

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-507901

(P2005-507901A)

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

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

**C07D 417/12**  
**A61K 31/425**  
**A61P 9/00**  
**A61P 17/02**  
**// C07M 7:00**

F I

C O 7 D 417/12 C S P  
 A 6 1 K 31/425  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 17/02  
 C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 6 3  
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁)

(21) 出願番号 特願2003-532498 (P2003-532498)  
 (86) (22) 出願日 平成14年9月18日 (2002. 9. 18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月31日 (2004. 3. 31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/010447  
 (87) 国際公開番号 W02003/029250  
 (87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003. 4. 10)  
 (31) 優先権主張番号 101 48 425.9  
 (32) 優先日 平成13年10月1日 (2001. 10. 1)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

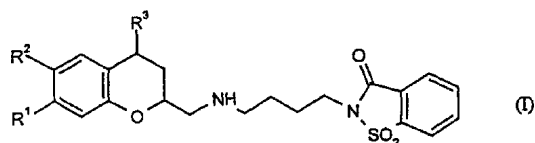
(71) 出願人 503412148  
 バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル  
 シャフト  
 Bayer HealthCare AG  
 ドイツ連邦共和国51368レーフェルク  
 ーゼン  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稜  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二  
 (74) 代理人 100072730  
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロマン類

(57) 【要約】

本発明は、クロマン、その製造方法およびその薬剤の使用、特に中枢神経系 (CNS) 疾患を治療する薬剤としての使用に関する。

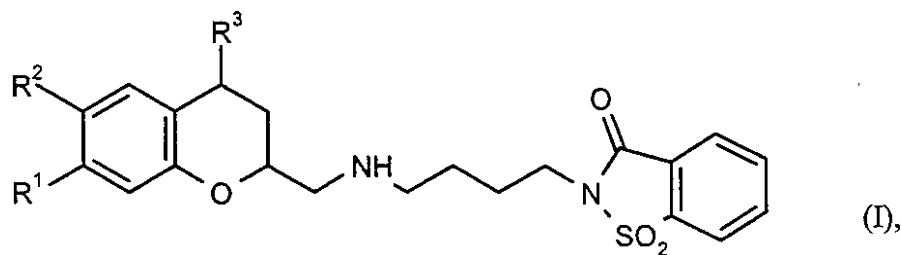


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、下記の表で定義される ] で示される化合物またはその塩、水和物または溶媒和物。

## 【表 1】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH または
OH	OH	OH ,

20

30

## 【請求項 2】

クロマン環の 2 の位置で R 立体配置を有している化合物である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

治療のための使用である請求項 1 または 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

請求項 1 または 2 記載の少なくともひとつの化合物および慣習的に使用される補助剤および付加剤を含む薬剤。

## 【請求項 5】

脳卒中または頭部外傷 (skull-brain trauma) を治療するための請求項 4 記載の薬剤。

40

## 【請求項 6】

有効成分が、慣習的に使用されている補助剤および付加剤を用いて、適切な投与形態に変換されることを特徴とする請求項 4 または 5 記載の薬剤を製造する方法。

## 【請求項 7】

請求項 1 または 2 記載の化合物の薬剤を製造するための使用。

## 【請求項 8】

脳卒中または頭部外傷 (skull-brain trauma) を治療する薬剤を製造するための請求項 1 または 2 記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

50

本発明は、クロマン類（クロマン化合物）、その製造方法およびその薬剤の使用、特に中枢神経系（CNS）疾患を治療する薬剤としての使用に関する。

【0002】

サブタイプ  $5HT_1$  または  $5HT_{1A}$  のセロトニンレセプターに親和性を持つかあるいはアゴニストとして活性を有し、特に中枢神経疾患の治療のためのクロマン化合物が DE - A - 19543726、EP - A - 0352613、EP - A - 0749970 および WO 99/26621 により知られている。

【0003】

BA Y x 3702、(-) - 2 - (4 - { [(2R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イルメチル] アミノ } プチル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 (2H) - オン 1, 1 - ジオキサイド 塩酸塩（一般名：レピノタン塩酸塩）が、頭部外傷 (skull-brain trauma) および卒中の適応症に臨床開発中である (De Vry et al. Drugs Fut. 1997, 22,341-349)。

10

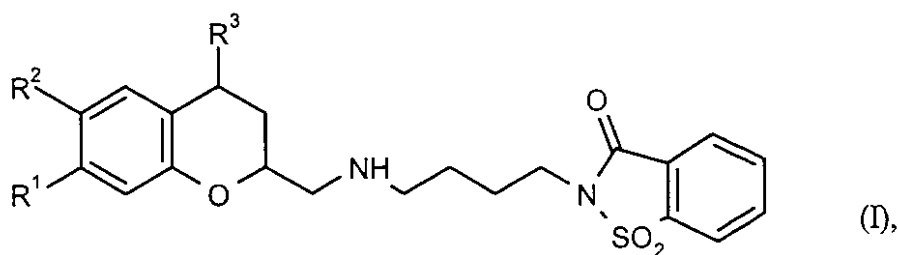
【0004】

驚くべきことに、レピノタンの代謝物もまた、 $5HT_{1A}$  のレセプターに結合することが見出された。

【0005】

本発明は、一般式 (I) で示される新規な化合物に関する。

【化1】



20

[ 式中基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は、下記の表で定義される ]

【表1】

$R^1$	$R^2$	$R^3$
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH または
OH	OH	OH ,

30

40

【0006】

本発明による化合物は、像と鏡像としての関係にある（エナンチオマー）場合と、または、像と鏡像としての関係がない（ジアステオマー）場合の立体異性体が存在しうる。

【0007】

本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびその混合物に関する。これらのエナンチオマーとジアステレオマーの混合物は、公知の方法で立体異性的に純粋な成分に

50

分離することが可能である。

【0008】

本発明による化合物は、塩、水和物および/または溶媒和物の形でも存在することができる。

【0009】

本発明において塩としては、本発明化合物の生理学的に許容される塩が好ましい。

【0010】

本発明化合物の生理学的に許容される塩としては、鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸との酸付加塩をあげることができる。特に好ましいものは、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

