

(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2011-519839

(P2011-519839A)

(43) 公表日 平成23年7月14日 (2011.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 311/58 (2006.01)	C 0 7 D 311/58	4 C 0 2 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 2
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-506690 (P2011-506690)	(71) 出願人	508356445
(86) (22) 出願日	平成21年4月28日 (2009.4.28)		エヌエスエイビー、フィリアル アヴ ノ
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月28日 (2010.12.28)		イロサーチ スウェーデン エービー、ス
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/055139		ヴェーリエ
(87) 国際公開番号	W02009/133109		デンマーク国 ディケイ - 2750
(87) 国際公開日	平成21年11月5日 (2009.11.5)		バラールupp、ペデルストラップベユ 9
(31) 優先権主張番号	PA200800599		3、ノイロサーチ エイ/エス気付
(32) 優先日	平成20年4月29日 (2008.4.29)	(74) 代理人	110000855
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	61/049,058	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成20年4月30日 (2008.4.30)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ドーパミン神経伝達のモジュレーター

(57) 【要約】

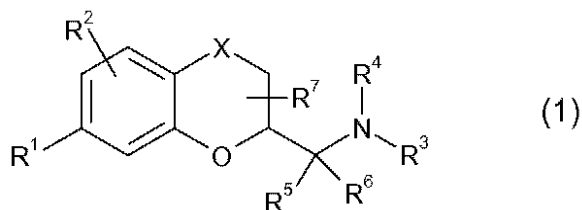
本発明は、ドーパミン神経伝達のモジュレーターとして有用であり、より具体的にはドーパミン作動性安定剤として有用である新規な 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - メタンアミン誘導体に関する。他の態様では、本発明は、治療方法におけるこれらの化合物の使用及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物、

【化 1】



10

その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
 或いは薬学的に許容されるその塩 [式中、

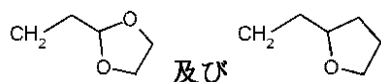
X は、O、S、NH 又は CH₂ であり、

R¹ は、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、COR⁸、CN、OCF₃、SCF₃、OCH₂F₂、SCH₂F₂、CF₃、F、Cl、Br、I、SF₅、SCN、OCN、OCO₂CF₃、SCOCO₂CF₃、OCOCH₃、SCOCH₃ 及び CH(OH)CF₃ からなる群から選択され、

R² は、H、CN、F、Cl、Br、I 及び CH₃ からなる群から選択され、

R³ は、C₁ ~ C₅ アルキル、アリル、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂F、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH(OH)CH₃、CH₂CH₂COCH₃、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

【化 2】



20

30

からなる群から選択され、

R⁴ は、H 及び C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、或いは

R³ 及び R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子及び / 又は 1 つの追加の窒素原子を環員として場合によって含むことができ、C₁ ~ C₅ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成し、

R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、H 及び CH₃ からなる群から選択され、

R⁸ は、C₁ ~ C₃ アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F 及び CN からなる群から選択される]。

【請求項 2】

X が O、S、NH 又は CH₂ である、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R¹ が、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、COR⁸、CN、OCF₃、SCF₃、OCH₂F₂、SCH₂F₂、CF₃、F、Cl、Br、I、SF₅、SCN、OCN、OCO₂CF₃、SCOCO₂CF₃、OCOCH₃、SCOCH₃ 及び CH(OH)CF₃ からなる群から選択され、

R⁸ が、C₁ ~ C₃ アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F 及び CN からなる群から選択される、請求項 1 から 2 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか

40

50

若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

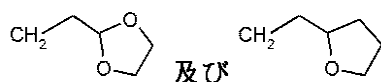
R^2 が、H、CN、F、Cl、Br、I 及び CH_3 からなる群から選択される、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R^3 が、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 CH_2CH_2F 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2COCH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

10

【化 3】



からなる群から選択される、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 6】

R^4 が、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子及び / 又は 1 つの追加の窒素原子を環員として場合によって含むことができ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 8】

R^5 、 R^6 及び R^7 が、H 及び CH_3 からなる群から選択される、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩 [式中、

X は、O であり、

R^1 は、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br であり、

40

R^2 は、H、F であり、

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル又は CH_2CH_2OH であり、

R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、或いは

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン又はモルホリン基を形成し、

R^5 、 R^6 及び R^7 は、H 及び CH_3 からなる群から選択される]。

【請求項 10】

N - { [(2S) - 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

N - [(6, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イ

50

- ル)メチル]プロパン - 1 - アミン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン ;
- N - [(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン ;
- 3 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;
- 3 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- N - [(7 , 8 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン ; 10
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン ;
- 1 - { [(2 S) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } ピロリジン ;
- 1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ブタン - 1 - アミン ;
- 2 - { [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アミノ } エタノール ; 20
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン ;
- N - エチル - N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン ;
- 1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ピペリジン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパ - 2 - エン - 1 - アミン ; 30
- 1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;
- 1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アゼチジン ;
- 4 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] モルホリン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - 2 - メトキシエタンアミン ; 40
- N - エチル - N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン ;
- N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルエタンアミン ;
- 3 - [(メチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;
- 3 - [(エチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;
- 3 - [(ブチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 50

- [illegible]

- イルトリフルオロメタンスルホナート；
- 3 - { [エチル (メチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート；
- 3 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート；
- 3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート；
- 3 - { [メチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート；
- 1 - [(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ピロリジン； 10
- N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン；
- 1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパ - 2 - エン - 1 - アミン；
- 4 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] モルホリン； 20
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ブタン - 1 - アミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン；
- 1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - エチルエタンアミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 2 - アミン； 30
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルプロパン - 1 - アミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - エチルプロパン - 1 - アミン；
- 2 - { [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アミノ } エタノール；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルエタンアミン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - 2 - メトキシエタンアミン； 40
- 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アゼチジン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン；
- 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ピロリジン；
- 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ピペリジン；
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] 50

ル)メチル]-3-フルオロプロパン-1-アミン;

2-({[(2S)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}アミノ)エタノール;又は

N-{ [7-(フルオロメチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メチル}-N-プロパン-1-アミン;

である請求項1に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

治療有効量の請求項1から10までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

10

【請求項12】

医薬品として使用するための、請求項1から10までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

ヒトを含む哺乳動物の疾患又は障害又は状態であって、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態の治療、予防又は緩和において使用するための、請求項1から10までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項14】

医薬品の製造のための、請求項1から10までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項15】

ヒトを含む哺乳動物の疾患又は障害又は状態であって、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する医薬組成物の製造のための、請求項14に記載の使用。

30

【請求項16】

前記疾患、障害又は状態が、運動障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、ジスキネジア、L-DOPA誘発性ジスキネジア、ジストニア、チック、振戦、ハンチントン病、医原性精神障害及び幻覚症、非医原性精神障害及び幻覚症、統合失調症、統合失調症様障害、双極性障害、気分障害、不安障害、鬱病、強迫神経症、神経発達障害、自閉症スペクトラム障害、ADHD、脳性麻痺、ジルドゥラトウレット症候群、神経変性障害、認知症、加齢性認知機能障害、睡眠障害、性的障害、摂食障害、肥満、頭痛、筋緊張増大を特徴とする状態における痛み、薬物乱用、アルツハイマー病又はアルツハイマー病に関連する認知障害である、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

ヒトを含む動物身体の疾患又は障害又は状態であり、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する方法であって、治療有効量の請求項1から10までのいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を、それを必要としているかかる動物身体に投与するステップを含む、上記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミン神経伝達のモジュレーターとして有用であり、より具体的にはド

50

ーパミン作動性安定剤として有用である新規な 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - メタンアミン誘導体に関する。

【 0 0 0 2 】

他の態様では、本発明は、治療方法におけるこれらの化合物の使用及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

ドーパミンは、脳内の神経伝達物質である。1950年代にこの発見がなされて以来、脳内のドーパミンの機能は熱心に研究されてきた。今までに、ドーパミンは、運動、認知、感覚、情緒及び自律機能（例えば食欲、体温、睡眠の制御）を含む脳の機能の幾つの特徴に必須であることが十分に確立されている。したがって、ドーパミン作動性機能の調節は、脳の機能に影響を及ぼす幅広い障害の治療に有用となり得る。実際、中枢ドーパミン受容体において直接又は間接的に作用する薬物は、一般に、神経学的及び精神医学的障害、例えばパーキンソン病及び統合失調症の治療に使用されている。しかし、現在利用できるドーパミン作動性医薬品は、重度の副作用を有することがある。脳のドーパミン系を介して作用する1クラスの化合物が、ドーパミン作動性安定剤であり、これは神経学的及び精神医学的障害の両方の治療に有用であることが示されている。

