la Preparación 1 (1,00 g, 5,42 milimoles) fue combinado con el producto de la Preparación 9 (911 mg, 5,42 milimoles), carbonato potásico (1,49 g, 10,8 milimoles) y DMF (5 ml). La mezcla fue luego calentada a 90-100°C y después agitada a esta temperatura durante 20 h. El disolvente fue eliminado bajo vacío elevado, y el residuo fue suspendido en una mezcla de DCM/metanol/NH₃ 880 (93:7:1). La mezcla fue filtrada a través de un corto tapón de SiO₂, realizándose la elución con la misma mezcla disolvente, y el producto de filtración fue sometido a evaporación para obtener un sólido blancuzco. Una trituration con éter dietílico proporcionó el compuesto del título (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, s br), 9,10 (1H, s); MS m/z (TS⁺), 317 (MH⁺).

PREPARACIONES 41-44

Los compuestos de fórmula IIc siguientes, es decir, compuestos de fórmula general II en que L es -C(H)-, M es -N-, Q es -C(Me)-, R es -C(H)-, y T es -C(O)NHMe, fueron preparados de una manera análoga a la de la Preparación 40 a partir del producto de la Preparación 1 y el fenol indicado. En algunos casos, el producto fue purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice.

Handwritten signature

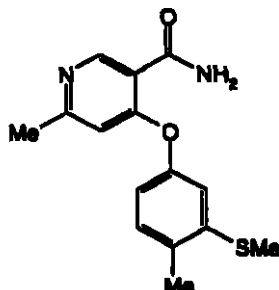


Prep	Fenol precursor		Datos
41	Comercialmente asequible		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz), 2,43 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,02 (3H, d), 6,40 (1H, s), 7,05 (2H, d), 7,38 (3H, m), 9,21 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 289 (MH ⁺)
42	Prep 13		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz), 2,13 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,70 (3H, s), 6,02 (1H, s br), 6,71 (2H, s+d), 6,91 (1H, d), 7,45 (1H, s br); 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, s br), 9,16 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 317 (MH ⁺)
44	Comercialmente asequible		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, s br), 9,18 (1H, s); MS m/z (TS ⁺), 303 (MH ⁺)

1210

PREPARACION 45

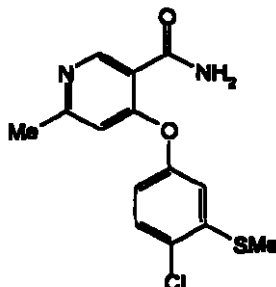
6-metil-4-[4-metil-3-(metilsulfanil)fenoxi]nicotinamida



El compuesto del título fue preparado de una manera análoga a la del Preparación 40 a partir del producto de la Preparación 2 y 4-metil-3-(metilsulfanil)fenol (preparado de acuerdo con L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli y F. Maiolo, *Tetrahedron*, 1.982, 38, 2.721-2.724). 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^+).

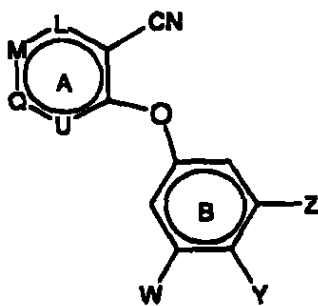
10 PREPARACION 46

6-metil-4-[4-cloro-3-(metilsulfanil)fenoxi]nicotinamida

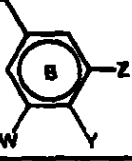
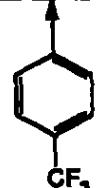


El compuesto del título fue preparado de una manera análoga a la del Preparación 40 a partir del producto de la Preparación 2 y el fenol de la Preparación 17. δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 5,85 (1H, br), 6,40 (1H, s), 6,80 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 7,24 (1H, br), 7,40 (1H, d), 9,19 (1H, s); MS m/z (ES^+), 309 (MH^+).