10

【0011】

本発明における化合物の水和物とは、化合物またはその塩と水との化学量論的な構成物 (compositions) である。

【0012】

本発明における化合物の溶媒和物とは、化合物またはその塩と溶媒との化学量論的な構成物 (composition) である。

【0013】

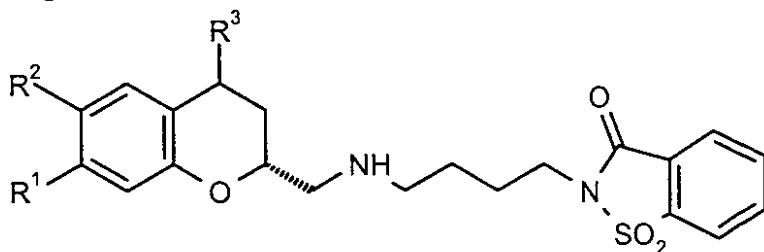
場合によっては、異性体の形およびその塩の形でありうる。

20

一般式(1)の化合物においては、クロマンラジカルの2の位置でR立体配置を有している化合物が、好ましい。

クロマンラジカルの2の位置でのR立体配置は、下記の式で図示される。

【化2】



30

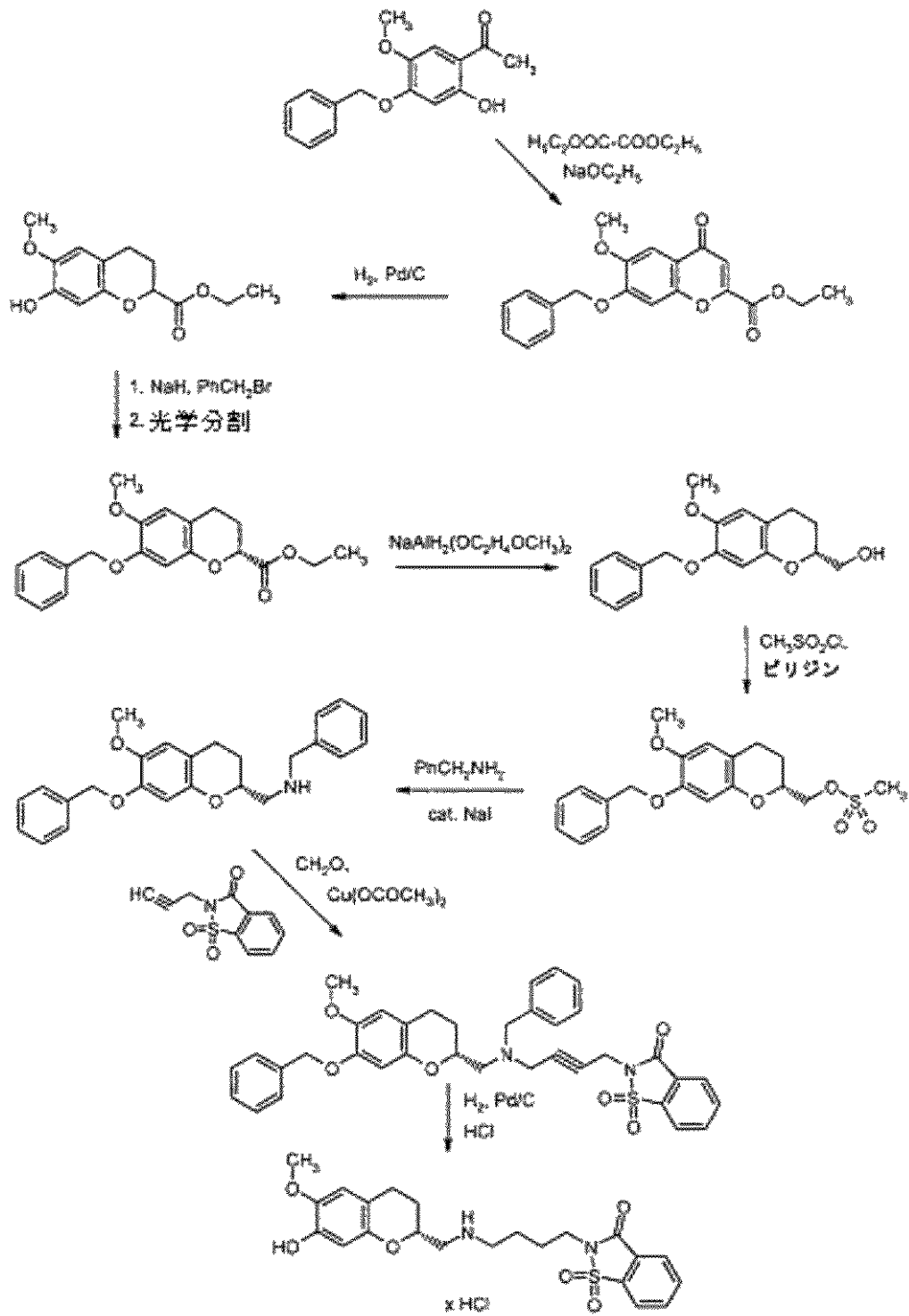
【0014】

本発明による一般式(1)の化合物は、下記の図式に明示されているように、または実施例に述べられているように製造することができる。

【0015】

【化3】

## スキーム 1



10

20

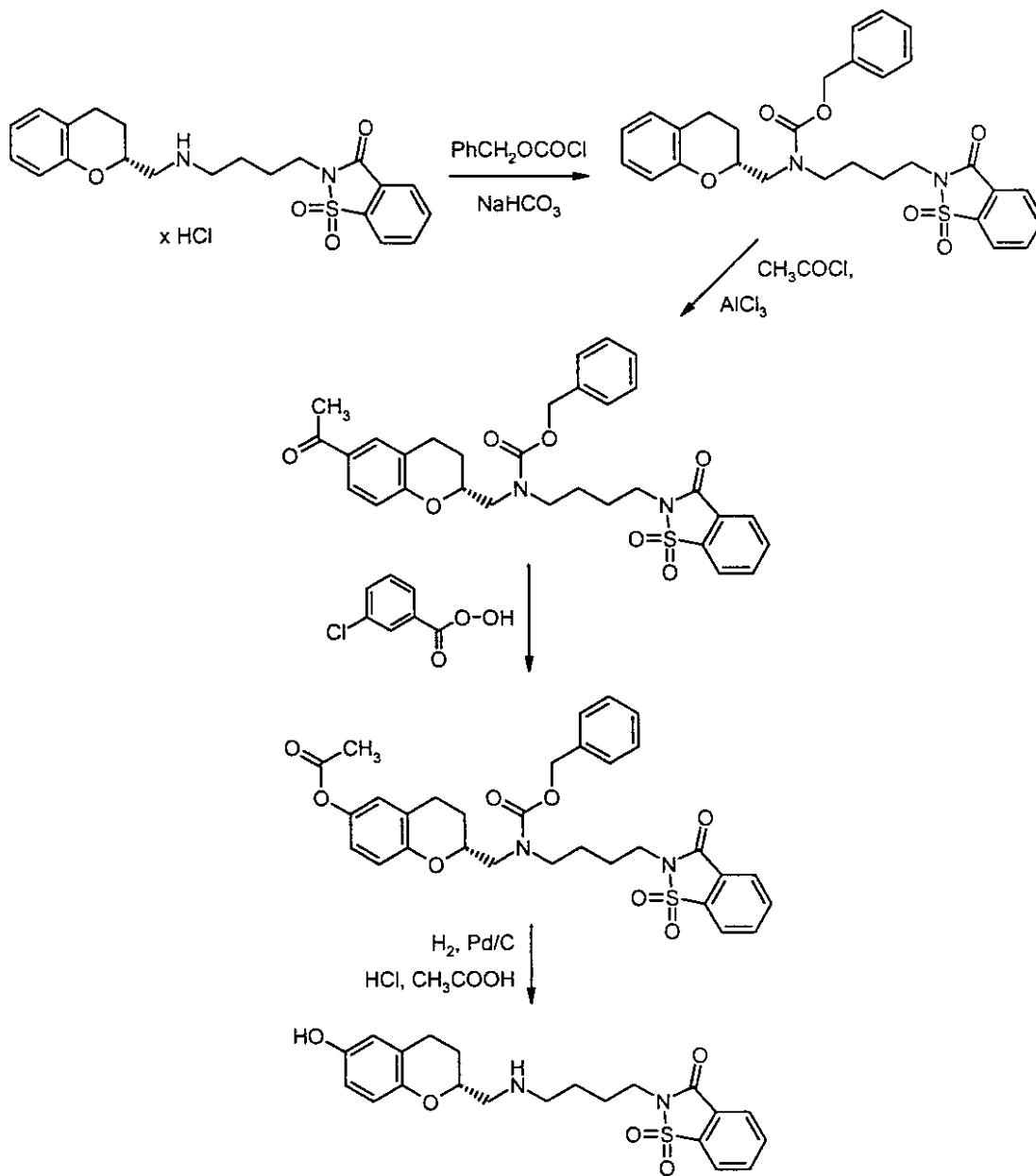
30

40

【 0 0 1 6 】

【 化 4 】

## スキーム 2



10

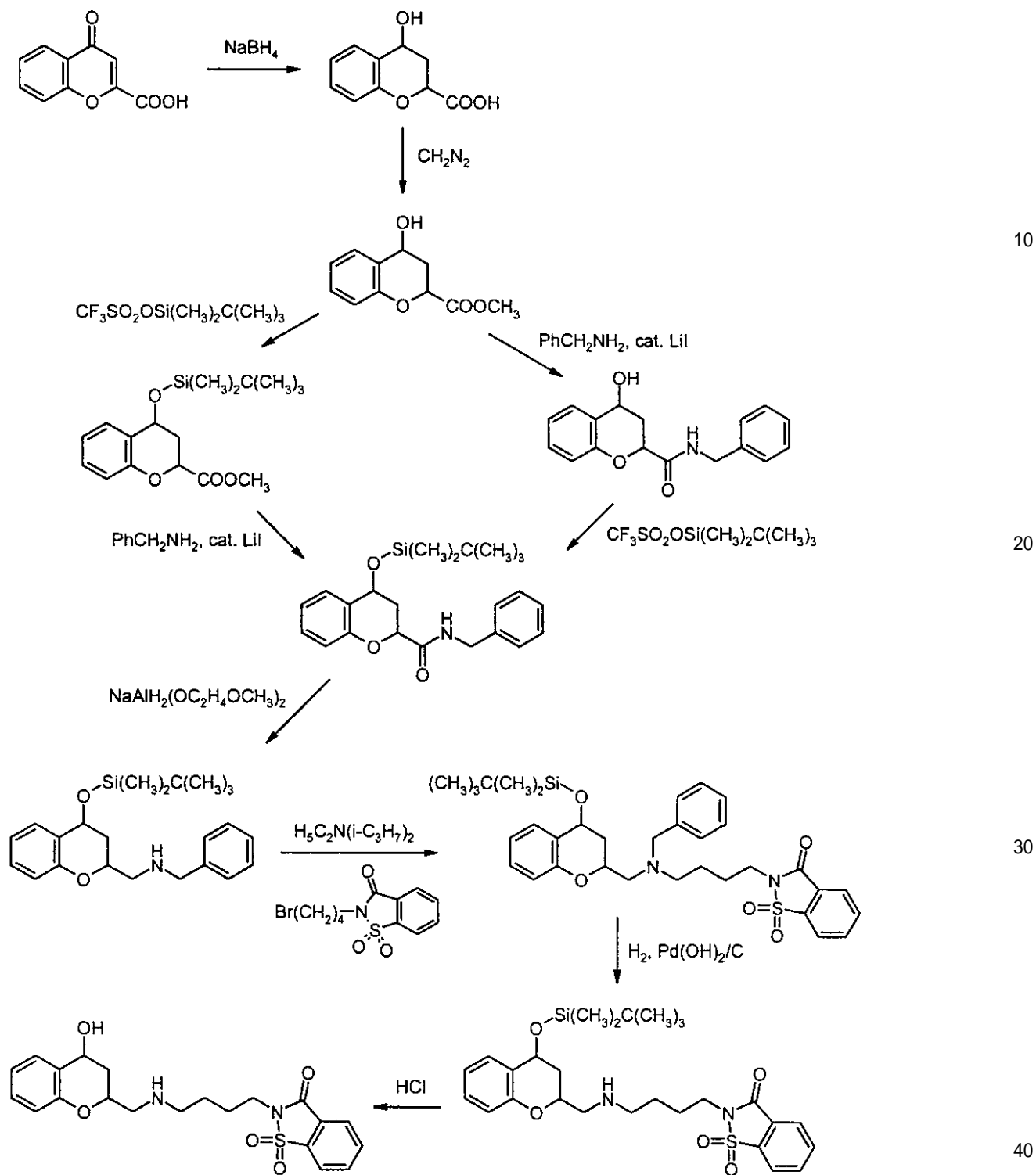
20

30

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】

## スキーム 3



## 【0018】

本発明による化合物は、医薬の有効成分として使用できる。本発明化合物は、特に5-HT<sub>1A</sub>タイプの脳の5-ヒドロキシトリプタミンレセプターに高い親和性を有する。

## 【0019】

したがって、本発明に記載されている化合物は、セロトニン系の異常に特徴づけられる疾患、特に5-HT<sub>1A</sub>タイプのレセプターに関連してセロトニン系に関連している疾患の治療に有効な化合物である。

## 【0020】

それゆえ、不安状態、緊張・うつ状態、中枢神経関連の性機能不全および睡眠障害のような中枢神経系障害の治療、および食物、興奮薬および依存性物質の摂取に関連した病的障害の調節に適している。さらに、認知欠損(cognitive deficits)の除去、学習・記憶行動の改善およびアルツハイマー病の治療に適している。

## 【0021】

これらの化合物は、さらに、心臓血管系を調節するのにも適している。これらはまた脳の灌流の調節にも関与し、したがって偏頭痛を抑制するにも効果的な薬剤である。

## 【0022】

その上、一般式(1)の化合物およびこれらの化合物から導かれた医薬組成物は、他の5HT<sub>1A</sub>リガンド(ligands)についてWO99/26621に示されているように、多発性神経障害(multifarious neurological disorders)の短期間治療処理後(post-acute therapeutic treatment)に使用される。この場合、神経系の異なる細胞型は、神経変性障害、介入または暴露(exposure)の結果、変性されるか、損傷されるかあるいはこの両方がおきる。

10

## 【0023】

一般式(1)の化合物は、特に神経系細胞が、外科的介入、感染、毒素に対する暴露(exposure)、腫瘍、栄養不良または代謝障害によって損傷されているような後遺症(続発症)に用いることができる。さらに、一般式(1)の化合物は、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、薬物乱用、薬剤耽溺(アルコール、コカイン、ヘロイン、アンフェタミンまたはそれに類するもの)、ミエロパシー、および/または脊髄損傷、糖尿病性神経障害のような神経網膜(retinopathies)のジストロフィーまたは変性および末梢神経障害および/または毒素によってもたらされる末梢神経障害のような神経変性疾患の影響に使用することができる。さらにまた、一般式(1)の化合物は、組織の外科的移植および/またはアルツハイマー病または他の神経疾患の治療のためのプロテアーゼ(人工器官)および/または移植が必要とされる機能障害に関連して使用することができる。

20

## 【0024】

本発明による化合物のイン・ビトロにおける作用は、次に示すアッセイにより説明される。

## 【0025】

1.5-HT<sub>1A</sub>レセプターに対する親和性 (Dompert et al., Naunyn-Schmeiedeberg's Arch.Pharmacol.1985,328,467-470)

30

本テストでは、ラットの海馬膜において、[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPATが5-HT<sub>1A</sub>レセプターに結合するかが測定される。本発明による化合物は、結合部位のために放射リガンドと競合し、それを阻止することが判明した。

## 【0026】

## 【表2】

表 B

実施例の化合物	K <sub>i</sub> (nmol/l)
1	3.15
2	1.93

40

## 【0027】

結合テストでは、IC<sub>50</sub>値が決定される。これは、テスト物質が、結合した放射リガンドの50%をどの濃度で置き換えるかを示す値である。放射リガンドの解離定数および濃度を

50

考慮し、これを用いて、阻害定数  $K_i$  を決定する。

【0028】

本発明の化合物が、たとえば脳卒中(stroke)、頭部外傷(skull-brain trauma)の治療に適していることは、次の動物モデルで示される。

【0029】

2. 不可逆的巣状脳虚血(permanent focal cerebral ischemia)

動物モデル：不可逆的巣状脳虚血(“中大脳動脈閉塞症” MCA-O)。ねずみの中大脳動脈閉塞症(MCA occlusion)は、脳卒中の動物モデルとして広く受け入れられている(Literature: Bederson et al., Stroke, 1986, 17, 472-476)

【0030】

不可逆的巣状脳虚血を惹起するには、ラットの左の中大脳動脈を電気凝固法により閉塞させる。中大脳動脈によって供給された皮質(皮質下)において得られた梗塞の結果として生じる体積(容量)は、脳卒中によって引き起こされたニューロンの損傷の程度の測定に使用される。

【0031】

物質の適用：閉塞後、テスト物質を4時間にわたる連続静脈点滴(continuous i.v. infusion)して、手術後速やかに開始された。評価のために、手術後7日に動物は犠牲にされた。

【0032】

本発明においてはまた、不活性な毒性のない薬学的に適切な補助剤(auxiliary/auxiliaries)、担体(carrier/carriers)に加え、一般式(I)のひとつまたはそれ以上の化合物を含むか、または式(I)のひとつまたはそれ以上の活性のある化合物からなる医薬製剤およびこれらの製剤を製造する方法を含む。

【0033】

これらの製剤において、式(I)の活性化合物は、全体の0.1から99.5%(重量%)、好ましくは0.5から95%(重量%)である。

【0034】

医薬製剤は、式(I)の活性化合物に加えて、他の薬学的な活性のある化合物をも含んでもよい。

【0035】

上記に述べられた医薬製剤は、公知の方法、たとえば、補助剤、担体を用いて慣習上の方法で製造することができる。

【0036】

一般的には、式(I)の活性成分は、24時間、体重あたり総量約0.01から約100 mg/kg、好ましくは総量約1 mg/kgから50 mg/kgを投与し、適切な場合は、個々の投与を複数回投与する形態で投与し、所望の結果を得ることが有利であることが判明した。

【0037】

しかしながら、適切な場合は、治療患者の性質、体重、薬剤に対する個人の応答、疾患の性質、重症度、製剤および適用の性質、および投与がなされる時間、間隔によって上記の量から誘導することが有利である。

【実施例】

【0038】

#### 実施例 1

(R) - ( - ) - 2 - ( 4 - { [ ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル ) メチル ] - アミノ } プチル ) - 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 ( 2 H ) - オン 1 , 1 - ジオキサイド(dioxide) 塩酸塩

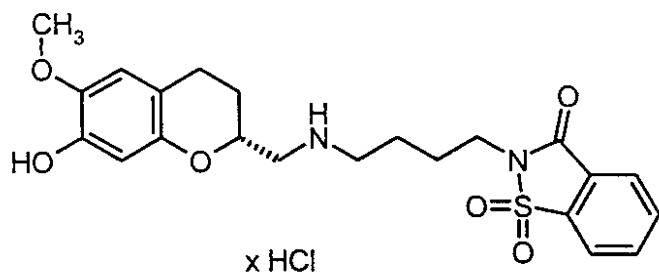
【化6】

10

20

30

40



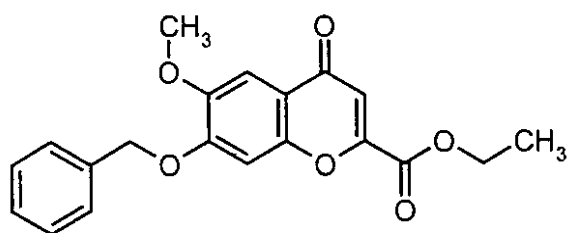
【0039】

10

ステップ a) :

エチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレート

【化7】



20

【0040】

エタノール 30 ml 中でのナトリウム 0.5 g から調整されるナトリウムエトキシド溶液 1.1 ml に、2 ml のエタノール中の 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - (フェニルメトキシ) - フェニル ] エタノン [ Beutler et al., J. Med.Chem. 41, 2333(1998) ] 0.37 mmol と 酢酸ジエチル (diethyl oxalate) 1.38 mmol の混合物を室温で 5 分間にわたって加える。3 時間の加熱還流後、濃塩酸 0.55 ml を加え、さらに 3 時間加熱還流を継続する。混合物を、エタノールで希釈し、ついで固形物は、分離し、捨てる。濾液を、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで取り出し、水ついで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。混合物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (flash chromatography) (シリカゲル, 移動相; シクロヘキサン / 酢酸エチル, グラジエント; 10 : 1 から 1 : 1) により精製する。これによりエチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレートが、無色固形物として、収率 58% で得られる。

30

融点 168

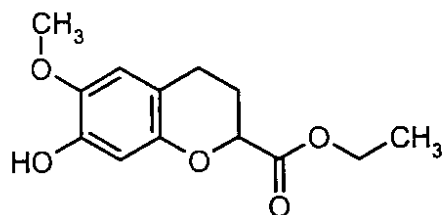
【0041】

ステップ b) :

エチル 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート

【化8】

40



【0042】

酢酸エチル 60 ml と 氷酢酸 30 ml 中のエチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレート 7.5 mmol の溶液を 3 パー