10

【 0 0 0 4 】

ドーパミン作動性安定剤に特徴的な一般的な薬理作用は、1) 哺乳動物の脳のドーパミン作動性上行投射の末端領域におけるドーパミンのターンオーバー増大、2) それ以外は未処理ラットにおける行動的作用がないこと又はごく弱い行動的作用、及び3) ラットにおける精神刺激性又は精神異常発現性化合物によって誘発される行動的作用の阻害にまとめることができる。本発明では、これを、ドーパミン作動性安定剤プロファイルと呼ぶ。

20

【 0 0 0 5 】

WO2005/105776には、5-HT₆及び5-HT_{2A}受容体のモジュレーターとして有用なアリアルスルホニルベンゾジオキサンが開示されている。

【 0 0 0 6 】

WO2006/116158には、5-HT_{2C}受容体における部分アゴニスト又はアゴニストとして有用なベンゾジオキサン及びベンゾジオキサラン誘導体が開示されている。

30

【 0 0 0 7 】

AvnerらのJournal of Medicinal Chemistry 1974年、17(2)197~200頁には、アドレナリン受容体における可逆的及び不可逆的アンタゴニストとしての置換1,4-ベンゾジオキサンが開示されている。

【 0 0 0 8 】

様々な塩素化1,4-ベンゾジオキサンが、 α 1及び α 2-受容体のリガンドとして開示されている。例えば、Timmermansら; Pharmacology、1983年、26(5)258~69頁; Timmermansら; Molecular Pharmacology、1981年、20(2)295~301頁; Marini-Bettoloら; Gazzetta Chimica Italiana、1957年、87、1303~1305頁; Grafeら; Arzneimittel-Forschung、1974年、24(2)153~157頁; 及びItazakiら; Chemical and Pharmaceutical Bulletin、1988年、36(9)3387~403頁参照のこと。

40

【 0 0 0 9 】

化合物3-モルホリン-4-イルメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニトリルは、Funkeらの「7-置換-2-アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンの合成(Synthesis of 7-substituted-2-amionomethyl-1,4-benzodioxanes)」; Gazzetta Chimica Italiana、1961年、91、1268~1281頁

50

によって合成中間体として開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、特に中枢神経系の障害の治療に有用な、薬学的に活性な新規な化合物を提供することである。さらなる目的は、ヒトの脳を含む哺乳動物の脳におけるドーパミン作動性系を調節するための化合物を提供することである。またさらなる目的は、ドーパミン作動性安定剤プロファイルを有する新規な化合物を提供することである。さらなる目的は、経口投与後に治療効果を有する化合物を提供することである。またさらなる目的は、より最適な薬力学的特性、例えば動態挙動、バイオアベイラビリティ、可溶性及び有効性などを有する化合物を提供することである。さらなる目的は、CNSの機能不全に係る幾つかの障害の治療において、有効性又は副作用に関して現在公知のドーパミン作動性化合物よりも優れた化合物を提供することである。

10

【0011】

本発明は、脳内のドーパミン作動性系に対する式1の化合物の薬理効果についての予想外の発見に関する。ラットにおけるインビボ薬理試験によって、本発明の化合物が、ドーパミンアンタゴニストの特徴的な特性を有する脳内の生化学的指標に対して影響を及ぼすことが示される。

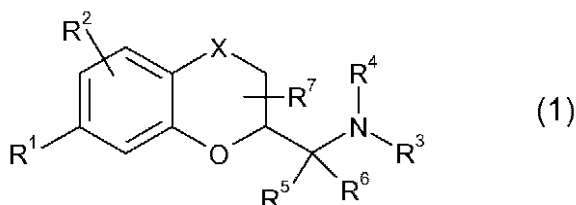
【課題を解決するための手段】

【0012】

20

本発明の第1の態様では、本発明は、式1の化合物、

【化1】



30

その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及びXは、以下に定義の通りである。

【0013】

本発明の第2の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0014】

40

さらなる一態様では、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患又は障害又は状態であって、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する医薬組成物の製造のための、本発明の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩の使用を提供する。

【0015】

またさらなる一態様では、本発明は、ヒトを含む動物身体の疾患又は障害又は状態であり、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する方法であって、治療有効量の本発明の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を、それを必要としているかかる動物身体に投与するステップを含む上

50

記方法に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明の他の態様は、以下の詳細な説明及び実施例から、当業者には明らかとなろう。

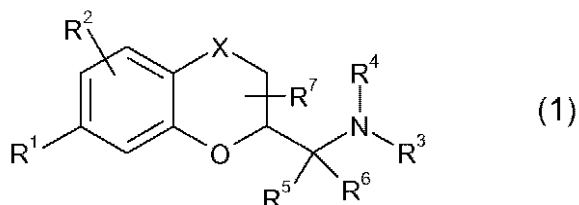
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 7 】

1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタンアミン誘導体

本発明の第 1 の態様では、本発明は、式 1 の化合物、

【 化 2 】



10

その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
或いは薬学的に許容されるその塩を提供し、式中、

X は、O、S、NH又はCH₂であり、

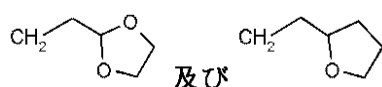
R¹ は、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、COR⁸、CN、OCF₃、SCF₃、OC
HF₂、SCHF₂、CF₃、F、Cl、Br、I、SF₅、SCN、OCN、OCO C
F₃、SCOCF₃、OCOCH₃、SCOCH₃及びCH(OH)CF₃ からなる群か
ら選択され、

20

R² は、H、CN、F、Cl、Br、I及びCH₃ からなる群から選択され、

R³ は、C₁ ~ C₅ アルキル、アリル、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂F、
CH₂CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、3,3,3 - トリフルオロプロピル、4,4,
4 - トリフルオロブチル、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH(O
H)CH₃、CH₂CH₂COCH₃、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

【 化 3 】



30

からなる群から選択され、

R⁴ は、H及びC₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、或いは

R³ 及び R⁴ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4員から6員の複素環式環
であって、1つの酸素原子及び / 又は1つの追加の窒素原子を環員として場合によって含
むことができ、C₁ ~ C₅ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環
を形成し、

40

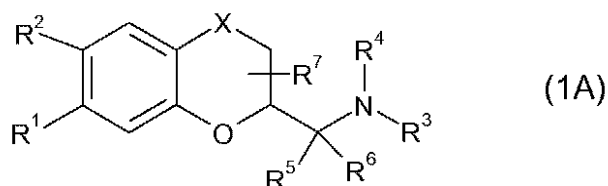
R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、H及びCH₃ からなる群から選択され、

R⁸ は、C₁ ~ C₃ アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F 及び CN からなる群から選択
される。

【 0 0 1 8 】

より好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式 1 A の化合物、

【化 4】



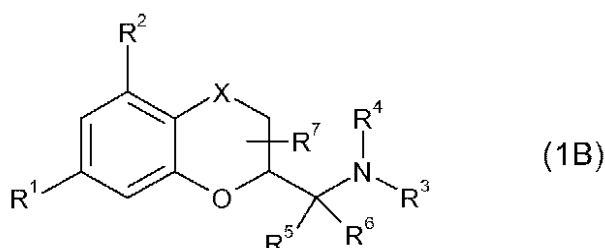
その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
 或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、先の通りである。

10

【0019】

別のより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式 1 B の化合物、

【化 5】



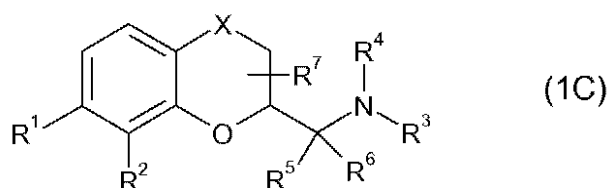
20

その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
 或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、先に定義の通りである。

【0020】

第 3 のより好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1 C の化合物、

【化 6】



30

その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
 或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、先に定義の通りである。

40

【0021】

好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1 A、1 B 又は 1 C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、X は、O、S、NH 又は CH₂ である。

【0022】

より好ましい一実施形態では、X は、O である。

【0023】

別のより好ましい実施形態では、X は、S である。

【0024】

50

第3のより好ましい実施形態では、Xは、NHである。

【0025】

第4のより好ましい実施形態では、Xは、CH₂である。

【0026】

別の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式1、1A、1B又は1Cの化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

R¹は、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、COR⁸、CN、OCF₃、SCF₃、OCHF₂、SCHF₂、CF₃、F、Cl、Br、I、SF₅、SCN、OCN、OCOCF₃、SCOCOFC₃、OCOCH₃、SCOCH₃及びCH(OH)CF₃からなる群から選択され、R⁸は、C₁~C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F及びCNからなる群から選択される。

10

【0027】

より好ましい一実施形態では、R¹は、OSO₂CF₃である。

【0028】

別のより好ましい実施形態では、R¹は、COR⁸であり、R⁸は、C₁~C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F及びCNからなる群から選択される。