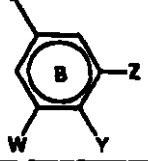
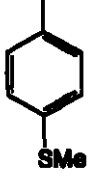
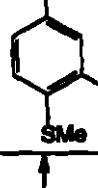
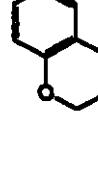
112

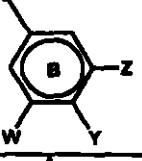
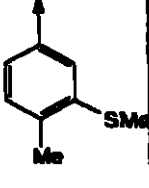
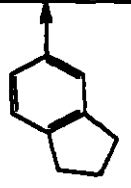
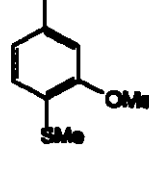
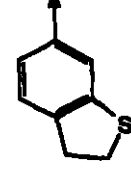
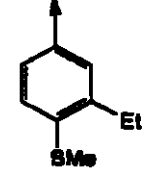
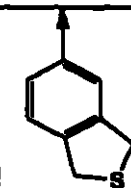
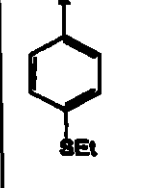


(IId)

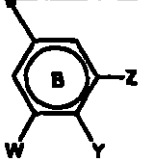
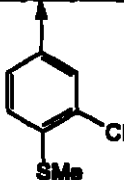
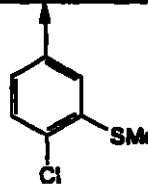
Prep	Fenol prec	L	M	Q	U		Datos
48 ^a	Comercial	-N-	-C(H)-	-C(H)-	-N-		δ_H (CDCl ₃ , 400 MHz): 7,37 (2H, d), 7,74 (2H, d), 8,28 (1H, s), 8,44 (1H, s), MS m/z (TS ⁺), 283 (MNH ₄ ⁺)

123

Prep	Fenol prec	L	M	Q	U		Datos
49	comercial	-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 ^a	comercial	-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	comercial	-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), 7,63 (1H, d), 8,31 (1H, s br), 8,49 (1H, s br); MS m/z (TS ⁺), 311 (MH ⁺)

Prep	Fenol prec	L	M	Q	U		Datos
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	comercial	-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, s osc.), 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 (MH ₄ ⁺)

125

Prep	Fenol prec	L	M	Q	U		Datos
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)

^a Preparado a partir 3-cloro-2-pirazinacarbonitrilo y 4-trifluorometilfenol comercialmente asequibles.

^b Preparado a partir del fenol comercialmente asequible y 3-cloro-2-piridina-carbonitrilo [preparado de acuerdo con W. K. Fife, *Heterocycles* 1.984, 22, 93-96].

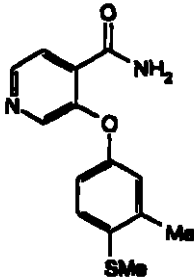
5 ^c 4-metil-3-(metilsulfanil)fenol preparado de acuerdo con L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Chianelli y F. Malolo, *Tetrahedron*, 1.982, 38, 2.721-2.724.

^d 3-etil-4-(metilsulfanil)fenol preparado de acuerdo con P. Jacob III y A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* 1.983, 26, 746.

10 ^e 4-(etilsulfanil)fenol preparado de acuerdo con E. Miller y R. R. Reed. *J. Am. Chem. Soc.* 1.933, 55, 1.224.

PREPARACIÓN 64

3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxilisonicotinamida



(i) Preparación del ácido 3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxilisonicotínico

15 Se añadió NaOH 6 M (200 ml) a una disolución del nitrilo de la Preparación 47 (32,3 g de material no tratado en columna, preparado a partir de 0,12 millmoles de 3-cloroisonicotinonitrilo) en EtOH (200 ml) y se calentó