50

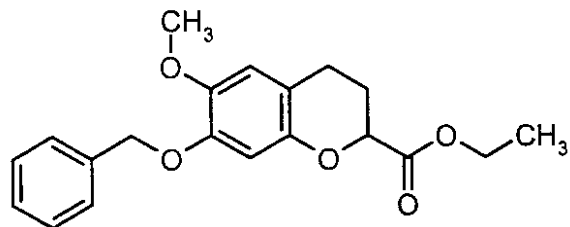
ル(bar)、50 でパラジウム - 炭素(Pd/C) 10%の存在下で水素添加する。4日後、水素添加を終了し、酢酸エチルでその混合物を希釈する。混合物を珪藻土でろ過し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルで取り出し、ついで有機層を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮すると、エチル 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレートが無色油状物として、94%の収率で得られる。この油状物はさらにすぐに反応に付される。

【0043】

ステップc) :

エチル 7 - (ベンジルオキシ) - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート

【化9】



10

【0044】

アルゴンの雰囲気下、パラフィン油中の水素化ナトリウム60%濃度(strength)懸濁液8.9mmolを、23mlのジメチルホルムアミド中で、エチル 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート1.86gに一度に少しずつ添加する。混合物を60分、室温で攪拌し、ついで8.1mlのベンジルプロマイドを加えた。反応混合物は、5時間室温で攪拌される。水性処理(aqueous work-up)(水で三回、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄)のため、混合物を酢酸エチルで希釈する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。シクロヘキサンで二回再結晶すると、純粋なエチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレートが得られ、目的物を含むフラクションは、プリパラティブ(preparative)HPLCによる精製(カラム; Chromsil, 移動相; アセトニトリル/水)において再結晶の母液から得られる。

20

全収率: 理論上の72%

30

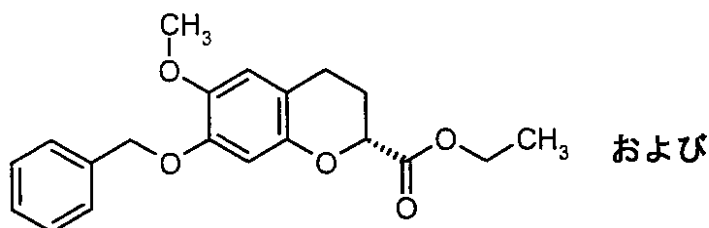
融点、100

【0045】

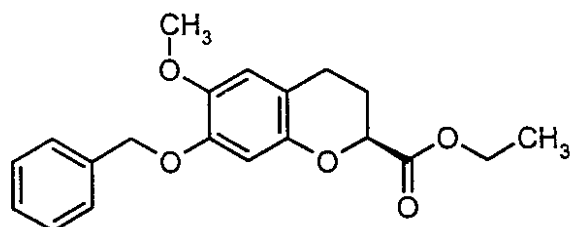
ステップd)

(+) - および (-) - エチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート

【化10】



40



50

## 【0046】

キラル相のラセミ体、エチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート を プリパラティブ HPLC で 分離すると、無色固体である (S) - (-) - エナンチオマー [融点、95、 $D^{20} = -12.2^\circ$  (c=0.6、ジクロロメタン)] および (R) - (+) - エナンチオマー [融点、94、 $D^{20} = +11.5^\circ$  (c=0.5、ジクロロメタン)] を得る。

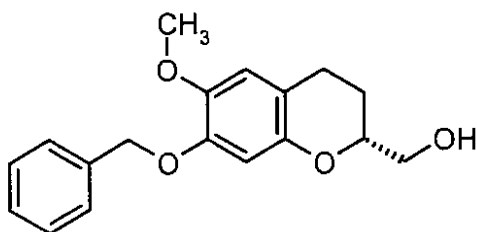
## 【0047】

ステップ e)

(R) - (-) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メタノール

10

## 【化11】



## 【0048】

(R) - (+) - エチル 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 2 - クロマンカルボキシレート 2.6 mmol を 9 ml のトルエンに溶解し、ついでアルゴンの雰囲気下、室温でトルエン 18 ml 中のソディウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムジヒドライド (sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum dihydride) 6.5 mmol の溶液に滴下する。室温で2時間後、混合物を酢酸エチルで希釈する。混合物は、水で2回、洗浄する。溶解しない粒子は、ろ過して除く。ついで濾液を水で再び洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウムで洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で、蒸発させると、固化している油状物が得られるが、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、移動相; シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) で精製する。これにより、(R) - (-) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メタノールを、収率 89% で得る。

20

30

融点、109 - 112

$D^{20} = -7.1^\circ$  (c=0.5、ジクロロメタン)

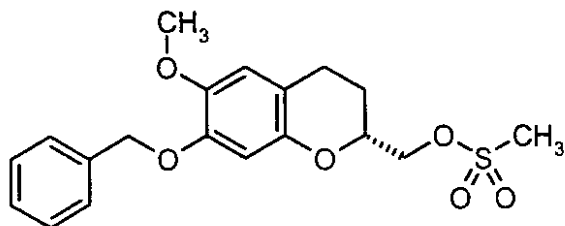
光学純度 (optical purity) > 99.5% (キラル OD - H カラムによる HPLC)

## 【0049】

ステップ f) :

(R) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 2 - イル] メチルメタンサルホネート

## 【化12】



40

## 【0050】

メタンサルホニルクロライド 245 mg を、ピリジン 0.35 ml およびジクロロメタン 5 ml 中の (R) - (-) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒ

50

ドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メタノール 1.8 mmol 溶液に滴下する。混合物を一晩攪拌し、ついでジクロロメタンで希釈する。水性処理(水および塩化ナトリウム溶液での洗浄)、乾燥、および濃縮により、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、移動相; トルエン/酢酸エチル グラジエント; 10:1 から 1:1)で精製する。蒸発後得られる目的物のフラクションは、ジクロロメタン/シクロヘキサンで再結晶される。これにより、(R) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチルメタンサルホネートを 93% の収率で得る。

融点, 147

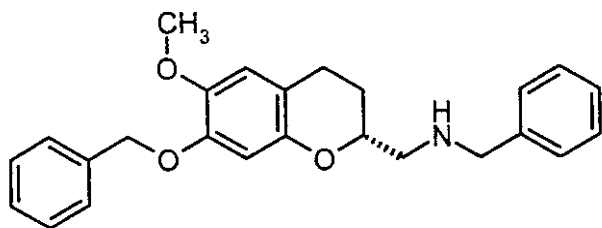
【0051】

10

ステップ g) :

(R) - (-) - [N - ベンジル - N - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] - メチル} アミン

【化13】



20

【0052】

(R) - [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチルメタンサルホネート 1.4 mmol, 沃化ナトリウム 15 mg およびベンジルアミン 1.6 ml を、14 日間室温で放置する。ついで、混合物 100 で 5 時間加熱する。冷却後、反応混合物をトルエンで希釈し、沈殿する固体をろ過して取り除く。濾液から最終的には 100、約 1 ミリバールの減圧下で揮発性成分を取り除く。

残渣および酢酸エチルの溶液は水性処理(水および塩化ナトリウム溶液での洗浄)に付し、乾燥する。濃縮後得られる残渣は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、移動相; トルエン/酢酸エチル グラジエント; 2:1 から 1:1)で精製される。蒸発目的物フラクション(evaporated product fraction)をシクロヘキサンで処理し、得られた固体をシクロヘキサンで再結晶する。ペンタンで洗浄すると、(R) - (-) - [N - ベンジル - N - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] - メチル} アミンが無色の結晶として 83% の収率で得られる。

30

融点、94

$D_{20}^{20} = -76.5^\circ$  (c = 0.5、メタノール)

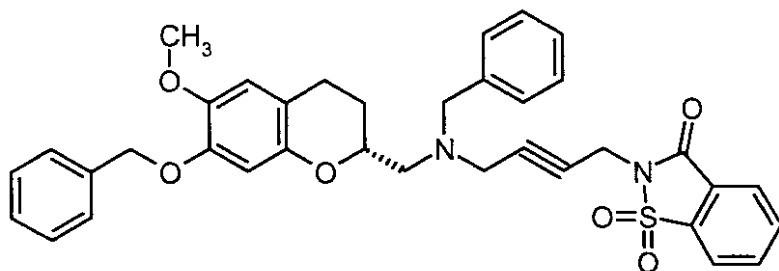
【0053】

ステップ h) :

(R) - (-) - [2 - [4 - (ベンジル{ [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] - メチル} アミノ) - 2 - ブチニル] - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 (2H) - オン 1, 1 - ジオキサイド

40

【化14】



## 【0054】

室温でアルゴン雰囲気下、パラホルムアルデヒド 42 mg、酢酸第二銅 14 mg および 2-(2-プロピニル)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキサイド(サッカリンのナトリウム塩およびプロパギルブロマイド(propargyl bromide)から得られる) 308 mg をジオキサン 3 ml 中の (R)-( )-[N-ベンジル-N-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-メチル}アミン] 1.1 mmol 溶液に連続的に加え、ついでその混合物を 80 で 90 分加熱する。酢酸エチルで希釈後、混合物は、水性処理(aqueous work-up)(水および塩化ナトリウム溶液での洗浄)に付される。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1)により、粗生成物を得、さらに再度クロマトグラフィー(シリカゲル、移動相はジクロロエタンついでシクロヘキサン/酢酸エチル 1:2)。このようにして、(R)-( )-[2-[4-ベンジル{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-メチル}アミノ)-2-ブチニル]-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキサイドが、90%の収率で、油状物質として得られる。

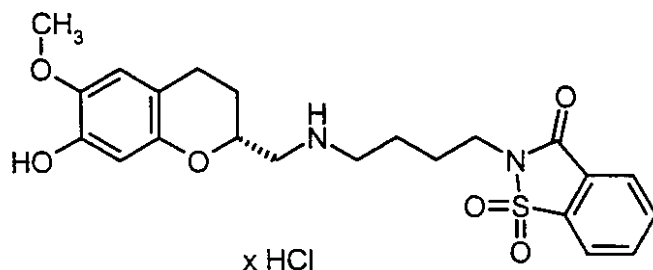
$$D^{20} = -35.2^\circ (c=0.5, \text{メタノール})$$

## 【0055】

ステップ i):

(R)-( )-2-(4-{[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)メチル]アミノ}ブチル)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキサイド 塩酸塩

## 【化15】



## 【0056】

(R)-( )-[2-[4-ベンジル{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-メチル}アミノ)-2-ブチニル]-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキサイド 0.88 mmol、メタノール 7 ml 中の 10% パラジウム-炭素 0.1 g および濃塩酸 2 ml の混合物を、外部から冷却することなく大気圧で水素添加する。2時間後、同量の触媒を加え、水素添加をさらに4時間継続する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、珪藻土でろ過する。濾液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。蒸発後得られる油状物は、少量の熱ジクロロメタン中で取り出され、これにシクロヘキサンを加える。

減圧下で、ジクロロメタンを蒸留により取り除くと、結晶になる。結果として生じる沈殿をろ過して除き、シクロヘキサンで洗浄し、ついで減圧下で、乾燥する。これにより、(R) - (-) - 2 - [4 - { [(7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル)メチル]アミノ}ブチル] - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1, 1 - ジオキサイド 塩酸塩が、64%の収率で得られる。

融点、 195 - 198

$D^{20}_D = -65.7^\circ$  (c=0.5、メタノール)

MS (ESI pos) m/z = 447 [M + H]<sup>+</sup>

MS (ESI pos) : m/z = 447 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (200 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : = 1.5 - 2.2 (m, 6 H), 2.6 - 3.2 (m, 6 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 4.2 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 7.9 - 8.15 (m, 3 H), 8.3 (m, 1 H), 8.6 - 9.0 (broad, 2 H)。

10

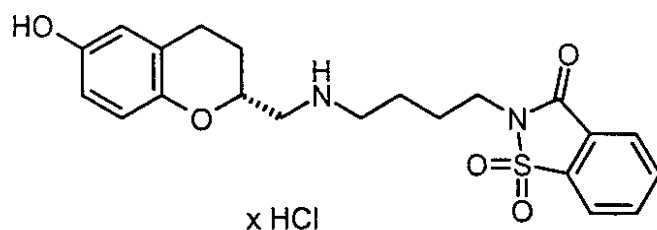
【0057】

### 実施例 2

2 - [4 - ( { [(2 R) - 6 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル}アミノ)ブチル] - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1, 1 - ジオキサイド 塩酸塩

【化16】

20



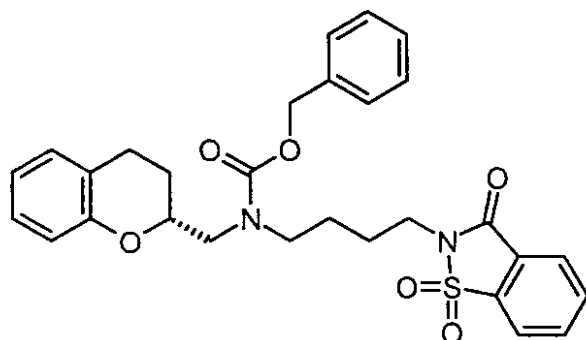
【0058】

ステップ a) :

ベンジル (2 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イルメチル [4 - (1, 1 - ジオキソド(dioxido) - 3 - オキソ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 2 (3 H) - イル)ブチル]カルバメート

30

【化17】



40

【0059】

水 40 ml と炭酸水素ナトリウム 2.5 g (30 mmol) をジエチルエーテル 40 ml 中の (-) - (R) - 2 - [4 - [ [(3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - クロメン - 2 - イル)メチル]アミノ]ブチル] - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1, 1 - ジオキサイド 塩酸塩 (欧州特許 352613 B1) 1.2 g (5 mmol) の懸

50

濁液に添加する。混合物は、0 で冷却される。多くても5 の内部温度で、ジエチルエーテル5 ml中のベンジルオキシカルボニルクロライド1.0 g (6 mmol)の溶液を滴下する。室温で2時間攪拌後、有機層(organic phase)を分離し、ついで、水層(aqueous phase)は、ジエチルエーテルで抽出する。ひとつにまとめられた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル、移動相;トルエン/酢酸エチル、グラジエント;1:0から5:1)に付すと、ベンジル(2R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イルメチル[4-(1,1-ジオキサイド-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル)ブチル]カルバメート2.6 g(理論上の90%)を油状物として得る。この油状物はさらに精製することなく、そのまま反応に供せられる。