【0029】

第3のより好ましい実施形態では、R¹は、CNである。

【0030】

20

第4のより好ましい実施形態では、R¹は、OCF₃である。

【0031】

第5のより好ましい実施形態では、R¹は、SCF₃である。

【0032】

第6のより好ましい実施形態では、R¹は、OCHF₂である。

【0033】

第7のより好ましい実施形態では、R¹は、SCHF₂である。

【0034】

第8のより好ましい実施形態では、R¹は、CF₃である。

【0035】

30

第9のより好ましい実施形態では、R¹は、Fである。

【0036】

第10のより好ましい実施形態では、R¹は、Clである。

【0037】

第11のより好ましい実施形態では、R¹は、Clであり、但しR⁴はHである。

【0038】

第12のより好ましい実施形態では、R¹は、Brである。

【0039】

第13のより好ましい実施形態では、R¹は、Iである。

【0040】

40

第14のより好ましい実施形態では、R¹は、SF₅である。

【0041】

第15のより好ましい実施形態では、R¹は、SCNである。

【0042】

第16のより好ましい実施形態では、R¹は、OCNである。

【0043】

第17のより好ましい実施形態では、R¹は、OCN、OCOCF₃である。

【0044】

第18のより好ましい実施形態では、R¹は、OCOCF₃である。

【0045】

50

第 19 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 $SCOCF_3$ である。

【0046】

第 20 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 $OCOCH_3$ である。

【0047】

第 21 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 $SCOCH_3$ である。

【0048】

第 22 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 $CH(OH)CF_3$ である。

【0049】

第 23 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 CF_3 、 OSO_2CH_3 及び OSO_2CF_3 からなる群から選択される。

10

【0050】

第 24 のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 F 及び Br からなる群から選択される。

【0051】

第 3 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1A、1B 又は 1C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^2 は、 H 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0052】

より好ましい一実施形態では、 R^2 は、 H である。

【0053】

20

別のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 CN である。

【0054】

第 3 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 F である。

【0055】

第 4 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 Cl である。

【0056】

第 5 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 Br である。

【0057】

第 6 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 I である。

【0058】

30

第 7 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 CH_3 である。

【0059】

第 8 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 H 、 F 及び Cl からなる群から選択される。

【0060】

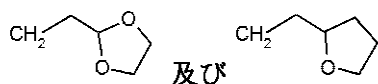
第 9 のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 H 又は F である。

【0061】

第 4 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1A、1B 又は 1C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 CH_2CH_2F 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2COCH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、

40

【化 7】



からなる群から選択される。

【0062】

より好ましい実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0063】

別のより好ましい実施形態では、 R^3 は、アリルである。

【0064】

第3のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0065】

第4のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH_2CH_2F$ である。

【0066】

第5のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH_2CHF_2$ である。

【0067】

第6のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 CH_2CH_2F である。

【0068】

第7のより好ましい実施形態では、 R^3 は、3, 3, 3 - トリフルオロプロピルである。

【0069】

第8のより好ましい実施形態では、 R^3 は、4, 4, 4 - トリフルオロブチルである。

【0070】

第9のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 CH_2CH_2OH である。

【0071】

第10のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH_2CH_2OH$ である。

【0072】

第11のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH(OH)CH_3$ である。

【0073】

第12のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $CH_2CH_2COCH_3$ である。

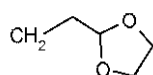
【0074】

第13のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0075】

第14のより好ましい実施形態では、 R^3 は、

【化8】

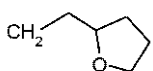


である。

【0076】

第15のより好ましい実施形態では、 R^3 は、

【化9】



である。

【0077】

第16のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 及び CH_2CH_2OH からなる群から選択される。

【0078】

10

20

30

40

50

第 17 のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル及び CH_2CH_2OH からなる群から選択される。

【0079】

第 5 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1A、1B 又は 1C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される。

【0080】

より好ましい一実施形態では、 R^4 は、H である。

【0081】

別のより好ましい一実施形態では、 R^4 は、H であり、但し、 R^1 は Cl である。

【0082】

第 3 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0083】

第 4 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される。

【0084】

第 6 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1A、1B 又は 1C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子及び / 又は 1 つの追加の窒素原子を環員として場合によって含むことができ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【0085】

より好ましい一実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員の複素環式環を形成する。

【0086】

別のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル - ピペリジン又はモルホリンを形成する。

【0087】

第 3 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン又はモルホリン基を形成する。

【0088】

第 4 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン基を形成する。

【0089】

第 5 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジン基を形成する。

【0090】

第 6 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピペリジン基を形成する。

【0091】

第 7 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_5$ アルキル - ピペリジン基を形成する。

【0092】

第 8 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、モルホリン基を形成する。

【0093】

第 7 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1A、1B 又は 1C の化合物

10

20

30

40

50

、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、H 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0094】

より好ましい一実施形態では、 R^5 、 R^6 及び R^7 のそれぞれは、H である。

【0095】

第 8 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1 A、1 B 又は 1 C の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

X は、O であり、

R^1 は、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br であり、但し、 R^1 が Cl である場合、 R^4 は H であり、

R^2 は、H、F であり、

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル又は CH_2CH_2OH であり、

R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、但し R^4 が H である場合、 R^1 は Cl であり、或いは

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン又はモルホリン基を形成し、

R^5 、 R^6 及び R^7 は、H 及び CH_3 からなる群から選択される。

【0096】

さらにより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、

N - { [(2S) - 7 - プロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン；

N - [(6, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

N - [(7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

3 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート；

3 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート；

N - [(7, 8 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

N - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

1 - { [(2S) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } ピロリジン；

1 - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン；

N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ブタン - 1 - アミン；

2 - { [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アミノ } エタノール；

N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン；

N - エチル - N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン；

1 - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メ

10

20

30

40

50

チル] ピペリジン ;

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン ;

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパ - 2 - エン - 1 - アミン ;

1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン ;

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;

1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アゼチジン ; 10

4 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] モルホリン ;

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - 2 - メトキシエタンアミン ;

N - エチル - N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン ;

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - メチルエタンアミン ;

3 - [(メチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ; 20

3 - [(エチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - [(ブチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - [(ジプロピルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - { [エチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ; 30

3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - { [メチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - [(ジエチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ; 40

3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - [(アリルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - { [エチル (メチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート ;

3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン 50

- 6 - イルメタンスルホナート ;
- 3 - [(メチルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6
- イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(エチルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6
- イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(ブチルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6
- イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - { [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ]メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(ジプロピルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン 10
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - { [エチル(プロピル)アミノ]メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン -
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 20
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - [(アリルアミノ)メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6
- イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - { [エチル(メチル)アミノ]メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - { [(2 - メトキシエチル)アミノ]メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン 30
- 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 3 - { [メチル(プロピル)アミノ]メチル} - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ;
- 1 - [(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]ピロリジン ;
- N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン ;
- 1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン ;
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]エタンアミン ; 40
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]プロパ - 2 - エン - 1 - アミン ;
- 4 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]モルホリン ;
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]ブタン - 1 - アミン ;
- N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン ;
- 1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル 50

-) - N, N - ジメチルメタンアミン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - N - エチルエタンアミン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] プロパン - 2 - アミン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - N - エチルプロパン - 1 - アミン ;
 2 - { [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] アミノ } エタノール ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - N - メチルエタンアミン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - 2 - メトキシエタンアミン ;
 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] アゼチジン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン ;
 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] ピロリジン ;
 1 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] ピペリジン ;
 N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イ
 ル) メチル] - 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン ;
 2 - ({ [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
 ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール ; 又は
 N - { [7 - (フルオロメチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2
 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン ;
 その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド
 或いは薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 9 7 】

前述の実施形態の 2 つ以上の任意の組合せは、本発明の範囲内にあるとみなされる。

【 0 0 9 8 】

置換基の定義

本発明の文脈では、C₁ ~ C₅ アルキルは、それに限定されるものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、neo - ペンチルを含む 1 個から 5 個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖を意味する。

【 0 0 9 9 】

C₃ ~ C₆ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルを含む 3 個から 6 個の炭素原子からなる環式アルキル基を示す。

【 0 1 0 0 】

「アリル」という用語は、基 - CH₂ - CH = CH₂ を指す。

【 0 1 0 1 】

少なくとも 1 つの窒素原子を含む 4 員から 6 員の複素環式環には、例えば、それに限定されるものではないが、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン及びモルホリンが含まれる。

【 0 1 0 2 】

薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、所期の投与に適した任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本発明の化合物の薬学的に（即ち生理学的に）許容される塩及びプロドラッグ又はプロドラッグ形態が含まれる。