12/6

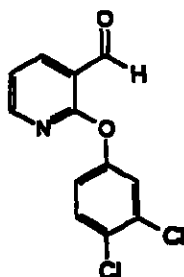
la mezcla a reflujo durante 7 h. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, el volumen se redujo hasta aproximadamente 200 ml y la mezcla se diluyó con agua (800 ml). El pH se ajustó a 1 con HCl conc., manteniéndose la temperatura por debajo de 35°C por medio de un baño de hielo, y el precipitado resultante de color crema se separó por filtración. La pasta húmeda de agua fue transferida a un matraz de fondo redondo, de 2 l de capacidad, y fue suspendida en tolueno, y la mezcla fue concentrada *in vacuo* (3 x 500 ml). Un secado *in vacuo* durante la noche a 50°C proporcionó luego el ácido del título (35 g) en forma de polvo de color marrón claro que fue llevado a la operación siguiente sin una purificación ulterior. 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) Preparación de 3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxilisonicotinamida

Se añadió CDI (19,46 g, 0,12 moles) a una suspensión del ácido precedente (35 g) en THF (600 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 80 min. Se barrió la superficie de la mezcla de reacción con nitrógeno para eliminar el CO₂ y se añadió gota a gota una disolución 2 M de metilamina en THF (88 ml, 0,176 moles) a lo largo de 15 min. La mezcla fue agitada durante la noche y el disolvente fue luego eliminado *in vacuo*. El residuo fue recogido en éter dietílico (1 l), y la mezcla fue lavada con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 300 ml), NaOH 2 M (2 x 300 ml) y salmuera, secada (MgSO₄) y sometida a evaporación para obtener la amida del título (28,3 g, 82 % a partir de 3-cloroisonicotinonitrilo) en forma de espuma naranja. 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⁺).

PREPARACIÓN 65

2-(3,4-diclorofenoxi)nicotinaldehído

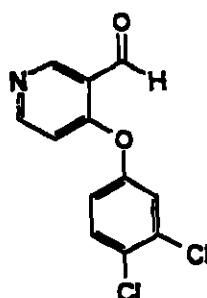


En un matraz de fondo redondo, de 250 ml de capacidad, provisto de un refrigerante de reflujo y un agitador magnético, se añadió, bajo N₂, 3,4-diclorofenol (2,9 g, 17,8 milimoles) a una suspensión de K₂CO₃ (7,0 g, 51 milimoles) en 70 ml de DMF anhidra. Tras la agitación de la mezcla durante 15 minutos, se añadió 2-cloronicotinaldehído (2,4 g, 17 milimoles; preparado de acuerdo con el método de *J. Heterocycl. Chem.* 1.995, 32, 1.595) y se calentó la mezcla a 90-100°C durante 5 h. Tras dejar que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiental durante la noche, la mezcla fue diluida con agua y fue sometida tres veces a extracción con EtOAc. La capa acuosa fue luego sometida a extracción con EtOAc adicional, y las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua y salmuera y secadas sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente *in vacuo* proporcionó un sólido marrón que fue adicionalmente secado bajo vacío durante la noche y fue luego recristalizado en EtOAc para obtener el producto del título en forma de cristales pardos (1,6 g, punto de fusión de 97-99°C). Más tarde se obtuvo una segunda cosecha de cristales pardos que pesaban 0,716 g, y la concentración del producto de filtración proporcionó 2,65 g adicionales de producto del título casi puro. δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 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).

20

PREPARACIÓN 66

4-(3,4-diclorofenoxi)nicotinaldehído



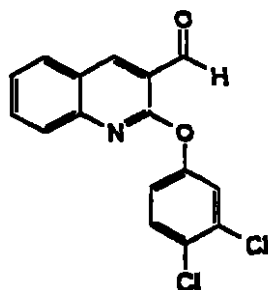
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con la Preparación 65 a partir de 3,4-diclorofenol y 4-cloronicotinaldehído [preparado de acuerdo con D. Albanese, M. Penso y M. Zenoni, *Synthesis* 1.999, 1.294-96]. δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 6,71 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 7,27 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,60 (1H, dd), 10,54 (1H, s). MS *m/z*, 268 (MH⁺).