10

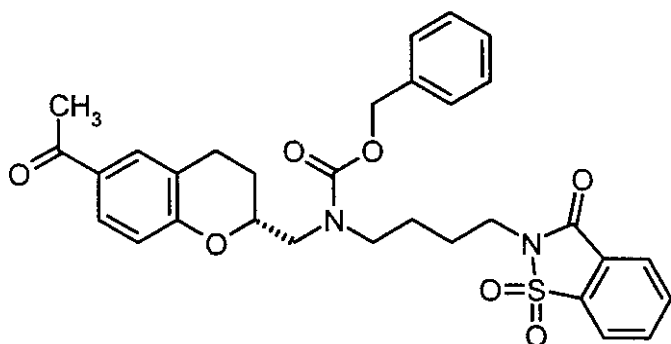
$R_f$  (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル3:1) = 0.70

【0060】

ステップb):

ベンジル [(2R)-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル[4-(1,1-ジオキソ-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル)ブチル]カルバメート

【化18】



20

【0061】

無水塩化アルミニウム12.7 g (95 mmol)を、1,2-ジクロロメタン10 mlに懸濁させる。0 で、最初は塩化アセチル(アセチルクロライド)5.9 ml (82 mmol)を加える。0 で、1,2-ジクロロエタン100 ml中のベンジル(2R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イルメチル[4-(1,1-ジオキソ-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル)ブチル]カルバメート3.4 g (63 mmol)の溶液をこの混合物にゆっくり滴下する。反応は、室温で一晩攪拌することによっておこなわれる。混合物を氷水に注ぎ、次いで有機層を分離し、水層は、繰り返しジクロロメタンで抽出される。ひとつにまとめられた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。その結果得られた粗生成物は、クロマトグラフィー(シリカゲル、移動相;トルエン/酢酸エチル3:1)。これにより、ベンジル[(2R)-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル[4-(1,1-ジオキソ-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル)ブチル]カルバメート9.6 g(理論上の26.5%)を得る。

30

40

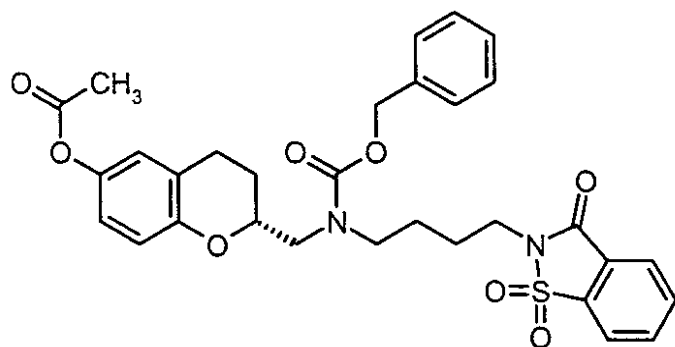
$R_f$  (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル3:1) = 0.32

【0062】

ステップc):

(2R)-2-( {[ (ベンジルオキシ)カルボニル] [4-(1,1-ジオキソ-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル)-ブチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル アセテート

【化19】



10

## 【0063】

0 で、光を遮断して、*m*-クロロパーオキシ安息香酸(*m*-chloroperoxybenzoic acid) 2.2 g (13 mmol) を、ジクロロメタン 30 ml 中のベンジル [(2*R*)-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル]メチル [4-(1,1-ジオキサイド-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3*H*)-イル)ブチル]カルバメート 2.9 g (5 mmol) に加える。次いで、この温度で、トリフルオロ酢酸 570 mg (5 mmol) をゆっくり滴下する。混合物を一晩室温で攪拌し、ついでジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムを添加する。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル、移動相; トルエン/酢酸エチル、グラジエント; 1:0 から 3:1) に付すと、(2*R*)-2-( {[ (ベンジルオキシ)カルボニル] [4-(1,1-ジオキサイド-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3*H*)-イル)-ブチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-6-イル アセテートを 2.8 g (理論上の 94%) を油状物として得る。

20

$R_f$  (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル 3:1) = 0.44

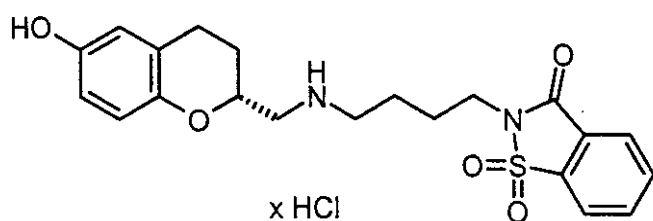
## 【0064】

ステップ d) :

2-[4-( {[ (2*R*)-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)ブチル]-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2*H*)-オン 1,1-ジオキサイド 塩酸塩

30

## 【化20】



40

## 【0065】

10%パラジウム-炭素 2 g を氷酢酸 200 ml 中の (2*R*)-2-( {[ (ベンジルオキシ)カルボニル] [4-(1,1-ジオキサイド(dioxido)-3-オキソ-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3*H*)-イル)-ブチル]アミノ}メチル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-6-イル アセテート 11.2 g (19 mmol) および濃塩酸 67 ml に加える。混合物は、3 パール、室温で 4 時間水素添加される。触媒を、ろ過して除き、ついで 25% 濃度のアンモニア水 5 ml が加えられ、混合物を濃縮する。残渣はクロマトグラフィー(シリカゲル、移動相; ジクロロメタン/エタノール、グラジエント; 1:0 から 5:1) により、精製される。その結果得られる目的物質を含んでいるフラクション(product fraction)は、濃縮により、溶媒を含まないものとなり、エタノールで取り出される。エタノール中で塩化水素ガスの溶液の 4 規定(4*N*) 溶液 10 ml を注意深く

50

添加する。氷で冷却した後、得られた固体を吸引ろ過し、取り除き、550 ml の熱エタノールに溶解し、活性炭で処理する。ろ過後、混合物を約100 ml まで濃縮する。沈殿した結晶を吸引ろ過し、減圧下で乾燥する。これにより、2-[4({[(2R-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}アミノ)プチル]-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキサイド 塩酸塩が、無色の結晶として3.15 g (理論上の37%) 得られる。

融点、220 から 222

MS (FAB) :  $m/z = 417 [M + H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 1.5 - 2.1$  (m, 6H), 2.6 - 3.2 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.45 - 6.65 (m, 3H), 7.9 - 8.15 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.6 - 9.0 (broad, 2H)。

元素分析 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$

C : 計算値 55.7、実測値 56.0

H : 計算値 5.6、実測値 5.7

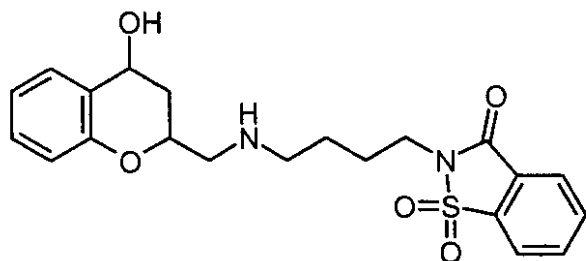
N : 計算値 6.2、実測値 6.2

S : 計算値 7.1、実測値 7.1

【0066】

実施例 3

【化 2 1】

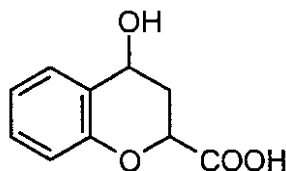


【0067】

ステップ a) :

4-ヒドロキシクロマン-2-カルボン酸 (4-Hydroxychroman-2-carboxylic acid)

【化 2 2】



【0068】

クロマン-2-カルボン酸 1 g (5.2 mmol) を 25 ml の 1,4-ジオキサンおよび 5 ml のエタノール (dry ethanol) に溶解する。水素化ホウ素ナトリウム (sodium borohydride) 1 g を加え、ついで混合物を 1 時間還流下で加熱する。混合物は、室温で冷却され、1 ml の 1 M 塩酸ついで 4.5 ml の 6 M 塩酸で固化される。有機層を分離し、水層を、20 ml のジエチルエーテルでそれぞれ 2 回抽出される。有機層は、ひとつにまとめ、乾燥するまで蒸発させる。残渣をジクロロメタン中で 1.5% の酢酸および 5% のメタノール (v/v) からなる溶媒混合物に溶解し、次いで、目的物を次の条件で、クロマトグラフィで単離する : カラム ; Lobar (登録商標)、LiChropre (登録商標) Si 60、サイズ B (size B) ; カラム温度、室温 ; 移動相、ジクロロメタン中の 1.5% 酢酸および 5% メタノール (v/v) 流速 (flow rate) ; 15 ml/min, UV 検出 ; 230 nm。目

的物を含んでいるフラクションは、混合してひとつにまとめ、蒸発乾固させる。

収率：420 mg (理論上の37%)

GC/MS (メチル化後) :  $m/z = 208 [M]^+$  (メチルエステル)

GC/MS (シリル化後) :  $m/z = 338 [M]^+$  (ピストリメチルシリル誘導体)

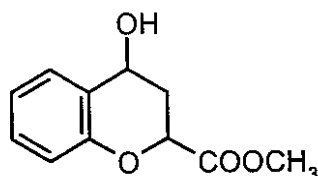
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_2\text{HOD}$ で = 3.30 に調製) : =  
2.16 (H-3a, 1H, ddd); 2.48 (H-3e, 1H, ddd); 4.79  
(H-2a, 1H, dd); 4.88 (H-4a, 1H, dd); 6.86 (H-8, 1  
H, d); 6.92 (H-6, 1H, dt); 7.16 (H-7, 1H, dt); 7.3  
7 (H-5, 1H, d)。

【0069】

ステップ b) :

メチル 4 - ヒドロキシクロマン - 2 - カルボキシレート

【化23】



10

20

【0070】

4 - ヒドロキシクロマン - 2 - カルボン酸 250 mg を、4.5 ml のジエチルエーテルに懸濁し、4.5 ml のジエチルエーテル中のジアゾメタン約 4.5 mmol からなる溶液を加え、混合物を室温で30分攪拌する。その混合物を、蒸発乾燥させると、油状の残留物として目的物を得る。

収率：268 mg (定量的)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_2\text{HOD}$ で = 3.30 に調製) : =  
2.26 (H-3a, 1H, ddd); 2.66 (H-3e, 1H, ddd); 3.67  
(メトキシ, 3H, s); 4.79 (H-2a, 1H, dd); 4.92 (H-4a, 1  
H, dd); 6.9 (H-8 / H-6, 2H, m); 7.2 (H-7 / H-5, 2H, m  
)。

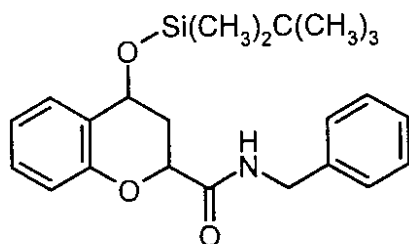
30

【0071】

ステップ c) :

N - ベンジル - 4 - (tert - ブチルジメチルシリニルオキシ) クロマン - 2 - カルボキサミド

【化24】



40

【0072】

方法 1

55 mg (0.24 mmol) のメチル 4 - ヒドロキシクロマン - 2 - カルボキシレートを、0.25 ml のエチレングリコール ジメチルエーテルに溶解する。0.15 ml (1.37 mmol) のベンジルアミンおよび 5 mg (0.04 mmol) の沃化リチウムを加え、次いでその混合物を 60 で3時間攪拌する。目的物は、1 ml の 0.1 M 塩

50

酸を用いると沈殿し、ついで、その固体をろ過して除き、水で洗浄し、デシケーターの中でブルーゲル(blue gel)で乾燥する。

このようにして得られるN-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシアミン80mg(0.28mmol)を2mlのジクロロメタンに溶解し、150 $\mu$ l(1.29mmol)の2,6-ルチジンを加える。ついで150 $\mu$ l(0.65mmol)のtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを加え、室温で8時間攪拌する。反応は、0.53mlの10%濃度塩化アンモニウム溶液の添加によって終了し、その後ジクロロメタンを加える。目的物を含んでいる有機層を0.73mlの0.1M塩酸でそれぞれ7回洗浄し、ついで0.29mlの飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次に蒸発乾固する。粗生成物はHPLCにより精製される(下記参照)。

10

【0073】

#### 方法2

メチル4-ヒドロシクロマン-2-カルボキシレート268mg(1.2mmol)を2.5mlのジクロロメタンに溶解する。0.6ml(5.15mmol)の2,6-ルチジンおよび0.6ml(2.61mmol)のtert-ブチルジメチルシリルメタンスルホネートを加え、ついでその溶液を室温で6時間攪拌する。反応は、2mlの10%濃度塩化アンモニウム溶液の添加によって終了する。目的物を含んでいる有機層を3mlの0.1M塩酸で7回それぞれ洗浄し、ついで1mlの飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次に蒸発乾固する。

このようにして得られるメチル4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)クロマン-2-カルボキシレート430mg(1.33mmol)を、1.25mlのエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、0.765ml(7mmol)のジメチルアミンを加える。沃化リチウム25.5mg(0.19mmol)を加え、ついで反応混合物を70 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌する。5mlの0.1M塩酸を添加することにより、目的物が沈殿する。上澄み液を静かに流し、残渣を2mlの水で洗浄する。次に、残渣を1mlのジクロロメタンの溶解し、目的物を含んでいる有機層を蒸発乾固する。

20

方法1と方法2で得られた粗生成物はひとつに集められ、次の条件でプリパラティブHPLCクロマトグラフィーにより精製される。

カラム; Nucleosil(登録商標)100C-18、125 $\times$ 16mm(粒子サイズ7 $\mu$ m)