【0103】

薬学的に許容される付加塩の例には、それに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩（aconate）、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩（embonate）、エナント酸塩（enantate）、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸塩などの非毒性の無機及び有機酸付加塩が含まれる。かかる塩は、周知であり当技術分野で説明されている手順によって形成することができる。

10

【0104】

薬学的に許容されるとみなされないものであり得るシュウ酸などの他の酸は、本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に有用となり得る。

【0105】

本発明の化合物の薬学的に許容されるカチオン塩の例には、それに限定されるものではないが、アニオン基を含有する本発明の化合物のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシニウム（lysini-um）及びアンモニウム塩等が含まれる。かかるカチオン塩は、周知であり当技術分野で説明されている手順によって形成することができる。

20

【0106】

本発明の文脈では、N-含有化合物の「オニウム塩」も、薬学的に許容される塩として企図される。好ましい「オニウム塩」には、アルキルオニウム塩、シクロアルキルオニウム塩及びシクロアルキルアルキルオニウム塩が含まれる。

【0107】

本発明の化合物のプロドラッグ又はプロドラッグ形態の例には、本発明の物質の適切なプロドラッグの例が含まれ、それには、親化合物の1つ又は複数の反応性又は誘導体化可能な（derivatizable）基において修飾されている化合物が含まれる。特に興味深いのは、カルボキシル基、ヒドロキシル基又はアミノ基において修飾されている化合物である。適切な誘導体の例は、エステル又はアミドである。

30

【0108】

本発明の化合物は、溶解形態又は非溶解形態として、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒と一緒にして提供することができる。溶解形態は、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物などの水和形態を含むこともできる。一般に、溶解形態は、本発明の目的の非溶解形態と等価であるとみなされる。

【0109】

立体異性体

40

本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー又はシス-トランス-異性体を含む様々な立体異性体として存在し得ることを、当業者には理解されよう。

【0110】

本発明は、かかるあらゆる異性体及びラセミ混合物を含むその任意の混合物を含む。

【0111】

ラセミ体は、公知の方法及び技術によって、光学対掌体に分割することができる。エナンチオマー化合物（エナンチオマー中間体を含む）を分離する一方法は、化合物がキラル酸である場合、光学的に活性なアミンを使用して、酸での処理によって分割したジアステレオマー塩を遊離することである。ラセミ体を光学対掌体に分割する別の方法は、光学的に活性なマトリックスに対するクロマトグラフィーに基づくものである。したがって本発

50

明のラセミ化合物は、例えばD又はL（酒石酸塩、マンデル酸塩又はカンファースルホン酸塩）塩の、例えば分別結晶によって、それらの光学対掌体に分割することができる。

【0112】

本発明の化合物は、本発明の化合物と、（+）若しくは（-）フェニルアラニン、（+）若しくは（-）フェニルグリシン、（+）若しくは（-）カンファン酸に由来するものなどの光学的に活性なカルボン酸との反応によるジアステレオマーアミドの形成によって、又は本発明の化合物と、光学的に活性なクロロギ酸塩等との反応によるジアステレオマーカルバミン酸塩の形成によって分割することもできる。

【0113】

光学異性体を分割するさらなる方法は、当技術分野で公知である。かかる方法には、Jaque J、Collet A及びWilens Sによって、「エナンチオマー、ラセミ体及び分割（Enantiomers, Racemates, and Resolutions）」、John Wiley及びSons、New York（1981年）に記載されている方法が含まれる。

10

【0114】

光学的に活性な化合物は、光学的に活性な出発材料から調製することもできる。

【0115】

N - オキシド

本発明の文脈では、N - オキシドは、芳香族N - 複素環式化合物、非芳香族N - 複素環式化合物、トリアルキルアミン及びトリアルケニルアミンの窒素原子を含む、第3級アミンのオキシド誘導体を示す。例えばピリジルを含有する化合物のN - オキシドは、1 - オキシ - ピリジン - 2、- 3又は - 4 - イル誘導体であってよい。

20

【0116】

本発明の化合物のN - オキシドは、高温において酢酸などの酸の存在下、過酸化水素などの通常の酸化剤を使用して対応する窒素塩基を酸化することによって、或いは適切な溶媒、例えばジクロロメタン、酢酸エチル若しくは酢酸メチル中、又はクロロホルム若しくはジクロロメタンと3 - クロロペルオキシ安息香酸中、過酢酸などの過酸との反応によって、調製することができる。

【0117】

標識化合物

本発明の化合物は、標識又は非標識形態で 사용할 ことができる。本発明の文脈では、標識化合物は、自然において通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている1つ又は複数の原子を有する。標識化は、前記化合物の容易な定量的検出を可能にする。

30

【0118】

本発明の標識化合物は、診断用ツール、放射性トレーサー又は様々な診断法におけるモニタ用薬剤として、またインビボ受容体画像のために有用となり得る。

【0119】

本発明の標識異性体は、好ましくは、標識として少なくとも1つの放射性核種を含有する。陽電子放出核種は、全て使用対象である。本発明の文脈では、放射性核種は、好ましくは ^2H （重水素）、 ^3H （三重水素）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 及び ^{18}F から選択される。

40

【0120】

本発明の標識異性体の物理的検出方法は、ポジトロン断層法（PET）、単一光子画像コンピュータ断層法（SPECT）、磁気共鳴分光法（MRS）、磁気共鳴画像法（MRI）及びコンピュータX線軸断層法（CAT）又はそれらの組合せから選択することができる。

【0121】

調製方法

本発明の化合物は、化学合成のための通常の方法、例えば実施例に記載の方法によって

50

調製することができる。本願に記載の方法のための出発材料は公知であり、又は市販の化学物質から定法によって容易に調製することができる。

【 0 1 2 2 】

また本発明の一化合物は、定法を使用して本発明の別の化合物に変換することができる。

【 0 1 2 3 】

本明細書に記載の反応の最終生成物は、通常の技術によって、例えば抽出、結晶化、希釈、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

【 0 1 2 4 】

別の場合及び幾つかの場合においてより好都合な方法で本発明の化合物を得るために、本明細書で先に言及した個々の方法ステップを異なる順序で実施できること、及び／又は個々の反応を、全体経路において異なる段階で実施できる（即ち、化学的変換は、本明細書で特定の反応と先に関連付けたものに対する様々な中間体に対して実施できる）ことを、当業者は理解されよう。

【 0 1 2 5 】

生物学的活性

ドーパミン作動性安定剤に特徴的な一般的な薬理作用は、哺乳動物の脳のドーパミン作動性上行投射の末端領域におけるドーパミンのターンオーバー増大である。これは、ドーパミンアンタゴニストの特徴的な特性を有する、例えば線条体の 3, 4 - ジヒドロキシフェニル - 酢酸 (DOPAC) などのドーパミン代謝産物濃度の増大をもたらす脳内の生化学的指標の変化を測定することによって例示され得る。達成可能な DOPAC レベル（線条体）の一般的な増大は、対照の 350 ~ 400 % の範囲である。

【 0 1 2 6 】

本発明の代表的な化合物を、表 1 に示す。

【 0 1 2 7 】

表 1：試験化合物の全身投与後の、ラットの線条体における DOPAC (3, 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸) の増大に対する ED₅₀ 推定値。方法及び統計的計算については、同封の試験を参照のこと。

【表 1】

実施例	ED ₅₀ DOPAC* μmol/kg
例 1	3.4 (2.6-4.1)
例 6	12 (10-16)
例 7	3.1 (2.1-4.0)
例 8	14 (9.2-21)
例 58	<3.7

【 0 1 2 8 】

本発明の化合物は、ドーパミンを調節する特性を保持し、本化合物及びそれらの医薬組成物の両方は、精神障害及び神経障害の両方を含む数々の中枢神経系障害の治療に有用で

ある。特に、本化合物及びそれらの医薬組成物は、ドーパミン系が、直接又は間接的な原因による機能不全である CNS 障害の治療に使用することができる。

【0129】

本発明の化合物及び組成物は、統合失調症並びに統合失調症様障害及び双極性障害、並びに薬物誘発性精神障害を含むあらゆる形態の精神病を改善するために使用することができる。医原性精神障害及び幻覚症並びに非医原性精神障害及び幻覚症を治療することもできる。

【0130】

好ましい一実施形態では、本発明に従って企図される疾患、障害又は状態は、精神病の形態、特に統合失調症、統合失調症様障害、双極性障害又は薬物誘発性精神障害である。

10

【0131】

気分及び不安障害、鬱病並びに強迫神経症も、本発明の化合物及び組成物で治療することができる。

【0132】

ドーパミン作動性系に対して調節作用を有する化合物は、運動及び認知機能を改善するために、並びに加齢に係る情緒障害、神経変性（例えば、認知症及び加齢性認知機能障害）及び発達障害（自閉症スペクトラム障害、ADHD、脳性麻痺、ジルドゥラトウレット症候群など）並びに脳損傷後の治療において使用することもできる。かかる脳損傷は、外傷性、炎症性、感染性、腫瘍性、血管性、低酸素性若しくは代謝性原因によって、又は外因性化学物質との毒性反応によって誘発され得る（外因性化学物質は、乱用物質、薬学的化合物及び環境毒素からなる群から選択される）。