25

12/26

PREPARACIÓN 67

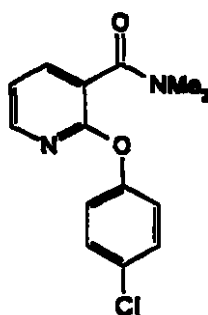
2-(3,4-diclorofenoxi)-3-quinoleincarbaldéhid



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con la Preparación 65 a partir de 3,4-diclorofenol y 2-cloro-3-quinoleincarboxaldehído (Aldrich Chemical Company). 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^+).

PREPARACIÓN 68

2-(4-clorofenoxi)-N,N-dimetilnicotinamida

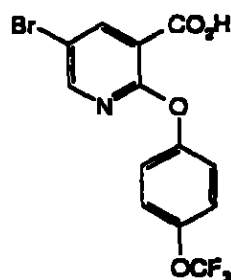


Se añadió una suspensión de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)nicotinoilo (0,536 g, 2 milimoles; Maybridge Chemical Company), a lo largo de 5 minutos, a una mezcla rápidamente agitada de 10 ml de benceno y dimetilamina (2,6 ml de una disolución al 40 %). La mezcla bifásica fue agitada a temperatura ambiental durante 18 h y fue luego diluida con agua y benceno. La capa acuosa fue sometida a una extracción adicional con benceno, y las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas (salmuera y agua), secadas (Na_2SO_4) y concentradas *in vacuo* para producir el producto en forma de aceite de color amarillo pálido (0,432 g). δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,14 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,03 (3H, m), 3,12 (3H, s), 2,99 (3H, s); MS m/z , 279, 277 (MH^+).

1124

PREPARACIÓN 69

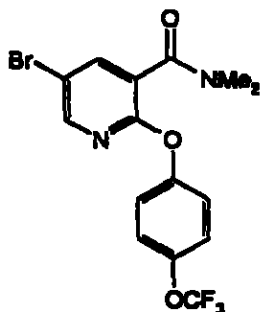
Ácido 5-bromo-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotínico



- Una mezcla de ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (2,36 g, 10 milimoles), 4-trifluorometoxifenol (2,14 g, 12 milimoles) y K_2CO_3 (4,14 g, 30 milimoles) en DMF (30 ml) fue calentada a 140°C durante 24 h. Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, la mezcla fue diluida con agua (150 ml) y el pH fue ajustado a 6 con ácido acético. La mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (3 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y sometidos a evaporación para obtener un aceite. Éste fue triturado con agua para obtener un sólido pegajoso que fue separado por filtración y fue lavado con agua y luego con pentano. El sólido beis resultante fue suspendido en más pentano, sometido a sonicación, separado por filtración y secado *in vacuo* a 60°C para obtener el producto (0,92 g, 24 %) en forma de sólido beis.
- 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^+).

PREPARACIÓN 70

5-bromo-N,N-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]nicotinamida

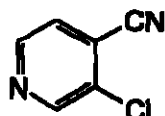


- Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,83 ml, 10,5 milimoles), HOBt (472 mg, 3,5 milimoles) y WSCDI (537 mg, 2,8 milimoles) a una disolución de la Preparación 69 (880 mg, 2,3 milimoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) para

obtener una disolución marrón. Se añadió MgSO_4 (2 g) seguido de hidrocloreuro de dimetilamina (380 mg, 4,7 milimoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 h. Un análisis por TLC indicó que quedaba material de partida, por lo que se añadió otra porción de WSCDI (100 mg, 0,5 milimoles) e hidrocloreuro de dimetilamina (190 mg, 2,3 milimoles) y se continuó la agitación durante 2 h. Se añadió agua (50 ml), se separó la capa orgánica y se sometió la capa acuosa a extracción con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y sometidas a evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 880 (99:1:0,1)] para obtener el producto deseado (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 (MH^+).