30

カラム温度; 室温

移動相; 75%アセトニトリル/25%水(v/v)

流速(flow rate); 6ml/min

UV検出; 230nm

目的物を含んでいるフラクションは、混合してひとつにまとめ、蒸発乾固させる。収率: 265mg(理論上の46%)

$^1$ H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>2</sub>HODで $\delta$ =3.30に調製):  $\delta$ =0.20/0.23(ジメチルシリル, 3H, s/3H, s); 0.96(t-ブチル, 9H, s); 1.97(H-3a, 1H, m); 2.54(H-3e, 1H, ddd); 4.41/4.50(CH<sub>2</sub>-フェニル, 2H, AB); 4.72(H-2a, 1H, ddd); 5.09(H-4a, 1H, dd); 6.91(H-8, 1H, d); 6.94(H-6, 1H, t); 7.15(H-7, 1H, t); 7.20-7.35(H-5及びフェニル, 6H, m)。

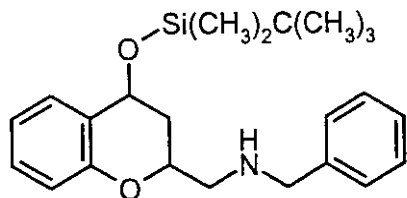
40

【0074】

ステップd):

ベンジル-「4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-クロマン-2-イル」アミン

【化25】



## 【0075】

トルエン 2 ml 中の N - ベンジル - 4 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) - クロマン - 2 - カルボキサミド 265 mg ( 0.66 mmol ) 溶液を氷浴 ( ice bath ) のもとに冷却する。ついで、2 ml のソディウム ビス - ( 2 - メトキシエトキシ ) アルミナジハイドライド ( sodium bis - ( 2 - methoxyethoxy ) aluminum dihydride ) ( 70 % 濃度トルエン溶液 ) が添加される。反応混合物を、60 で 2 時間そして室温で一晩攪拌する。次に、10 ml の水溶性 1 M 水酸化ナトリウム溶液を、一度に少しずつ加える。混合物を、20 ml のジクロロメタンで抽出し、さらに再び 10 ml のジクロロメタンで抽出する。ひとつにまとめられた有機層を 10 ml の水で抽出し、蒸発乾固する。目的物は、油状の残留物として得られる。

収率：226 mg ( 理論上の 89 % )

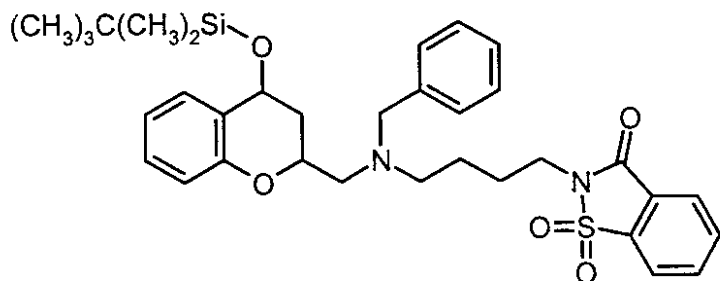
<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD , CD<sub>2</sub>HOD で = 3.30 に調製 ) : = 20  
 0.17 / 0.21 ( ジメチルシリル , 3 H , s / 3 H , s ) ; 0.96 ( t - ブチル , 9 H , s ) ; 1.75 ( H - 3 a , 1 H , m ) ; 2.18 ( H - 3 e , 1 H , ddd ) ; 2.77 ( H - 9 , 1 H , dd ) ; 2.90 ( H - 9' , 1 H , dd ) ; 3.84 ( CH<sub>2</sub> - フェニル , 2 H , s ) ; 4.30 ( H - 2 a , 1 H , m ) ; 5.01 ( H - 4 a , 1 H , dd ) ; 6.76 ( H - 8 , 1 H , d ) ; 6.86 ( H - 6 , 1 H , t ) ; 7.10 ( H - 7 , 1 H , t ) ; 7.20 - 7.45 ( H - 5 及びフェニル , 6 H , m ) 。

## 【0076】

ステップ e ) :

2 - ( 4 - { ベンジル - [ 4 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) クロマン - 2 - イルメチル ] アミノ } ブチル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - オン 30

## 【化26】



40

## 【0077】

2 - ( 4 - プロモブチル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - オン 380 mg ( 1.19 mmol ) および N - エチルジイソプロピルアミン 263 μl ( 1.5 mmol ) を乾燥 N - メチルピロリジノン 1.25 ml 中のベンジル - [ 4 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) クロマン - 2 - イルメチル ] アミン 224 mg ( 0.58 mmol ) からなる溶液に加える。反応混合物は、120 で 3 時間攪拌される。室温で冷却後、2 ml の水を加えると、濃色の粘性のある目的物が得られる。上澄み液を静かに流し、残渣を 1.5 ml の水でそれぞれ 2 回洗浄する。次 50

に、目的物を 3 ml のジクロロメタンに溶解し、残留水を乾燥して除き、溶液を蒸発乾固する。粗生成物は HPLC クロマトグラフィーにより、次の条件で精製される：カラム；Nucleosil（登録商標）100C-18、125 × 16 mm（粒子サイズ 7 μm）、カラム温度；室温、移動相；85%アセトニトリル/15%水(v/v)、流速(flow rate)；6 ml/min、UV検出：230 nm。

目的物を含んでいるフラクションは、混合してひとつにまとめ、蒸発乾固させる。残渣を 2.5 ml のエタノールおよび 6 ml のアセトンに溶解し、再び蒸発乾固する。目的物は、デシケーター内でブルーゲルで乾燥する。

収率：121 mg（理論上の 33%）

MS (EI) : m/z = 621 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CH<sub>2</sub>HOD で = 3.30 に調製) : = 0.11 / 0.16 (ジメチルシリル, 3H, s / 3H, s) ; 0.92 (t-ブチル, 9H, s) ; 1.51 (H-3a, 1H, m) ; 1.63 (H-11, 2H, m) ; 1.88 (H-12, 2H, m) ; 2.26 (H-3e, 1H, ddd) ; 2.6 (H-9 及び H-10 / H-10', 3H, m) ; 2.76 (H-9', 1H, dd) ; 3.58 / 3.73 (CH<sub>2</sub>-フェニル, 2H, AB) ; 3.74 (H-13, 2H, t) ; 4.17 (H-2a, 1H, m) ; 4.91 (H-4a, 1H, dd) ; 6.67 (H-8, 1H, d) ; 6.82 (H-6, 1H, t) ; 7.04 (H-7, 1H, t) ; 7.15 - 7.40 (H-5 及びフェニル, 6H, m) ; 7.90 (H-16, 1H, dt) ; 7.95 (H-15, 1H, dt) ; 8.03 (H-14 / H-17, 2H, d)。

10

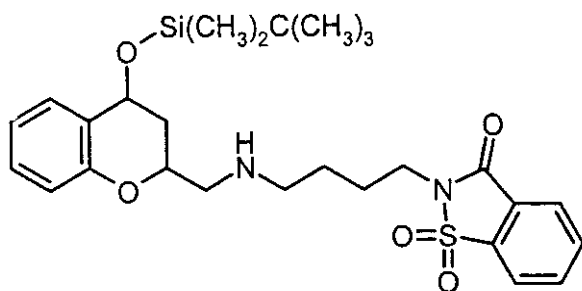
20

【0078】

ステップ f) :

2 - (4 - { [4 - tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)クロマン - 2 - イルメチル] アミノ } ブチル) - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - オン

【化 27】



30

【0079】

2 - (4 - { ベンジル - [4 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)クロマン - 2 - イルメチル]アミノ } ブチル) - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - オン 120 mg (0.19 mmol) を、2 ml のエタノールおよび 1 ml の酢酸に溶解し、ついでパールマン (pearlman) 触媒 (20% 水酸化パラジウム、活性炭) 100 mg を加える。室温で水素を 4 時間導入する。その後、母液を濃縮して乾燥する。粗生成物は、さらに精製することなく直接反応に供せられる。

40

収率：107 mg

MS (EI) : m/z = 531 [M + H]<sup>+</sup>

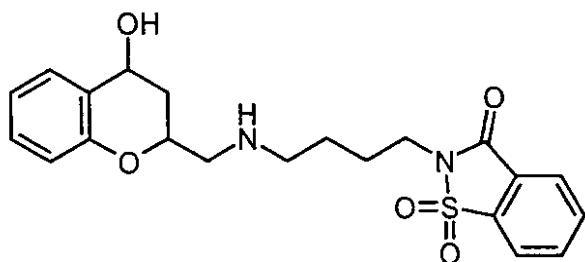
【0080】

ステップ g) :

2 - { 4 - [4 - ヒドロキシクロマン - 2 - イルメチル)アミノ]ブチル } - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - オン

【化 28】

50



## 【0081】

10

2 - ( 4 - { [ 4 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) クロマン - 2 - イルメチル ] アミノ } ブチル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1<sup>6</sup> - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - オン 81 mg を、4 ml の 1 M 塩酸および 4 ml のメタノールに溶解する。溶液は、一晚攪拌される。炭酸水素ナトリウムを用いて、PH を 8 に調整し、ついで混合物を、三回にわたりそれぞれジクロロメタンで抽出する。ひとつにまとめられた有機層は、予備実験で得られた 16 mg の目的物の溶液とひとつにされ、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固する。

収率：74 mg

<sup>1</sup>H - NMR ( 500 MHz , CD<sub>3</sub>OD , CD<sub>2</sub>HOD で = 3.30 に調製 ) ; = 1.68 ( H - 11 , 2H , m ) ; 1.74 ( H - 3a , 1H , ddd ) ; 1.89 ( H - 12 , 2H , m ) ; 2.24 ( H - 3e , 1H , ddd ) ; 2.85 ( H - 9 , 1H , dd ) ; 2.75 ( H - 10 / H - 10' , 3H , t ) ; 2.93 ( H - 9' , 1H , dd ) ; 3.81 ( H - 13 , 2H , t ) ; 4.29 ( H - 2a , 1H , m ) ; 4.87 \* ( H - 4a , 1H , dd ) ; 6.77 ( H - 8 , 1H , d ) ; 6.88 ( H - 6 , 1H , t ) ; 7.10 ( H - 7 , 1H , t ) ; 7.41 ( H - 5 , 1H , dd ) ; 7.93 ( H - 16 , 1H , dt ) ; 7.98 ( H - 15 , 1H , dt ) ; 8.05 ( H - 14 , 1H , m ) ; 8.07 ( H - 17 , 1H , m ) 。 \*この値は50 で測定された。

20

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/029250 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>2</sup>: C07D 417/12, A61K 31/425, A61P 25/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10447 (81) Bestimmungsstaaten (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, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. September 2002 (18.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 48 425.9 1. Oktober 2001 (01.10.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI, PT, SE, SK, TR); OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

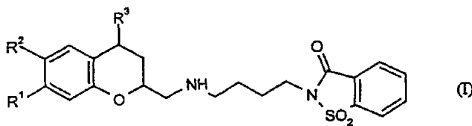


(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHERLING, Dietrich [DE/DE]; Erasmsstr. 18, 79098 Freiburg (DE). KARL, Wolfgang [DE/DE]; Gartenstr. 44, 51519 Odenthal (DE). SEIDEL, Dietrich [DE/DE]; Sterntalerweg 39, 42111 Wuppertal (DE). WEINZ, Corinna [DE/DE]; Mozartstr. 60, 42115 Wuppertal (DE). SCHÖHE-LOOP, Rudolf [DE/DE]; Armstr. 10 a, 42327 Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Str. 8, 51491 Overath (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17: hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. [Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUTED AMINOMETHYL CHROMANES FOR TREATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(54) Bezeichnung: BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUIERTE AMINOMETHYLCHROMANE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS



WO 03/029250 A1

(57) Abstract: The invention relates to chromanes of formula (I), to a method for the production thereof and to their use in medicaments, particularly as agents for fighting diseases of the central nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Chromane der Formel (I) Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Mittel zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (I).

**WO 03/029250 A1** 

ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

BENZISOTHIAZOLYL-SUBSTITUIERTE AMINOMETHYLCHROMANE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

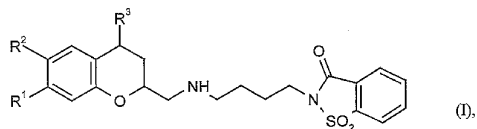
Die vorliegende Erfindung betrifft Chromane, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Mittel zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Aus der DE-A-195 43 476, der EP-A-0 352 613, der EP-A-0 749 970 und der WO 99/26621 sind Chromane mit Affinität bzw. agonistischer Wirkung am Serotonin-Rezeptor vom Subtyp 5HT<sub>1</sub> bzw. 5HT<sub>1A</sub> insbesondere zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems bekannt.

BAY x3702, (-)-2-(4-((2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl)amino)butyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxid Hydrochlorid (generischer Name: Repinotan Hydrochlorid), wird für die Indikationen Schädel-Hirn-Trauma und Schlaganfall klinisch entwickelt (De Vry et al. *Drugs Fut.* 1997, 22, 341-349).

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Metaboliten des Repinotans ebenfalls an den 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor binden.

Die Erfindung betrifft daher neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die folgende Bedeutung haben:

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 2 -

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH oder
OH	OH	OH ,

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Hydrate und/oder Solvate vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 20 Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

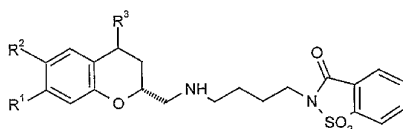
- 3 -

Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

- 5 Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.  
gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze.

- 10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche in der 2-Position des Chroman-Rests die R-Konfiguration haben.