20

【0133】

本発明の化合物及び医薬組成物は、通常、幼年、小児又は青年期において、並びに衝動調節障害において最初に診断される行動障害に使用することもできる。

【0134】

これらは、薬物乱用障害並びに食物誤用を特徴とする障害を治療するために使用することもできる。これらはさらに、睡眠障害、性的障害、摂食障害、肥満及び頭痛並びに筋緊張増大を特徴とする状態における他の痛みからなる群から選択される状態の治療に有用である。

【0135】

30

神経学的適応には、パーキンソン病並びに関連するパーキンソン症候群、ジスキネジア（L-DOPA 誘発性ジスキネジアを含む）及びジストニアにおける精神及び運動機能を改善するための、本化合物及びそれらの医薬組成物の使用が含まれる。これらは、様々な原因のチック及び振戦の緩和に使用することもできる。さらにこれらは、筋緊張の増大を特徴とする状態における痛みを緩和するために使用することができる。

【0136】

これらは、ハンチントン病及び他の運動障害並びに薬物誘発性運動障害の治療に使用することもできる。下肢静止不能及び関連障害並びにナルコレプシーも、本発明に従って含まれる化合物で治療することができる。

【0137】

40

本発明の化合物及びそれらの医薬組成物は、アルツハイマー病又は関連の認知障害の治療に使用することができる。

【0138】

自発運動に対する本発明の化合物の作用を、表 2 に示す。

【0139】

表 2 . 薬物未投与のラットにおける自発運動に対する本発明の化合物の作用。ラットを、薬物投与の直後に運動メーターに置き、自発運動を 60 分間記録した（計数 / 60 分 ± SEM）。

【表 2】

実施例	対照群	3.7 $\mu\text{mol/kg}$	11 $\mu\text{mol/kg}$	33 $\mu\text{mol/kg}$
例 1	8702 $\pm$ 1053	6714 $\pm$ 601	5111 $\pm$ 620	1326 $\pm$ 131
例 6	10941 $\pm$ 2360	9495 $\pm$ 2036	10705 $\pm$ 1903	8064 $\pm$ 707
例 7	6996 $\pm$ 1381	7932 $\pm$ 2067	6884 $\pm$ 400	4408 $\pm$ 212
例 8	8318 $\pm$ 2419	9266 $\pm$ 2706	8320 $\pm$ 2405	5457 $\pm$ 536
例 9	11544 $\pm$ 3670	5419 $\pm$ 1414	2769 $\pm$ 647	1944 $\pm$ 482

10

20

【0140】

直接又は間接的ドーパミン作動性アゴニスト、即ち d - アンフェタミン及び同族体によって誘発された運動増大に対する本発明の化合物の作用を、表 3 に示す。

【0141】

表 3 . アンフェタミン誘発性過剰運動の低減に対する本発明の化合物の作用。方法及び統計的計算については、同封の試験を参照のこと。

【表 3】

実施例	ED ₅₀ $\mu\text{mol/kg}$
例 7	13 (10-15)

30

【0142】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を含む新規な医薬組成物を提供する。

【0143】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物及び CNS 障害の治療におけるそれらの使用に関する。有機酸及び無機酸の両方を使用して、本発明の化合物の薬学的に許容される非毒性の酸付加塩を形成することができる。本発明の化合物の適切な酸付加塩には、前述のものなどの薬学的に許容される塩を用いて形成されるものが含まれる。本発明の化合物を含む医薬組成物は、医薬調製物の製造又は調製物の投与を容易にするために使用される物質を含むこともできる。かかる物質は当業者に周知であり、例えば薬学的に許容される助剤、担体及び保存剤であってよい。

40

50

【 0 1 4 4 】

臨床実施において、本発明の化合物は、通常、活性成分を遊離塩基として、又は塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩若しくはスルファミン酸塩などの薬学的に許容される非毒性の酸付加塩として、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬調製物の形態で、経口、直腸、経鼻投与され、又は注射によって投与されることになる。担体は、固体、半固体又は液体調製物であってよい。通常、活性物質は、調製物の 0 . 1 及び 9 9 重量 %、より具体的には注射を企図した調製物については 0 . 5 及び 2 0 重量 % の間、経口投与に適した調製物については 0 . 2 及び 5 0 重量 % の間を構成することになる。

【 0 1 4 5 】

経口適用のための投与単位形態の、本発明の化合物を含有する医薬調製物を製造するために、選択した化合物を、固体賦形剤、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン又はアミロペクチンなどのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン又はポリビニルピロリジンなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどの潤滑剤と混合し、次いで錠剤に圧縮することができる。コーティングされた錠剤が必要な場合、核（前述の通り調製される）は、例えばアラビアガム、ゼラチン、滑石、二酸化チタン等を含有することができる濃縮糖溶液でコーティングすることができる。或いは、錠剤を、容易に揮発する有機溶媒又は有機溶媒の混合物に溶解した、当業者に公知のポリマーでコーティングすることができる。異なる活性物質又は異なる量の活性化合物を含有する各錠剤を容易に区別するために、これらのコーティングに染料を添加することができる。

【 0 1 4 6 】

軟質ゼラチンカプセルの調製では、活性物質を、例えば植物油又はポリエチレングリコールと混合することができる。硬質ゼラチンカプセルには、錠剤のための前述の賦形剤、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（例えばジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン又はアミロペクチン）、セルロース誘導体又はゼラチンのいずれかを使用して、活性物質の顆粒を入れることができる。液体又は半固体の薬物を、硬質ゼラチンカプセルに充填することもできる。

【 0 1 4 7 】

経口投与に適した錠剤及びカプセル製剤の例を以下に示す。

錠剤 I	m g / 錠剤	
化合物	1 0 0	
ラクトース P h . E u r	1 8 2 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	1 2 . 0	
トウモロコシデンプンペースト（ 5 % w / v ペースト）	2 . 2 5	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
錠剤 I I	m g / 錠剤	
化合物	5 0	
ラクトース P h . E u r	2 2 3 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0	
トウモロコシデンプン	1 5 . 0	
ポリビニルピロリドン（ 5 % w / v ペースト）	2 . 2 5	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
錠剤 I I I	m g / 錠剤	
化合物	1 . 0	
ラクトース P h . E u r	9 3 . 2 5	
クロスカルメロースナトリウム	4 . 0	
トウモロコシデンプンペースト（ 5 % w / v ペースト）	0 . 7 5	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0	
カプセル	m g / カプセル	

10

20

30

40

50

化合物	1 0
ラクトース P h . E u r	4 8 8 . 5
マグネシウム	1 . 5
【 0 1 4 8 】	

直腸適用のための投与単位は、溶液又は懸濁液であってよく、或いは活性物質を中性脂肪基剤との混合物として含む坐剤、又は活性物質を植物油若しくはパラフィン油との混合物として含むゼラチン直腸カプセルの形態で調製することができる。経口適用のための液体調製物は、シロップ又は懸濁液の形態、例えば本明細書に記載の活性物質を約 0 . 2 重量 % から約 2 0 重量 % 含有する溶液であってよく、残りは糖並びにエタノール、水、グリセロール及びプロピレングリコールの混合物である。場合によって、かかる液体調製物は、増粘剤としての着色剤、香味剤、サッカリン及びカルボキシメチルセルロース又は当業者に公知の他の賦形剤を含有することができる。

【 0 1 4 9 】

注射による非経口適用のための溶液は、活性物質の薬学的に許容される水溶性の塩の水溶液として、好ましくは 0 . 5 重量 % から約 1 0 重量 % の濃度で調製することができる。これらの溶液は、安定剤及び / 又は緩衝剤を含有することもでき、好都合には、様々な投与単位のアンプルとして提供することができる。治療を受ける患者への使用及び投与は、当業者には容易に明らかとなる。

【 0 1 5 0 】

鼻腔内投与又は吸入による投与について、本発明の化合物は、溶液剤、乾燥散剤又は懸濁剤の形態で送達することができる。投与は、患者が圧縮し、若しくはポンプを使用するポンプ式スプレー容器を介して、又は加圧容器若しくはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物によって、適切な推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスを使用して行うことができる。本発明の化合物は、乾燥散剤吸入器を介して、担体物質（例えばサッカリド）と組み合わせた微粉碎した散剤として、又は微粒子として投与することもできる。吸入器、ポンプスプレー又はエアゾールスプレーは、単回又は多回用量であってよい。用量は、測定した量の活性化化合物を送達するバルブを介して制御することができる。