PREPARACIÓN 71

15 3-cloro-isonicotinonitrilo



El compuesto del título fue preparado mediante un procedimiento modificado, basado en el método de J. Rokach e Y. Girard, *J. Heterocycl. Chem.* 1.978, **15**, 683-684. Se añadió 4-cianopiridina-N-óxido (250 g, 2,08 moles) en porciones a una suspensión agitada de PCl_5 (599,94 g, 2,88 moles) y POCl_3 (800 ml, 8,71 moles) a 20°C, bajo nitrógeno, en un reactor provisto de un refrigerante de reflujo. Durante la adición, la temperatura ascendió a 41°C. La mezcla fue agitada a 100°C durante 3 horas y fue luego enfriada a 95°C y transferida a una mezcla de HCl 6 M (200 ml) y una mezcla 6:4 de hielo y agua (5.994 g) a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de 15°C (aproximadamente 35 minutos). Se enfrió la disolución marrón resultante a una temperatura inferior a 5°C y se llevó el pH a 4,15 mediante la adición de NaOH acuoso al 33 % (aproximadamente 4,5 l), manteniéndose la temperatura por debajo de 5°C. El precipitado beis resultante fue separado por filtración y fue lavado a fondo con agua (4 x 500 ml), siendo secado lo más posible mediante aspiración. Se suspendió el residuo en agua (1,5 l) y n-heptano (7 l) y se agitó la suspensión a 30°C durante 1 hora. La fase acuosa fue separada y fue sometida a una extracción adicional con n-heptano (2 x 2 l),

realizándose cada vez una agitación a 30°C durante 30 minutos. Las capas de heptano fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4 , 136 g) y filtradas, y la disolución resultante fue concentrada bajo presión reducida hasta obtener un peso de 1,9 kg (aproximadamente 3 l), momento en que empezó a cristalizar el producto. La mezcla fue enfriada a 0°C y fue agitada durante 1,5 horas, y el producto fue luego separado por filtración, lavado con n-heptano frío (2 x 125 ml) y secado a temperatura ambiental en un secador con circulación de aire, para obtener el producto (129,08 g, 44,8 %) en forma de sólido cristalino; punto de fusión de 73,4°C.

10

Actividad biológica

Se analizó la actividad biológica de diversos compuestos en cuanto a su capacidad para inhibir la absorción de serotonina por transportadores de serotonina humanos, del modo siguiente.

15 (i) Cultivo celular

Células renales embrionarias humanas (HEK-293) establemente transfectadas con el transportador humano de serotonina (hSERT; del inglés, human serotonin transporter), el transportador humano de noradrenalina (hNET; del inglés, human noradrenaline transporter) o el transportador humano de dopamina (hDAT; del inglés, human dopamine transporter) fueron cultivadas mediante técnicas de cultivo celular estándares {las células fueron cultivadas a 37°C y CO_2 al 5 % en medio de cultivo DMEM [complementado con suero bovino fetal (FCS; del inglés, foetal calf serum) dializado, al 10 %, L-glutamina 2 mM y 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de geneticina]}. Se recolectaron células para el ensayo con objeto de obtener una suspensión celular de 750.000 células/ml.

25 (ii) Determinación de la potencia inhibidora

Se disolvieron todos los compuestos de ensayo en DMSO al 100 % y se diluyeron las disoluciones en tampón de ensayo para obtener las concentraciones de ensayo apropiadas. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de fondo filtrante de 96 pocillos. Las células (7.500 células/pocillo de ensayo) fueron preincubadas durante 5 minutos en tampón de ensayo estándar que contenía compuesto de ensayo, inhibidor estándar, o vehículo de compuestos (DMSO al 1 %). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de los sustratos ^3H -serotonina, ^3H -noradrenalina o ^3H -dopamina. Todas las

30

122

reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiental en una incubadora con
sacudimiento. Los tiempos de incubación fueron 5 minutos para los ensayos
de hSERT y hDAT y 15 minutos para el ensayo de hNET. Las reacciones se
finalizaron por eliminación de la mezcla de reacción usando un colector de
5 vacío, seguida de un rápido lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.
Luego se cuantificó la cantidad de ³H-sustrato incorporado a las células.