Die R-Konfiguration in der 2-Position des Chroman-Rests kann durch die folgende Formel verdeutlicht werden:



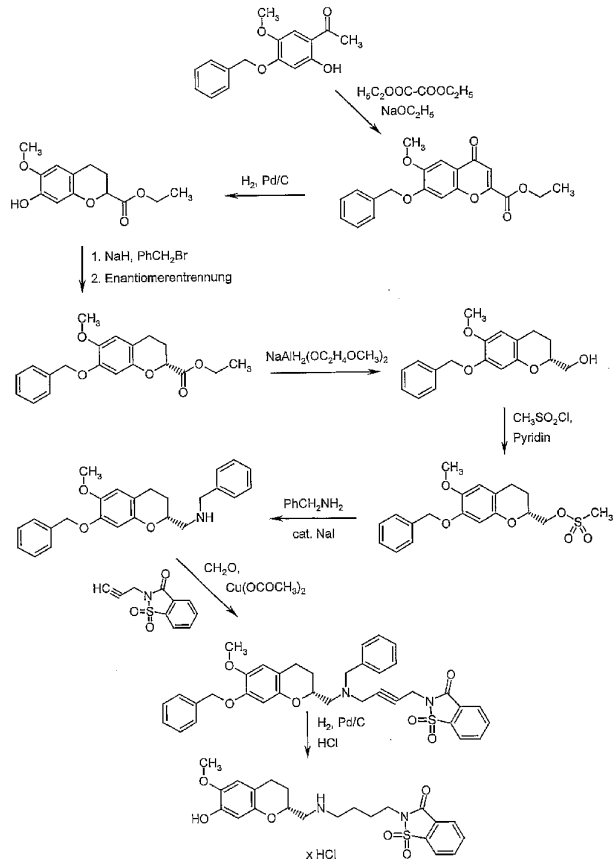
15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können wie in den folgenden Formelschemata veranschaulicht und wie in den Ausführungsbeispielen beschrieben hergestellt werden:

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

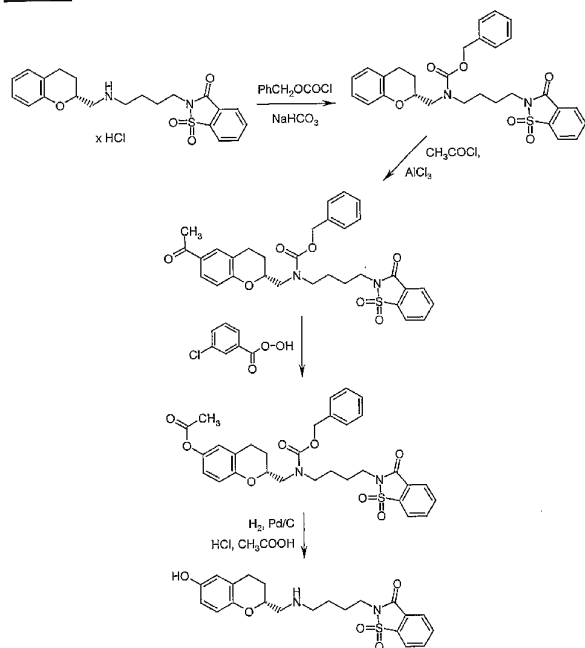
- 4 -

**Schema 1**

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 5 -

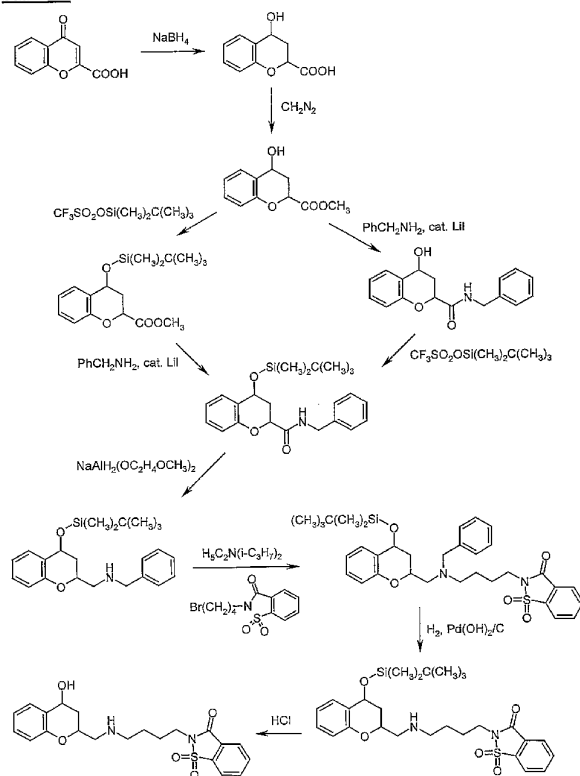
**Schema 2**

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 6 -

Schema 3



WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 7 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Stoffe haben eine besonders hohe Affinität zu cerebralen 5-Hydroxy-tryptamin-Rezeptoren vom 5-HT<sub>1A</sub>-Typ.

5 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten dar, die durch Störungen des serotoninergen Systems, insbesondere bei Involvierung von Rezeptoren vom 5-HT<sub>1A</sub>-Typ, gekennzeichnet sind. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen,  
10 zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme. Weiterhin sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

15 Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Modulierung des cardiovascularen Systems. Sie greifen auch in die Regulation der cerebralen Durchblutung ein und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

20 Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie die sich aus diesen Verbindungen ableitenden pharmazeutische Zusammensetzungen, wie für andere 5HT<sub>1A</sub>-Liganden in der WO 99/26621 gezeigt, zur post-akuten therapeutischen Behandlung vielfältiger neurologischer Zustände angewendet werden, bei denen verschiedene Zelltypen des Nervensystems als Folge von neurodegenerativen  
25 Erkrankungen oder Eingriffen oder Expositionen degeneriert sind und/oder beschädigt wurden. Insbesondere können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden zur Behandlung von Folgezuständen, in denen Schädigungen von Zellen des Nervensystems durch chirurgische Eingriffe, Infektionen, Exposition gegenüber toxischen Agenzien, Tumoren, Ernährungsdefizite oder metabolische  
30 Erkrankungen aufgetreten sind. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 8 -

Formel (I) verwendet werden zur Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinsonschen Erkrankung, der Multiplen Sklerose, der Amyotrophen Lateralsklerose, der Epilepsie, Drogenmissbrauch oder Drogensucht (Alkohol, Kokain, Heroin, Amphetamin oder ähnliche), Rückenmarkserkrankungen und/oder -verletzungen, Dystrophie oder Degeneration der neuralen Retina (Retinopathien) und peripheren Neuropathien, wie der diabetischen Neuropathie und/oder der durch Toxine induzierte peripheren Neuropathien. Außerdem können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Verbindung mit chirurgischen Implantationen von Geweben und/oder Prothesen zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung oder anderer neurologischer Erkrankungen und/oder Fehlfunktionen, bei denen eine Implantation angezeigt ist, verwendet werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

15

#### 1. Affinität zum 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor

(Dompert et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, 328, 467-470).

Bei diesem Test wird die Bindung von [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren in Ratten-Hippocampus-Membranen gemessen. Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit dem Radioliganden um die Bindung konkurrieren und diese hemmen.

25 Tabelle B

Verbindung des Beispiels	K <sub>i</sub> (nmol/l)
1	3.15
2	1.93

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 9 -

Bei dem Bindungstest werden  $IC_{50}$ -Werte ermittelt, die angeben, bei welcher Konzentration an Testsubstanz 50 % der Bindung des Radioliganden verdrängt wird. Unter Berücksichtigung der Dissoziationskonstanten und der Konzentration an Radioliganden werden daraus die Inhibitionskonstanten  $K_i$  berechnet.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von beispielsweise Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

10

## 2. Permanente fokale cerebrale Ischämie

Tiermodell: permanente fokale cerebrale Ischämie ("middle cerebral artery occlusion" = MCA-O). Die MCA-Occlusion in Nagern ist ein breit akzeptiertes Tiermodell des Schlaganfalls. Literatur: Bederson et al., *Stroke*, **1986**, *17*, 472-476.

15

Um eine permanente fokale cerebrale Ischämie hervorzurufen wird in Ratten die linke Arterie cerebri media durch Elektrokoagulation okkludiert. Das resultierende Infarktvolumen in kortikalen (subcorticalen) Regionen, die von der mittleren cerebralen Arterie versorgt werden, wird als Maß für die Größe der Schlaganfall-induzierten neuronalen Schäden herangezogen.

20

Substanzapplikation: Nach der Okklusion als kontinuierliche i.v. Infusion (4 Stunden) der Testsubstanz, direkt nach der Operation beginnend. Die Tiere werden 7 Tage nach der Operation zur Auswertung getötet.

25

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 10 -

oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

5 Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

10 Neben den Wirkstoffen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

20 Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem  
25 Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

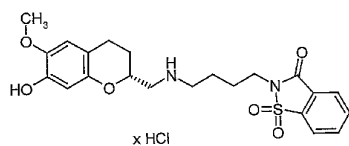
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 11 -

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

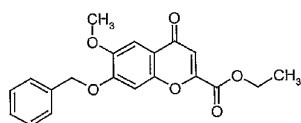
- 5 (R)-(-)-2-(4-[[[(7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl]-amino]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid



10

**Stufe a):**

Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat



15

Zu 1.1 ml einer Natriumethylat-Lösung, hergestellt aus 0.5 g Natrium in 30 ml Ethanol, wird eine Mischung von 0.37 mmol 1-[2-Hydroxy-5-methoxy-4-(phenylmethoxy)phenyl]-ethanon [Beutler et al., J. Med. Chem. 41, 2333 (1998)] und 1.38 mmol Oxalsäurediethylester in 2 ml Ethanol innerhalb von 5 Minuten bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 3 Stunden Erhitzen auf Rückfluss werden 0.55 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und weitere 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnen mit Ethanol wird von Feststoff abgetrennt, welcher verworfen wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit

20

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

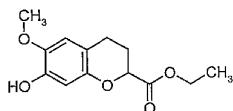
- 12 -

Wasser, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan / Essigsäureethylester, Gradient 10:1 bis 1:1) gereinigt. Man erhält so Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat in 58 % Ausbeute als farblosen Feststoff.  
5 Fp. 168°C.

**Stufe b):**

Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat

10



Eine Lösung von 7.5 mmol Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-carboxylat in 60 ml Essigsäureethylester und 30 ml Eisessig wird in Gegenwart von  
15 1.2 g 10 % Palladium auf Aktivkohle bei 3 bar und 50°C hydriert. Nach 4 Tagen wird die Hydrierung beendet und mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält  
20 man Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat in 94 % Ausbeute als farbloses Öl, das direkt weiter umgesetzt wird.

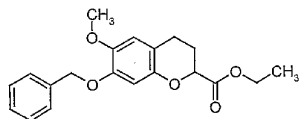
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 13 -

**Stufe c):**

Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat



5

1.86 g Ethyl 7-hydroxy-6-methoxy-2-chromancarboxylat in 23 ml Dimethylformamid werden unter Argon in Portionen mit 8.9 mmol 60 %-iger Natriumhydrid-Suspension in Paraffinöl versetzt. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 8.1 mmol Benzylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur wässrigen Aufarbeitung (dreimaliges Waschen mit Wasser, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung) wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan ergibt reines Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat; weitere Produktfraktionen erhält man aus den Mutterlängen der Umkristallisationen durch präparative HPLC-Reinigung (Säule: Chromsil, Laufmittel: Acetonitril/Wasser).

15

Gesamtausbeute: 72 % d.Th.  
Fp. 100°C.

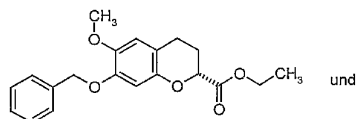
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

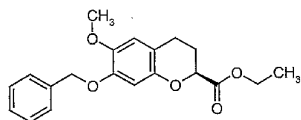
- 14 -

**Stufe d):**

(±)- und (-)-Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat



und



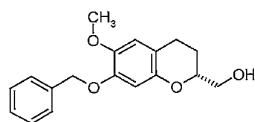
5

Durch präparative HPLC-Trennung des racemischen Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylats an chiraler Phase (Chiracel OD 500 x 20 mm; Isohexan / Isopropanol 6:4) erhält man das (S)-(-)-Enantiomer [Fp. 95°C,  $\alpha_D^{20} = -12.2^\circ$  (c = 0.6, Dichlormethan)] und das (R)-(+)-Enantiomer [Fp. 94°C,  $\alpha_D^{20} = +11.5^\circ$  (c = 0.5, Dichlormethan)] als farblose Feststoffe.

10

**Stufe e):**

(R)-(-)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol



15

2.6 mmol (R)-(+)-Ethyl 7-(benzyloxy)-6-methoxy-2-chromancarboxylat werden in 9 ml Toluol gelöst und zu einer Lösung von 6.5 mmol Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid in 18 ml Toluol unter Argon bei Raumtemperatur zugetropft.



WO 03/029250

PCT/EP02/10447

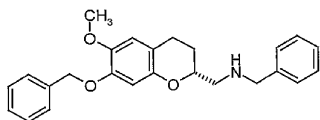
- 16 -

(R)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl-methan-sulfonat.

Fp. 147°C.

5 **Stufe g):**

(R)-(-)-[N-Benzyl-N-{{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-methyl}amin



10

Eine Mischung aus 1.4 mmol (R)-[7-(Benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl-methansulfonat, 15 mg Natriumiodid und 1.6 ml Benzylamin wird 14 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Toluol verdünnt und von ausfallendem Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird von flüchtigen Anteilen, zuletzt

15

bei 100°C und einem Vakuum von ca. 1 mbar, befreit. Die Lösung des Rückstandes in Essigsäureethylester wird wässrig aufgearbeitet (Waschen mit Wasser und Kochsalzlösung) und getrocknet. Den nach Einengen erhaltenen Rückstand reinigt man durch Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethyl-ester, Gradient 2:1 bis 1:1). Behandeln der eingedampften Produktfraktionen mit Cyclohexan ergibt einen Feststoff, der aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Nach Waschen mit Pentan erhält man in 83 % Ausbeute (R)-(-)-[N-Benzyl-N-{{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amin als farblose Kristalle.