【 0 1 5 1 】

本発明の化合物は、制御放出製剤として投与することもできる。化合物は、望ましい期間、一定の薬理活性を維持するために必要な速度で放出される。かかる剤形は、所定の期間中、薬物を身体に供給し、したがって従来の非制御製剤よりも長い期間、薬物レベルを治療範囲内に維持する。化合物は、活性化化合物の放出を標的とする制御放出製剤として製剤化することもできる。例えば化合物の放出は、製剤の pH 感度によって、消化器系の特定領域に限定することができる。かかる製剤は、当業者に周知である。

【 0 1 5 2 】

製剤化及び投与技術についてのさらなる詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co.、ペンシルベニア州イーストン)の最新版に見ることができる。

【 0 1 5 3 】

治療を受ける障害及び患者並びに投与経路に応じて、組成物は様々な用量で投与され得る。投与はまた、効力と吸収性の関係並びに投与頻度及び経路に応じて変わることになる。かかる用量は、1 日 1 回、2 回又は 3 回以上投与することができる。本発明の化合物は、1 日当たり体重 1 k g につき 0 . 0 1 m g から 5 0 0 m g の範囲の用量で対象に投与できるが、治療を受ける対象の体重、性別及び状態、治療を受ける病状、並びに選択される特定の投与経路に応じて、必然的に変動が生じることになる。しかし最も望ましくは、1 日当たり体重 1 k g につき 0 . 1 m g から 1 0 m g の範囲の投与量レベルの単回用量又は分割用量が、疾患の治療のためにヒトに使用される。或いは、化合物の 0 . 1 n M から 1 0 μ M の間の血清濃度が得られるような投与量レベルである。

【 実施例 】

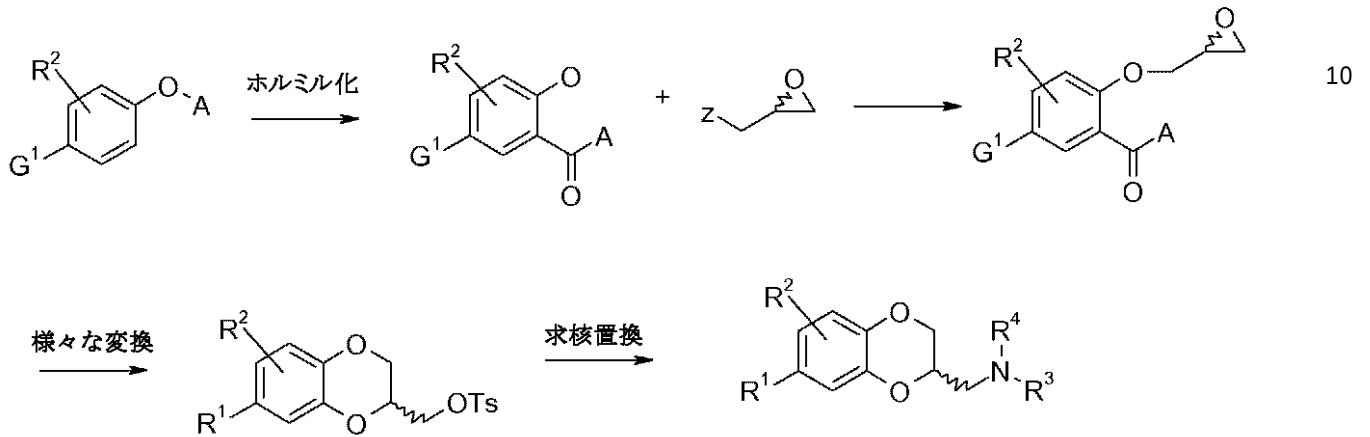
【 0 1 5 4 】

本発明を、以下の実施例において、またスキーム 1 ～ 3 において以下に概説の通りさらに例示するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【 0 1 5 5 】

【 化 1 0 】

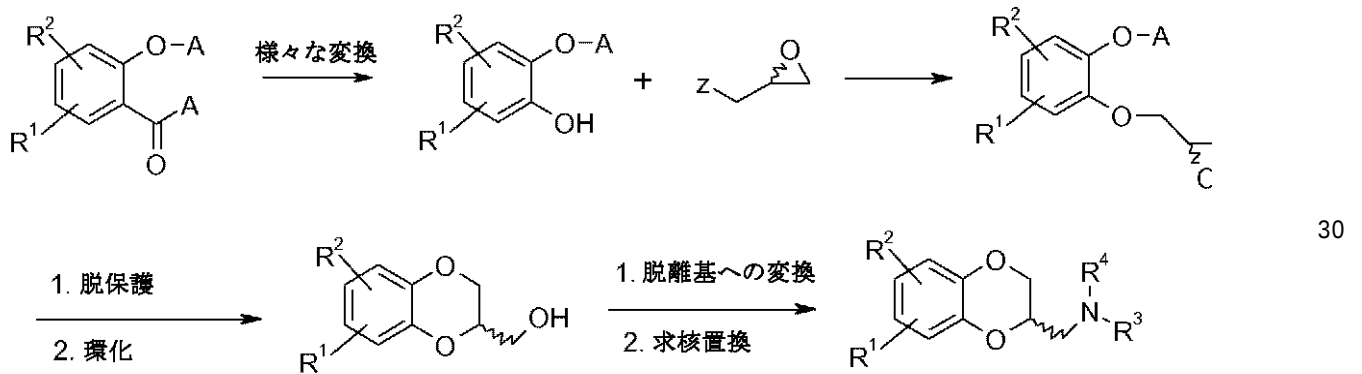
スキーム 1



【 0 1 5 6 】

【 化 1 1 】

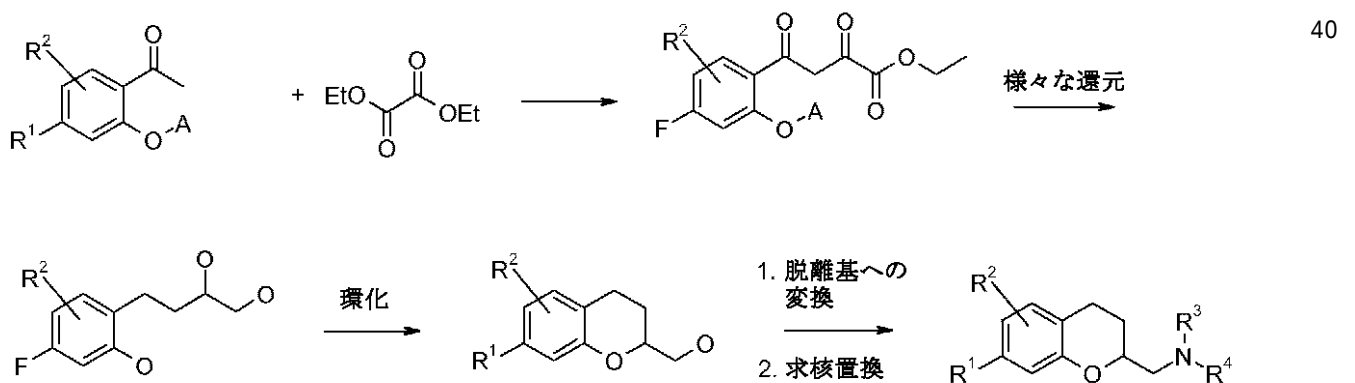
スキーム 2



【 0 1 5 7 】

【 化 1 2 】

スキーム 3



【 0 1 5 8 】

スキーム 1 ~ 3 の置換基は、以下の通りである。z は脱離基であり、 G^1 は、 R^1 又は R^1 に変換することができる基であり、A は、アルキル、水素又は保護基である。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、先に定義の通りである。

【 0 1 5 9 】

(例 1)

N - { [(2 S) - 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

[(2 R) - 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル]
メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (3 . 1 g 、 7 . 8 m m o l) 、 K_2CO_3 (1
. 3 g 、 9 . 3 m m o l) 及びプロパン - 1 - アミン (0 . 7 0 m l 、 8 . 5 m m o l)
の A C N (1 5 m l) 中混合物を、3 バッチに分け、マイクロ波照射の下、1 8 0 にし
て 1 0 分間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を一緒にし、次いでセライトパ
ッドを介して濾過し、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A
c) で精製することによって、標題化合物 (1 . 7 9 g 、 8 1 %) を得た。アミンを塩酸
塩に変換し、E t O H / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 1 9 4 。M S m / z (相
対強度、7 0 e V) 2 8 6 (M + , 4) 、 2 8 5 (M + , 5) 、 7 8 (1 3) 、 7 2 (b
p) 、 5 1 (1 0) 。[α] = - 7 5 ° (メタノール) 。

10

【 0 1 6 0 】

(例 2)