Se secaron las placas de ensayo en un horno de microondas, se
añadió fluido de centelleo y se midió la radiactividad. La potencia de los com-
puestos de ensayo fue cuantificada en forma de valores de concentración
10 inhibitoria mediana (IC₅₀; concentración de compuesto de ensayo requerida
para inhibir en un 50 % la absorción específica de sustrato radiomarcado por
las células).

(iii) Composición del tampón de ensayo estándar

- 15 Hidrocloruro de Trizma (26 mM)
- NaCl (124 mM)
- KCl (4,5 mM)
- KH₂PO₄ (1,2 mM)
- MgCl₂·6H₂O (1,3 mM)
- Ácido ascórbico (1,136 mM)
- 20 Glucosa (5,55 mM)
- pH de 7,40
- CaCl₂ (2,8 mM)
- Pargilina (100 µM)

Nota: el pH del tampón fue ajustado a 7,40 con NaOH 1 M antes de la
25 adición de CaCl₂ y pargilina.

(iv) Sumario de los parámetros de ensayo

	Ensayo de hSERT	Ensayo de hDAT	Ensayo de hNET
30 Concentración celular por pocillo de ensayo	75.000	75.000	75.000
Concentración de sustrato	³ H-5HT (50 nM)	³ H-dopamina (200 nM)	³ H-noradrenalina (200 nM)
Tiempo de incubación (min)	5	5	15

123

Los compuestos del invento son inhibidores potentes y selectivos de la reabsorción de serotonina.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} , relativo a la inhibición de la reabsorción de serotonina (SRI), inferior o igual a 50 nM incluyen los
5 compuestos del título de los Ejemplos 18-28, 30-44, 46-49, 51-52, 55, 58-72, 74-78, 80-88, 90-106 y 108.

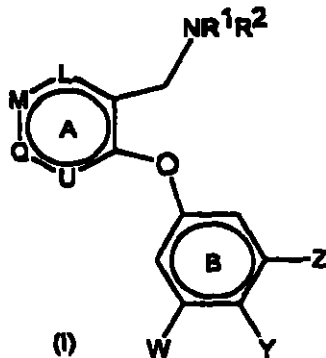
Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} , relativo a la inhibición de la reabsorción de serotonina (SRI), inferior o igual a 25 nM y que son más de 100 veces más potentes en la inhibición de la reabsorción de serotonina que en la inhibición de la reabsorción de dopamina o la reabsorción de noradrenalina, incluyen los compuestos del título de los Ejemplos 18-23, 25,
10 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 y 108.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} , relativo a la inhibición de la reabsorción de serotonina (SRI), inferior o igual a 25 nM y que son más de 100 veces más potentes en la inhibición de la reabsorción de serotonina que en la inhibición de la reabsorción de dopamina y la reabsorción de noradrenalina, incluyen los compuestos del título de los Ejemplos 18-22, 27-
15 -28, 30-35, 38, 44, 46-48, 51, 59, 61, 64-67, 78, 80, 82, 84, 87-88, 90-92, 95-98 y 101.
20

124

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables



fórmula en que:

- 5 L y U, que pueden ser iguales o diferentes, son -N-, -N⁺(-O⁻)- o -C(H)-;
- M y Q, que pueden ser iguales o diferentes, son -N-, -N⁺(-O⁻)- o -C(R⁴)-;
- en la que el anillo A contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y en la que, cuando L, U, M o Q es -N⁺(-O⁻)-, el anillo A no contiene otro átomo de nitrógeno;
- 10 R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o (CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₆) en que m = 0, 1, 2 ó 3, o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina;
- W, Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquiltio C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y en la que, cuando Y y Z forman un anillo heterocíclico, además de átomos de carbono, la unión contiene uno o
- 15 dos heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y en la que W, Y y Z no son todos hidrógeno;
- 20 y
- cada R⁴ es independientemente:
- 25 A-X, en el que A = -(CH₂)_p- en que p es 0, 1 ó 2; X es hidrógeno, CONR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NHC(=O)R⁶, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, NR⁸SO₂R⁹, NO₂, NR⁶R¹¹, CN, CO₂R¹⁰, SR¹⁰, S(O)R⁹ o SO₂R¹⁰; R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, son hidró-