20

Fp. 94°C

25

$\alpha_D^{20} = -76.5^\circ$  (c = 0.5, Methanol).

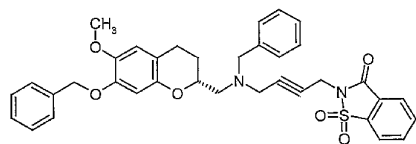
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 17 -

**Stufe h):**

(R)-(-)-[2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-methyl}amino)-2-butynyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid



5

Eine Lösung von 1.1 mmol (R)-(-)-[N-Benzyl-N-{{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amin} in 3 ml Dioxan wird nacheinander bei Raumtemperatur unter Argon mit 42 mg Paraformaldehyd, 14 mg Kupfer(II)acetat und 308 mg 2-(2-Propynyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (erhalten aus dem Natriumsalz des Saccharins und Propargylbromid) versetzt und dann 90 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach Verdünnen mit Essigsäureethylester wird wässrig aufgearbeitet (Waschen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1) liefert ein Rohprodukt, das nochmals chromatographiert wird (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan, dann Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:2). Auf diese Weise erhält man in 90 % Ausbeute (R)-(-)-[2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-methyl}amino)-2-butynyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid als Öl.

$\alpha_D^{20} = -35,2^\circ$  (c = 0.5, Methanol).

20

**Stufe i):**

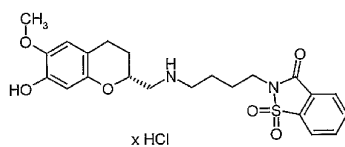
(R)-(-)-2-(4-{{[7-Hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amino}butyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

25

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 18 -



Eine Mischung aus 0.88 mmol (R)-(-)-2-[4-(Benzyl{[7-(benzyloxy)-6-methoxy-3,4-  
 5 1,1-dioxid und 0.1 g 10 % Palladium auf Aktivkohle in 7 ml Methanol und 2 ml kon-  
 zentrierter Salzsäure wird ohne äußere Kühlung bei Normaldruck hydriert. Nach 2  
 Stunden wird nochmals die gleiche Menge Katalysator nachgegeben und weitere 4  
 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und über  
 Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und  
 10 über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Einengen erhaltene Öl wird mit wenig  
 Dichlormethan in der Hitze aufgenommen und mit Cyclohexan versetzt. Abdestilla-  
 tion des Dichlormethans unter vermindertem Druck führt zur Kristallbildung. Der  
 entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und im  
 Vakuum getrocknet. Man erhält so in 64 % Ausbeute (R)-(-)-2-[4-{{[7-Hydroxy-6-  
 15 methoxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amino}butyl)-1,2-benz-isothiazol-  
 3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid.

Fp. 195-198°C (unter Zersetzung)

$\alpha_D^{20} = -65.7^\circ$  (c = 0.5, Methanol)

MS (ESI pos): m/z = 447 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.5–2.2 (m, 6H), 2.6–3.2 (m, 6H), 3.65 (s, 3H),  
 3.75 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.9–8.15 (m, 3H), 8.3 (m, 1H),  
 8.6–9.0 (breit, 2H).

WO 03/029250

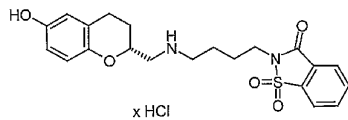
PCT/EP02/10447

- 19 -

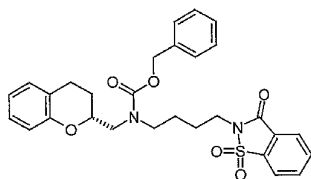
**Beispiel 2**

2-[4-({(2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

5

**Stufe a):**

10 Benzyl (2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamat



15 Eine Suspension von 1.2 g (5 mmol) (-)-(R)-2-[4-[[3,4-Dihydro-2H-1-chromen-2-yl)methyl]amino]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid (EP 352 613 B1) in 40 ml Diethylether wird mit 40 ml Wasser und 2.5 g (30 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Mischung wird auf 0°C gekühlt. Bei maximal 5°C Innentemperatur wird eine Lösung von 1.0 g (6 mmol) Benzyloxy-carbonylchlorid in 5 ml Diethylether zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol /

20

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 20 -

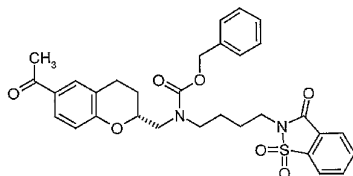
Essigsäureethylester, Gradient 1:0 bis 5:1) erhält man 2.6 g (90 % d.Th.) Benzyl (2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamat als Öl, das direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

$R_f$  (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.70

5

**Stufe b):**

Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamat



10

12.7 g (95 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 10 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert. Bei 0°C werden zunächst 5.9 ml (82 mmol) Acetylchlorid zugegeben. Hierzu wird bei 0°C eine Lösung von 34 g (63 mmol) Benzyl (2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamat in 100 ml 1,2-Dichlorethan langsam zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Gießen auf Eiswasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Man erhält 9.6 g (26.5 % d.Th.) Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamate.

15

20

$R_f$  (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.32

25

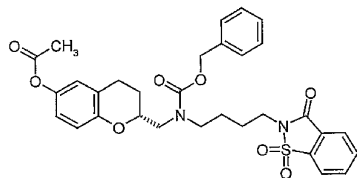
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 21 -

**Stufe c):**

(2R)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat



5

2.9 g (5 mmol) Benzyl [(2R)-6-acetyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]carbamat in 30 ml Dichlormethan werden bei 0°C und unter Lichtausschluss mit 2.2 g (13 mmol) m-Chlorperoxybenzoesäure versetzt. Bei dieser Temperatur werden dann 570 mg (5 mmol) Trifluoressigsäure langsam zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester, Gradient 1:0 bis 3:1) erhält man 2.8 g (94 % d.Th.) (2R)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat als Öl.

15

$R_f$  (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0.44

20

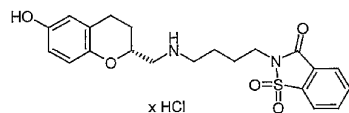
**Stufe d):**

2-[4-(((2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)amino]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 22 -



11.2 g (19 mmol) (2R)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)[4-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl-acetat in 200 ml Eisessig und 67 ml konzentrierter Salzsäure werden mit 2 g 10 % Palladium auf Aktivkohle versetzt und 4 Stunden bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators werden 5 ml 25 %-iges Ammoniakwasser zugegeben und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan / Ethanol, Gradient 1:0 bis 5:1) gereinigt. Die so erhaltenen Produktfraktionen werden durch Einengen vom Lösemittel befreit, in Ethanol aufgenommen und vorsichtig mit 10 ml einer 4 N Lösung von HCl-Gas in Ethanol versetzt. Nach Abkühlen in Eis wird der erhaltene Feststoff abgesaugt, in 550 ml Ethanol in der Hitze gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtration wird auf ca. 100 ml eingeeengt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.15 g (37 % d.Th.) 2-[4-(((2R)-6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl)-amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid als farblose Kristalle.

Fp. 220 bis 222°C

MS (FAB):  $m/z = 417 [M+H]^+$ 

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.5\text{--}2.1$  (m, 6H), 2.6–3.2 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.45–6.65 (m, 3H), 7.9–8.15 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.6–9.0 (breit, 2H)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ 

C: ber. 55.7, gef. 56.0; H: ber. 5.6, gef. 5.7

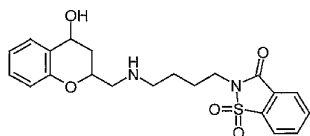
N: ber. 6.2, gef. 6.2; S: ber. 7.1, gef. 7.1

25

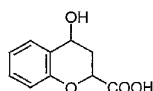
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 23 -

**Beispiel 3****5 Stufe a):**

4-Hydroxychromon-2-carbonsäure



- 10 1 g (5.2 mmol) Chromon-2-carbonsäure wird in 25 ml 1,4-Dioxan und 5 ml trockenem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g (26.3 mmol) Natriumborhydrid wird 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 ml 1 M Salzsäure und anschließend mit 4.5 ml 6 M Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethyl-
- 15 ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittelgemisch von 1.5 % Essigsäure und 5 % Methanol (v/v) in Dichlormethan gelöst und das Produkt chromatographisch unter folgenden Bedingungen isoliert: Säule Lobar® LiChroprep® Si 60 Größe B, Säulen-temperatur Raumtemperatur, Laufmittel 1.5 % Essigsäure und 5 % Methanol
- 20 (v/v) in Dichlormethan, Fluss 15 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produkt-haltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt.
- Ausbeute: 420 mg (37 % d.Th.)
- GC/MS (nach Methylierung): m/z = 208 [M]<sup>+</sup> (Methylester)
- GC/MS (nach Silylierung): m/z = 338 [M]<sup>+</sup> (Bis(trimethylsilyl)-Derivat)

WO 03/029250

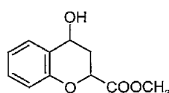
PCT/EP02/10447

- 24 -

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , mit  $\text{CD}_2\text{HOD}$  eingestellt auf  $\delta = 3.30$ ):  $\delta = 2.16$  (H-3a, 1H, ddd); 2.48 (H-3e, 1H, ddd); 4.79 (H-2a, 1H, dd); 4.88 (H-4a, 1H, dd); 6.86 (H-8, 1H, d); 6.92 (H-6, 1H, dt); 7.16 (H-7, 1H, dt); 7.37 (H-5, 1H, d).

5 **Stufe b):**

4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester



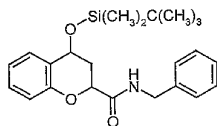
- 10 250 mg 4-Hydroxychroman-2-carbonsäure werden in 4.5 ml Diethylether suspendiert, eine Lösung von ca. 4.5 mmol Diazomethan in 4.5 ml Diethylether zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockne wird das Produkt als öliges Rückstand erhalten.

Ausbeute: 268 mg (quant.)

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , mit  $\text{CD}_2\text{HOD}$  eingestellt auf  $\delta = 3.30$ ):  $\delta = 2.26$  (H-3a, 1H, ddd); 2.66 (H-3e, 1H, ddd); 3.67 ( $\text{CH}_3\text{O}$ , 3H, s); 4.79 (H-2a, 1H, dd); 4.92 (H-4a, 1H, dd); 6.9 (H-8 / H-6, 2H, m); 7.2 (H-7 / H-5, 2H, m).

**Stufe c):**

- 20 4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-carbonsäurebenzylamid



WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 25 -

Method 1

55 mg (0.24 mmol) 4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester werden in 0.25 ml Ethylenglycoldimethylether gelöst. Nach Zugabe von 0.15 ml (1.37 mmol) Benzylamin und 5 mg (0.04 mmol) Lithiumiodid wird das Gemisch 3 Stunden bei 60°C gerührt. Das Produkt wird mit 1 ml 0.1 M Salzsäure gefällt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Exsikkator über Blaugel getrocknet.

80 mg (0.28 mmol) des auf diese Weise erhaltenen 4-Hydroxychroman-2-carbonsäurebenzylamids werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 150 µl (1.29 mmol) 2,6-Lutidin versetzt. Dann werden 150 µl (0.65 mmol) Trifluormethan-sulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester zugegeben und die Lösung 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsabbruch durch Zugabe von 0.53 ml 10 %-ige Ammoniumchlorid-Lösung werden noch 0.5 ml Dichlormethan zugegeben. Die produktthaltige organische Phase wird 7-mal mit je 0.73 ml 0.1 M Salzsäure und anschließend mit 0.29 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird durch HPLC gereinigt (s.u.).

Method 2

268 mg (1.2 mmol) 4-Hydroxychroman-2-carbonsäuremethylester werden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.6 ml (5.15 mmol) 2,6-Lutidin und 0.6 ml (2.61 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester wird die Lösung 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsabbruch durch Zugabe von 2 ml einer 10 %-igen Ammoniumchlorid-Lösung wird die produktthaltige organische Phase 7-mal mit je 3 ml 0.1 M Salzsäure und anschließend mit 1 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und dann zur Trockne eingeengt.

430 mg (1.33 mmol) des auf diese Weise erhaltenen 4-(tert.-Butyldimethyl-silanyloxy)-chroman-2-carbonsäuremethylesters werden in 1.25 ml Ethylenglycol-dimethylether gelöst und mit 0.765 ml (7 mmol) Benzylamin versetzt. Nach Zugabe von 25.5 mg (0.19 mmol) Lithiumiodid wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 70°C

WO 03/029250

PCT/EP02/10447  
US 2004/0101077

- 26 -

gerührt. Das Produkt wird durch Zugabe von 5 ml 0.1 M Salzsäure gefällt. Der Überstand wird abdekantiert und der Rückstand mit 2 ml Wasser gewaschen. Dann wird der Rückstand in 1 ml Dichlormethan gelöst und die produktthaltige organische Phase zur Trockne eingeeengt.

5

Die nach Methode 1 und Methode 2 erhaltenen Rohprodukte werden vereinigt und durch präparative HPLC-Chromatographie unter folgenden Bedingungen gereinigt: Säule Nucleosil® 100 C-18, 125 x 16 mm (Korngröße 7 µm), Säulentemperatur Raumtemperatur, Laufmittel 75 % Acetonitril / 25 % Wasser (v/v), Fluss 6 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produktthaltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt.

10

Ausbeute: 265 mg (46 % d.Th.)

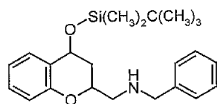
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mit CD<sub>2</sub>HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 0.20 / 0.23 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.96 (t-Butyl, 9H, s); 1.97 (H-3a, 1H, m); 2.54 (H-3e, 1H, ddd); 4.41 / 4.50 (CH<sub>2</sub>-Phenyl, 2H, AB); 4.72 (H-2a, 1H, dd); 5.09 (H-4a, 1H, dd); 6.91 (H-8, 1H, d); 6.94 (H-6, 1H, t); 7.15 (H-7, 1H, t); 7.20-7.35 (H-5 und Phenyl, 6H, m).