N - [(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)
メチル] プロパン - 1 - アミン

(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メ
チル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 4 4 g 、 2 . 5 m m o l) 、プロパン - 1 -
アミン (1 . 5 m l) 及び A C N (4 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、1 4 0
にして 2 0 分間加熱した。収率 : 0 . 2 g (3 2 %) 。アミンを臭化水素酸塩に変換し、
E t O H / ジイソプロピルエーテルから結晶化させた。M . p . 2 6 2 。M S m / z (相
対強度、7 0 e V) 2 4 3 (M + , 1 0) 、 1 1 7 (5) 、 1 1 6 (5) 、 8 8 (1 4
) 、 7 2 (b p) 。

20

【 0 1 6 1 】

(例 3)

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチ
ル] プロパン - 1 - アミン

(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4
- メチルベンゼンスルホナート (0 . 8 7 g 、 2 . 6 m m o l) 及びプロパン - 1 - アミ
ン (2 m l) の A C N (3 m l) 中混合物を、マイクロ波照射の下、1 3 0 で 1 2 分間
加熱した。溶液を蒸発乾固させ、S C X - 3 カチオン交換カラムで精製した。フラッシュ
カラムクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) でさらに精製することによって、標
題生成物 (0 . 3 2 g 、 5 5 %) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、E t O H / ジエチル
エーテルから結晶化させた。M . p . 1 8 7 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 2
5 (M + , 2 3) 、 1 3 9 (4) 、 9 8 (8) 、 7 2 (b p) 、 7 0 (9) 。

30

【 0 1 6 2 】

(例 4)

N - [(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル
] プロパン - 1 - アミン

(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 -
メチルベンゼンスルホナート (1 . 3 g 、 3 . 7 m m o l) 及びプロパン - 1 - アミン (1
m l) の A C N (3 m l) 中混合物を、マイクロ波照射の下、1 2 0 にして 2 0 分間
加熱し、次いで 1 3 0 にして 1 0 分間加熱した。反応混合物を S C X - 3 カチオン交換
カラム (M e O H / T E A 4 : 1) で精製し、シリカパッドを介して濾過して (E t O A

40

50

c / MeOH)、標題化合物 (0.46 g、52%) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、EtOH/Et₂O から結晶化させた。M.p. 191。MSm/z (相対強度、70 eV) 241 (M⁺, 26)、243 (M⁺, 8)、106 (5)、73 (5)、72 (bp)。

【0163】

(例5)

3 - [(プロピルアミノ)メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (1 g、2.4 mmol) 及びプロパン - 1 - アミン (1 ml) の ACN (6 ml) 中混合物を、マイクロ波照射の下、120 にして20分間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、Na₂CO₃ 及び EtOAc を添加し、各相を分離した。混合有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって、標題化合物を得た。収率: 0.4 g (54%)。アミンをフマル酸塩に変換し、EtOH/Et₂O から結晶化させた。M.p. 178。MSm/z (相対強度、70 eV) 301 (M⁺, 28)、272 (5)、222 (4)、151 (5)、72 (bp)。

10

【0164】

(例6)

3 - [(プロピルアミノ)メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

(7 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.5 g、1.1 mmol) 及びプロパン - 1 - アミン (0.4 ml、5.4 mmol) の ACN (3 ml) 中混合物を、マイクロ波照射の下、120 で20分間加熱し、次いで蒸発乾固させた。Na₂CO₃ (10%) 及び EtOAc を添加した。各相を分離し、有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。生成物をシリカで精製し、同じ化合物の別のバッチと混合した。アミンをフマル酸塩に変換し、EtOH/Et₂O から結晶化させた。M.p. 163。MSm/z (相対強度、70 eV) 355 (M⁺, 14)、326 (7)、222 (4)、72 (bp)、70 (6)。

20

30

【0165】

(例7)

N - [(7, 8 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン

(7, 8 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.16 g、0.4 mmol)、プロパン - 1 - アミン (3 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 にして15分間加熱した。溶液を蒸発乾固させ、残渣を EtOAc/Et₂O に溶解した。溶液を HCl (10%) で抽出し、混合水相を塩基性にし、EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させた。同じ化合物の別のバッチ (0.22 g) と一緒にフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (0.2 g、59%) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、EtOH/Et₂O から結晶化させた。M.p. 184。MSm/z (相対強度、70 eV) 243 (M⁺, 11)、88 (6)、73 (5)、72 (bp)、70 (6)。

40

【0166】

(例8)

N - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン

(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (1 g、2.8 mmol)、プロパン - 1 - アミン

50

(3 m l) 及び A C N (2 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で20分間加熱し、次いで蒸発乾固させた。E t ₂ O 及び H C l (1 %) を添加し、各相を分離した。水相を塩基性にし、E t O A c で抽出した。混合有機相を乾燥させ、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c) で精製することによって、標題化合物 (0 . 4 g 、 63 %) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、E t O H / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 157 。 M S m / z (相対強度、70 e V) 243 (M + , 8) 、 88 (6) 、 73 (5) 、 72 (b p) 、 70 (6) 。

【 0 1 6 7 】

(例 9)

1 - { [(2 S) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } ピロリジン

[(2 R) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 22 g 、 0 . 65 m m o l) 、 K ₂ C O ₃ (0 . 1 g 、 0 . 71 m m o l) 及びピロリジン (0 . 06 m l 、 0 . 71 m m o l) のアセトニトリル (3 m l) 中混合物を、マイクロ波照射の下、180 にして5分間加熱し、セライトパッドを介して濾過した。得られた生成物を、同じ生成物の別のバッチと一緒にし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c / M e O H) で精製して、標題化合物 (0 . 11 g 、 34 %) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、M e O H / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 215 。 M S m / z (相対強度、70 e V) 237 (M + , 10) 、 110 (4) 、 85 (6) 、 84 (b p) 、 70 (5) 。

【 0 1 6 8 】

(例 10)

1 - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン

(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 032 g 、 0 . 095 m m o l) 及びメタンアミン (H ₂ O 中 40 % 、 0 . 5 m l) の A C N (2 m l) 中溶液を、マイクロ波照射の下、120 で20分間加熱した。M S m / z (相対強度、70 e V) 197 (M + , b p) 、 166 (11) 、 139 (17) 、 109 (12) 、 70 (27) 。

【 0 1 6 9 】

(例 11)

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ブタン - 1 - アミン

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 023 g 、 0 . 068 m m o l) 、ブタン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (2 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 239 (M + , 47) 、 139 (5) 、 98 (9) 、 86 (b p) 、 70 (10) 。

【 0 1 7 0 】

(例 12)

2 - { [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] アミノ } エタノール

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 026 g 、 0 . 077 m m o l) 、 2 - アミノエタノール (0 . 5 m l) 、 A C N (2 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 227 (M + , 14) 、 196 (7) 、 139 (5) 、 74 (b p) 、 56 (19) 。

【 0 1 7 1 】

(例 13)

N - [(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチ

ル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.016 g、0.047 mmol)、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 267 (M+, 1)、238 (5)、115 (8)、114 (bp)、86 (10)。

【0172】

(例 14)

N - エチル - N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 1 - アミン

10

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.025 g、0.074 mmol)、N - エチルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 253 (M+, 2)、101 (7)、100 (bp)、72 (9)、58 (8)。

【0173】

(例 15)

1 - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ピペリジン

20

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.039 g、0.12 mmol)、ピペリジン (0.5 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 251 (M+, 5)、124 (3)、99 (8)、98 (bp)、70 (4)。

【0174】

(例 16)

N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン

30

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.062 g、0.18 mmol)、エタンアミン (H₂O 中 70%、0.5 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 211 (34)、139 (4)、98 (5)、70 (7)、58 (bp)。

【0175】

(例 17)

N - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロブ - 2 - エン - 1 - アミン

40

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.043 g、0.13 mmol)、プロブ - 2 - エン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 223 (M+, 14)、139 (4)、99 (4)、71 (5)、70 (bp)。

【0176】

(例 18)

1 - [(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.034 g、0.10 mmol)、N - メチルメタンアミン (H₂O 中 40%、1 ml)、ACN (2 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 211 (M+, 11)、99 (3)、84 (3

50

)、70(5)、58(bp)。

【0177】

(例19)

N-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]-N-メチルプロパン-1-アミン

例10に従って、(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.037g、0.11mmol)、N-メチルプロパン-1-アミン(1ml)、ACN(2ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV)239(M+,5)、210(3)、87(6)、86(bp)、58(11)。

10

【0178】

(例20)

1-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アゼチジン

(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.037g、0.11mmol)及びアゼチジン(0.2ml)のACN(1ml)中混合物を、マイクロ波照射の下、120℃で30分間加熱した。MSm/z(相対強度、70eV)223(M+,14)、166(2)、99(3)、71(5)、70(bp)。