125

5 geno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{12} ; R^9 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{12} ; R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{12} , $C(O)R^6$, CO_2R^9 , $C(O)NHR^6$ o $SO_2NR^6R^7$; R^{12} es fluoro, hidroxilo, CO_2H , cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 , $CONH_2$, alcoxilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ; o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ; o

10 un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más R^{13} ;

15 en la que R^{13} es hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , fluoro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, haloalcoxilo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, o $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; o

20 cuando tanto M como Q son CR^4 , los grupos R^4 están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que sólo uno de L, U, M y Q es $-N-$ o $-N^+(-O^-)-$.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que L es $-C(H)-$.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina.

30

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo, o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo.

35

426

7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que W es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄ o halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que W es hidrógeno, metilo o etilo; e Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, metilo, etilo, CF₃, OCF₃, metiltio, etiltio, metoxilo, etoxilo, cloro, fluoro o bromo; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y en el que, cuando Y y Z forman un anillo heterocíclico, además de átomos de carbono, la unión contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que W, Y y Z no son todos hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que W es hidrógeno; e Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metiltio, etiltio, metoxilo o etoxilo; o Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más átomos de azufre; en el que Y y Z no son ambos hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que, cuando Y y Z están unidos de modo que, junto con los átomos interconectivos, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más átomos de azufre, las uniones que forman el anillo fusionado son -S(CH₂)₂-, -CH₂S-CH₂- o -S(CH₂)₂O-, uniones en que cualquiera de sus extremos corresponde a cualquier grupo Y o Z.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que, cuando están presentes, cada R⁴ es independientemente -(CH₂)_p-X, en el que p es 0, 1 ó 2, y X es hidrógeno, CONR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷, SO₂NH(C=O)R⁶, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, NR⁸SO₂R⁹, NO₂, NR⁶R¹¹, CN, CO₂R¹⁰, SR¹⁰, S(O)R⁹ o SO₂R¹⁰; en los que R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R⁹ es alquilo C₁₋₆.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que, cuando están presentes, cada R⁴ es independientemente -(CH₂)_p-X, en el que p es 0 ó 1, y X es hidrógeno, CONR⁶R⁷, SO₂NR⁶R⁷,

127

$\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, hidroxilo o NR^6R^{11} ; en los que R^6 , R^7 , R^8 y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^9 es alquilo C_{1-6} .

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es seleccionado de la lista:

- 5 N-metil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
N-({4-(2,3-dihidro-1-benzotien-5-iloxi)-3-piridinil}metil)-N-metilamina,
N-({4-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N-metilamina,
N-metil-N-({3-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
N-metil-N-({3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
10 N-({4-(2,3-dihidro-1,4-benzoxatlin-7-iloxi)-6-metil-3-piridinil}metil)-N-metil-
amina,
N-metil-N-({6-metil-4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
N-({4-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N-({4-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
15 N,N-dimetil-N-({3-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridinil}metil)amina,
N-({4-(2,3-dihidro-1-benzotien-5-iloxi)-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N-({4-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-N,N-dimetilamina,
N,N-dimetil-N-({4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina,
N,N-dimetil-N-({4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina, y
20 N,N-dimetil-N-({4-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenoxi]-3-piridinil}metil)amina.

14. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, y un agente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 15. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o de sales, solvatos o compuestos polimórficos del mismo farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno en que está implicada la regulación de la función de los transportadores de monoaminas.