15

**Stufe d):**

20

Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amin



25

Eine Lösung von 265 mg (0.66 mmol) 4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-carbonsäurebenzylamid in 2 ml Toluol wird im Eisbad gekühlt und mit 2 ml Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid (70 %-ige Lösung in Toluol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 60°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden portionsweise 10 ml 1 M Natron-lauge

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 27 -

zugemischt und das Gemisch mit 20 ml Dichlormethan und nochmals mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen und zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird als öliges Rückstand erhalten.

5 Ausbeute: 226 mg (89 % d.Th.)

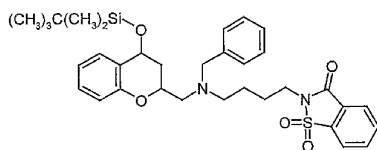
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mit CD<sub>2</sub>HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 0.17 / 0.21 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.96 (t-Butyl, 9H, s); 1.75 (H-3a, 1H, m); 2.18 (H-3e, 1H, ddd); 2.77 (H-9, 1H, dd); 2.90 (H-9', 1H, dd); 3.84 (CH<sub>2</sub>-Phenyl, 2H, s); 4.30 (H-2a, 1H, m); 5.01 (H-4a, 1H, dd); 6.76 (H-8, 1H, d); 6.86 (H-6, 1H, t); 7.10 (H-7, 1H, t); 7.20-7.45 (H-5 und Phenyl, 6H, m).

10

**Stufe e):**

2-(4-{Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino}butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on

15



Eine Lösung von 224 mg (0,58 mmol) Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amin in 1,25 ml trockenem N-Methylpyrrolidinon wird mit 380 mg (1,19 mmol) 2-(4-Brombutyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on und 263 µl (1,51 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 2 ml Wasser zugegeben, wobei ein dunkelfärbiges dickflüssiges Produkt ausfällt. Der Überstand wird abdekantiert und der Rückstand zweimal mit je 1,5 ml Wasser gewaschen. Dann wird das Produkt in 3 ml Dichlormethan gelöst, die Wasserreste durch Trocknung entfernt und die Lösung zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird

20

25

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 28 -

durch HPLC-Chromatographie unter folgenden Bedingungen gereinigt: Säule Nucleosil® 100 C-18, 125 x 16 mm (Korngröße 7 µm), Säulentemperatur Raumtemperatur, Laufmittel 85 % Acetonitril / 15 % Wasser (v/v), Fluss 6 ml/min., UV-Detektion bei 230 nm. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 2.5 ml Ethanol und 6 ml Aceton gelöst und erneut zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird in einem Exsikkator über Blaugel getrocknet.

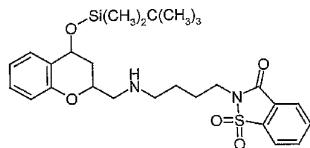
Ausbeute: 121 mg (33 % d.Th.)

MS (EI): m/z = 621 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mit CD<sub>2</sub>HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 0.11 / 0.16 (Dimethylsilyl, 3H, s / 3H, s); 0.92 (t-Butyl, 9H, s); 1.51 (H-3a, 1H, m); 1.63 (H-11, 2H, m); 1.88 (H-12, 2H, m); 2.26 (H-3e, 1H, ddd); 2.6 (H-9 und H-10 / H-10', 3H, m); 2.76 (H-9', 1H, dd); 3.58 / 3.73 (CH<sub>2</sub>-Phenyl, 2H, AB); 3.74 (H-13, 2H, t); 4.17 (H-2a, 1H, m); 4.91 (H-4a, 1H, dd); 6.67 (H-8, 1H, d); 6.82 (H-6, 1H, t); 7.04 (H-7, 1H, t); 7.15-7.40 (H-5 und Phenyl, 6H, m); 7.90 (H-16, 1H, dt); 7.95 (H-15, 1H, dt); 8.03 (H-14 / H-17, 2H, d).

**Stufe f):**

2-(4-{[4-tert.-Butyldimethylsilyloxy]-chroman-2-ylmethyl}amino)butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on



120 mg (0.19 mmol) 2-(4-(Benzyl-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-chroman-2-ylmethyl]amino)butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on werden in 2 ml Methanol und 1 ml Essigsäure gelöst und mit 100 mg Pearlman-Katalysator

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 29 -

(20 % Pd(OH)<sub>2</sub> auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 4 Stunden lang Wasserstoff bei Raumtemperatur eingeleitet. Nach Filtration wird die Mutterlauge zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

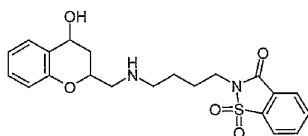
Ausbeute: 107 mg

5 MS (EI): m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>

**Stufe g):**

2-{4-[(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)amino]butyl}-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on

10



81 mg 2-(4-{[4-tert.-Butyldimethylsilyloxy]-chroman-2-ylmethyl}amino)butyl)-1,1-dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on werden in 4 ml 1 M Salzsäure und 4 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit Natriumbicarbonat wird ein pH-Wert von 8 eingestellt und das Gemisch anschließend dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Lösung von 16 mg Produkt aus einem Vorversuch vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt.

15

20 Ausbeute: 74 mg

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mit CD<sub>2</sub>HOD eingestellt auf δ = 3.30): δ = 1.68 (H-11, 2H, m); 1.74 (H-3a, 1H, ddd); 1.89 (H-12, 2H, m); 2.24 (H-3e, 1H, ddd); 2.85 (H-9, 1H, dd); 2.75 (H-10 / H-10', 3H, t); 2.93 (H-9', 1H, dd); 3.81 (H-13, 2H, t); 4.29 (H-2a, 1H, m); 4.87\* (H-4a, 1H, dd); 6.77 (H-8, 1H, d); 6.88 (H-6, 1H, t); 7.10 (H-7, 1H, t); 7.41 (H-5, 1H, dd); 7.93 (H-16, 1H, dt); 7.98 (H-15, 1H, dt); 8.05 (H-14, 1H, m); 8.07 (H-17, 1H, m). \*Dieser Wert wurde bei 50°C gemessen.

25

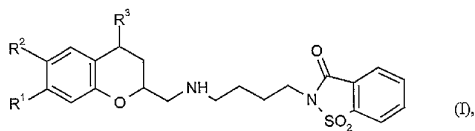
WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 30 -

**Patentansprüche**

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die folgende Bedeutung haben:

10

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
OH	H	H ;
H	OH	H ;
H	H	OH ;
OH	OH	H ;
OH	H	OH ;
H	OH	OH oder
OH	OH	OH ,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

- 15
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die Verbindungen in der 2-Position des Chroman-Rings die R-Konfiguration haben.
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur therapeutischen Anwendung.

WO 03/029250

PCT/EP02/10447

- 31 -

4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 sowie übliche Hilfs- und Zusatzstoffe.  
5
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.
6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe in eine geeignete Applikationsform überführt.  
10
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.  
15
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/10447
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/12 A61K31/425 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, CHEN ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28 May 1997 (1997-05-28) cited in the application the whole document	1-8
A	US 5 942 529 A (SCHUHMACHER JOACHIM ET AL) 24 August 1999 (1999-08-24) the whole document	1-8
A	US 5 137 901 A (JUNGE RODO ET AL) 11 August 1992 (1992-08-11) the whole document	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *C* serial document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be classified in view 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. *E* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 November 2002		Date of mailing of the international search report 10/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2240, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2019		Authorized officer Grassi, D

Form PCT/ISA/E1 (second sheet) July 1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 02/10447

Patent document cited in search report	Publication data	Patent family member(s)	Publication data	
DE 19543476	A	28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997
US 5942529	A	24-08-1999	DE 19522088 A1	02-01-1997
			AT 198749 T	15-02-2001
			AU 706755 B2	24-06-1999
			AU 5593896 A	09-01-1997
			CA 2179205 A1	20-12-1996
			CN 1143079 A ,B	19-02-1997
			DE 59606332 D1	22-02-2001
			DK 749970 T3	05-02-2001
			EP 0749970 A1	27-12-1996
			ES 2165152 T3	01-05-2001
			GR 3035577 T3	29-06-2001
			HK 1003299 A1	13-07-2001
			HU 9601680 A2	28-07-1998
			IL 118672 A	31-10-2000
			JP 9003068 A	07-01-1997
			NO 962579 A	20-12-1996
			NZ 286524 A	26-08-1998
			PT 749970 T	30-04-2001
			SG 471E3 A1	20-03-1998
			ZA 9605144 A	23-01-1997
US 5137901	A	11-08-1992	DE 3901814 A1	01-02-1990
			AT 104668 T	15-05-1994
			AU 627478 B2	27-08-1992
			AU 3898989 A	01-02-1990
			CN 1039609 A ,B	21-02-1990
			DD 287500 A5	28-02-1991
			DE 58907493 D1	26-05-1994
			DK 371389 A	29-01-1990
			EP 0352613 A2	31-01-1990
			ES 2052829 T3	16-07-1994
			FI 893571 A ,B,	29-01-1990
			HK 38695 A	24-03-1995
			HU 58036 A2	28-01-1992
			HU 211160 B3	30-10-1995
			IE 62704 B1	22-02-1995
			IL 91126 A	30-03-1995
			JP 2096552 A	09-04-1990
			JP 2963107 B2	12-10-1999
			KR 183006 B1	01-05-1999
			NO 892892 A ,B,	29-01-1990
			NZ 230071 A	26-03-1992
			PT 91299 A ,B	08-02-1990
			SG 12595 G	16-06-1995
			US 5506246 A	09-04-1996
			US 5585392 A	17-12-1996
			US 5300523 A	05-04-1994
			ZA 8905713 A	25-04-1990

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/10447
<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSBEGRIFFS</b> IPK 7 C07D41/12 A61K31/425 A61P25/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28. Mai 1997 (1997-05-28) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
A	US 5 942 529 A (SCHUHMACHER JOACHIM ET AL.) 24. August 1999 (1999-08-24) das ganze Dokument	1-8
A	US 5 137 901 A (JUNGE BODO ET AL.) 11. August 1992 (1992-08-11) das ganze Dokument	1-8
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Stiche Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders beachtenswert angesehen ist *B* (Jahresdokument), das jedoch mit am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *C* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgedrückt) *D* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *E* Veröffentlichung, die von dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem angegebenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *F* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *G* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit besonders betrachtet werden *H* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *I* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
29. November 2002		10/12/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 1, Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3340, Tx: 01 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Berechtigter Bodensteller  Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Internationale Aktenzeichen	
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören				PCT/EP 02/10447	
im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
DE 19543476	A	28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997	
US 5942529	A	24-08-1999	DE 19522088 A1	02-01-1997	
			AT 198749 T	15-02-2001	
			AU 706755 B2	24-06-1999	
			AU 5593896 A	09-01-1997	
			CA 2179205 A1	20-12-1996	
			CN 1143079 A ,B	19-02-1997	
			DE 59606332 D1	22-02-2001	
			DK 749970 T3	05-02-2001	
			EP 0749970 A1	27-12-1996	
			ES 2155152 T3	01-05-2001	
			GR 3035577 T3	29-06-2001	
			HK 1003299 A1	13-07-2001	
			HU 9601680 A2	28-07-1998	
			IL 118672 A	31-10-2000	
			JP 9003068 A	07-01-1997	
			NO 962579 A	20-12-1996	
			NZ 286824 A	26-08-1998	
			PT 749970 T	30-04-2001	
			SG 47153 A1	20-03-1998	
			ZA 9605144 A	23-01-1997	
US 5137901	A	11-08-1992	DE 3901814 A1	01-02-1990	
			AT 104668 T	15-05-1994	
			AU 627478 B2	27-08-1992	
			AU 3898989 A	01-02-1990	
			CN 1039809 A ,B	21-02-1990	
			DD 287500 A5	28-02-1991	
			DE 58907493 D1	26-05-1994	
			DK 371389 A	29-01-1990	
			EP 0352613 A2	31-01-1990	
			ES 2052829 T3	16-07-1994	
			FI 893571 A ,B,	29-01-1990	
			HK 38695 A	24-03-1995	
			HU 58036 A2	28-01-1992	
			HU 211160 B3	30-10-1995	
			IE 62704 B1	22-02-1995	
			IL 91126 A	30-03-1995	
			JP 2096552 A	09-04-1990	
			JP 2963107 B2	12-10-1999	
			KR 183006 B1	01-05-1999	
			NO 892892 A ,B,	29-01-1990	
			NZ 230071 A	26-03-1992	
			PT 91299 A ,B	08-02-1990	
			SG 12595 G	16-06-1995	
			US 5506246 A	09-04-1996	
			US 5585392 A	17-12-1996	
			US 5300523 A	05-04-1994	
			ZA 8905713 A	25-04-1990	

## フロントページの続き

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

(74) 代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72) 発明者 ディートリッヒ・シャーリング

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 1 0 4 フライブルク、ルートヴィッヒシュトラッセ 3 7 番

(72) 発明者 ヴォルフガング・カール

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 5 1 9 オーデンタール、ガルテンシュトラッセ 4 4 番

(72) 発明者 ディートリッヒ・ザイデル

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 1 ヴッパータール、シュテルンタラーヴェーク 3 9 番

(72) 発明者 コリナ・ヴァイツ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、モーツァルトシュトラッセ 6 0 番

(72) 発明者 ルドルフ・ショーエ - ローブ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7 ヴッパータール、アルントシュトラッセ 1 0 アー番

(72) 発明者 フランク・マウラー

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 4 9 1 オフェラート、シュタルガルダー・シュトラッセ 8 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC79 DD61 EE01

4C086 AA01 AA03 BC80 GA02 GA10 GA13 GA16 MA01 NA14 ZA36

ZA89