17. Un uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el trastorno es seleccionado entre: hipertensión, depresión, trastorno de ansiedad
35 generalizada, fobias, síndrome de estrés postraumático, trastorno de personali-

128

- 111 -

dad por evitación, eyaculación precoz, trastornos relacionados con la comida, obesidad, dependencias de productos químicos, cefalea en racimos, migraña, dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de la memoria, enfermedades de Parkinson, trastornos
5 endocrinos, vasoespasmo, ataxia cerebelosa, trastornos del tracto gastrointestinal, síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), hemicránea paroxística crónica, cefalea (asociada con tras-
10 tornos vasculares), fragilidad emocional, llanto patológico, trastorno del sueño (cataplexia) y shock.

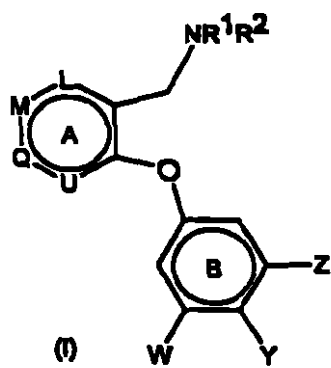
18. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 16 y 17, en el que el trastorno es seleccionado entre: depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés pos-
15 traumático, trastornos por abuso de sustancias, y disfunción sexual,

19. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en el que el trastorno es eyaculación precoz.

1/29

RESUMEN

El invento se refiere a compuestos de fórmula I



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

Rutt, Jason E.
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

Date of mailing
(day/month/year)

03.07.2003

Applicant's or agent's file reference
PCS10973AJER

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB02/01032

International filing date (day/month/year)
27.03.2002

Priority date (day/month/year)
11.04.2001

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB001).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 TX: 523650 apmu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ambros, J.R.

Tel. +49 89 2369-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC810973AJER		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/IB02/01032	International filing date (day/month/year) 27.03.2002	Priority date (day/month/year) 11.04.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC G07D213/65			
Applicant PFIZER LIMITED et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 29.04.2002		Date of completion of this report 03.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80225 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4455		Authorized Officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2369-6288 	

1232

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/B02/01032****1. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, Pages

1-98 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(o)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

11/133

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/B02/01032****V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement****1. Statement .**

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/01032

Re Item V**1. Reference is made to the following documents:**

D1: WO 00 76984 A (PHARMACIA & UPJOHN AB ;NILSSON JONAS (SE);
RINGBERG ERIK (SE); THO) 21 December 2000 (2000-12-21)

D2: WO 00 50380 A (HOWARD HARRY RALPH JR ;SEEGER THOMAS
FRANCIS (US); PFIZER PROD INC) 31 August 2000 (2000-08-31)

2. Novelty

The general formula (I) of D1 generically comprises the compounds of formula (I) of the present application. However, since none of the exemplified compounds in D1 falls within the definition of the formula (I) in the present application, novelty re D1 is acknowledged. D2 discloses phenoxyphenyl derivatives.

The phenoxy-heteroaryl derivatives of the present application are therefore novel re D1 to D2.

3. Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of disorders wherein the monoamine transporter function is implicated.

The Applicant showed by means of a comparative test that the compounds disclosed in D1, which is to be seen as the closest state of the art, are not selective for serotonin reuptake over noradrenaline reuptake and dopamine reuptake unlike as the compounds of the present application. In view of such an unexpected selectivity of the compounds of the present application compared to the structurally closest compounds of the prior art, inventive step is acknowledged.

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

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 doubts 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

5 June 2002

Date of mailing of the international search report

21/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 02/01032

236

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

ANDREA POSSE

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PFIZER INC

Oficio N°

10892

ASUNTO:	Radicación N°	03-80377
	Solicitud internacional	PCT/IB2002/01032
	Fecha inicio fase nacional	11/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La fecha de la prioridad invocada en la solicitud nacional no corresponde a la invocada en la solicitud internacional.
- ☐ El solicitante relacionado en la solicitud nacional no corresponde al relacionado en la solicitud internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

12 DIC. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.