20

【0179】

(例21)

4-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]モルホリン

例10に従って、(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.089g、0.26mmol)、モルホリン(1ml)、ACN(2ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV)253(M+,10)、101(6)、100(bp)、70(5)、56(5)。

【0180】

(例22)

N-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]-2-メトキシエタンアミン

例10に従って、(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.037g、0.11mmol)、2-メトキシエタンアミン(1ml)、ACN(2ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV)241(M+,39)、196(23)、88(bp)、70(10)、56(12)。

30

【0181】

(例23)

N-エチル-N-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]エタンアミン

例10に従って、(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.021g、0.062mmol)、N-エチルエタンアミン(1ml)、ACN(2ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV)239(M+,2)、87(6)、86(bp)、72(3)、58(5)。

40

【0182】

(例24)

N-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]-N-メチルエタンアミン

50

例 10 に従って、(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 7 g、0 . 0 8 0 m m o l)、N - メチルエタンアミン (1 m l)、A C N (2 m l) を使用して調製した。M S m / z (相 対 強 度、7 0 e V) 2 2 5 (M + , 5)、9 8 (3)、7 3 (5)、7 2 (b p)、7 0 (4)。

【 0 1 8 3 】

(例 2 5)

3 - [(メチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、メタンアミン (H C l 塩、0 . 2 g、2 . 4 m m o l) 及び K₂ C O₃ (0 . 2 g) の A C N (3 m l) 中溶液を、マイクロ波照射の下、1 2 0 で 2 0 分間加熱した。メタンアミン (E t O H 中 3 3 %、1 m l) を添加し、溶液を、マイクロ波照射の下、1 2 0 で 2 0 分間、さらに加熱した。M S m / z (相 対 強 度、7 0 e V) 2 7 3 (M + , b p)、2 3 0 (8 0)、1 5 1 (6 6)、7 9 (1 2)、7 0 (1 9)。

10

【 0 1 8 4 】

(例 2 6)

3 - [(エチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

20

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、エタンアミン (H C l 塩、0 . 2 g、2 . 4 m m o l)、K₂ C O₃ (0 . 2 g)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相 対 強 度、7 0 e V) 2 8 7 (M + , 1 5)、2 3 0 (4)、1 5 1 (6)、8 4 (5)、5 8 (b p)。

【 0 1 8 5 】

(例 2 7)

3 - [(ブチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、ブタン - 1 - アミン (0 . 2 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相 対 強 度、7 0 e V) 3 1 5 (M + , 1 3)、1 5 1 (4)、1 1 2 (5)、8 6 (b p)、7 0 (7)。

30

【 0 1 8 6 】

(例 2 8)

3 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l) 及び 2 - アミノエタノール (0 . 1 m l) の A C N (3 m l) 中溶液を、マイクロ波照射の下、1 2 0 で 2 0 分間加熱した。2 - アミノエタノール (1 m l) を添加し、混合物を、マイクロ波照射の下、1 2 0 で 2 0 分間、さらに加熱した。M S m / z (相 対 強 度、7 0 e V) 3 0 3 (1 1)、2 7 2 (2 4)、1 5 1 (5)、7 4 (b p)、5 6 (1 4)。

40

【 0 1 8 7 】

(例 2 9)

3 - [(ジプロピルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 2 8 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4

50

- ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0 . 3 m l + 1 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 1 4 (M + , 6)、1 1 5 (8)、1 1 4 (b p)、1 1 2 (5)、8 6 (6)。

【 0 1 8 8 】

(例 3 0)

3 - { [エチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 2 8 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、N - エチルプロパン - 1 - アミン (0 . 3 m l + 1 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 9 (M + , 1)、1 0 1 (7)、1 0 0 (b p)、7 2 (5)、5 8 (6)。

10

【 0 1 8 9 】

(例 3 1)

3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 1 0 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、ピペリジン (0 . 2 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 7 (M + , 3)、1 2 4 (5)、9 9 (7)、9 8 (b p)、5 5 (4)。

20

【 0 1 9 0 】

(例 3 2)

3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 1 0 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、N - メチルメタンアミン (H ₂ O 中 4 0 %、1 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 7 (M + , 8)、8 4 (4)、7 9 (3)、5 9 (4)、5 8 (b p)。

30

【 0 1 9 1 】

(例 3 3)

3 - { [メチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 1 0 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、N - メチルプロパン - 1 - アミン (1 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 1 5 (M + , 3)、1 1 2 (6)、8 7 (6)、8 6 (b p)、8 4 (6)、5 8 (5)。

40

【 0 1 9 2 】

(例 3 4)

3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 1 0 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g、0 . 2 4 m m o l)、モルホリン (0 . 2 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 9 (M + , 6)、1 2 6 (2)、1 0 1 (6)、1 0 0 (b p)、5 6 (4)。

50

【 0 1 9 3 】

(例 35)

3 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.24 mmol)、N - エチルエタンアミン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 315 (M+, 3)、112 (3)、87 (6)、86 (bp)、58 (4)。

【0194】

(例 36)

3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.24 mmol)、ピロリジン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 313 (M+, 4)、110 (5)、85 (6)、84 (bp)、55 (4)。

【0195】

(例 37)

3 - [(アリルアミノ)メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.24 mmol)、プロブ - 2 - エン - 1 - アミン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 299 (M+, 14)、220 (7)、151 (6)、96 (5)、70 (bp)。

【0196】

(例 38)

3 - { [エチル(メチル)アミノ]メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.24 mmol)、N - メチルエタンアミン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 301 (M+, 4)、98 (3)、84 (3)、73 (5)、72 (bp)。

【0197】

(例 39)

3 - { [(2 - メトキシエチル)アミノ]メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 10 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.24 mmol)、2 - メトキシエタンアミン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 317 (M+, 12)、272 (29)、88 (bp)、70 (9)、56 (9)。

【0198】

(例 40)

3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメタンスルホナート

例 20 に従って、{ 7 - [(メチルスルホニル)オキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル}メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.05 g、

10

20

30

40

50

0.012 mmol)、アゼチジン(0.1 ml)、ACN(1.5 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 300(M+, 9)、299(M+, 59)、220(6)、192(8)、70(bp)。

【0199】

(例41)

3-[(メチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.1 g、0.21 mmol)、メタンアミン(H₂O中40%、1 ml)、ACN(3 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 327(M+, bp)、163(17)、123(15)、70(48)、69(68)。

10

【0200】

(例42)

3-[(エチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.1 g、0.21 mmol)、エタンアミン(H₂O中70%、1 ml)、ACN(3 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 341(M+, 7)、84(5)、69(7)、59(4)、58(bp)。

20

【0201】

(例43)

3-[(ブチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.1 g、0.21 mmol)、ブタン-1-アミン(1 ml)、ACN(3 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 369(M+, 5)、87(6)、86(bp)、70(8)、69(6)。

30

【0202】

(例44)

3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.1 g、0.21 mmol)、2-アミノエタノール(1 ml)、ACN(3 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 357(M+, 8)、326(19)、74(bp)、69(9)、56(12)。

40

【0203】

(例45)

3-[(ジプロピルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(0.1 g、0.21 mmol)、N-プロピルプロパン-1-アミン(1 ml)、ACN(3 ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70 eV) 396(M+, 1)、368(41)、115(41)、114(bp)、112(32)。

【0204】

(例46)

50

3 - { [エチル (プロピル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 N - エチルプロパン - 1 - アミン (1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 382 (M + , 1) 、 354 (11) 、 221 (6) 、 101 (7) 、 100 (b p) 。

【 0 2 0 5 】

(例 4 7)

3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

10

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 ピペリジン (1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 381 (M + , 4) 、 248 (9) 、 124 (5) 、 99 (6) 、 98 (b p) 。

【 0 2 0 6 】

(例 4 8)

3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

20

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 N - メチルメタンアミン (H₂O 中 40 % 、 1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 341 (M + , 2) 、 84 (5) 、 69 (5) 、 59 (4) 、 58 (b p) 。

【 0 2 0 7 】

(例 4 9)

3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

30

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 モルホリン (1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 383 (M + , 1) 、 101 (6) 、 100 (b p) 、 70 (5) 、 56 (5) 。

【 0 2 0 8 】

(例 5 0)

3 - [(ジエチルアミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 N - エチルエタンアミン (1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 368 (M + , 1) 、 112 (4) 、 87 (5) 、 86 (b p) 、 58 (4) 。

40

【 0 2 0 9 】

(例 5 1)

3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例 10 に従って、(7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 1 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 ピロリジン (1 m l) 、 A C N (3 m l) を使用し

50

て調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 367 (M+, 1)、110 (5)、85 (6)、84 (bp)、69 (4)。

【0210】

(例52)

3 - [(アリルアミノ)メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.21 mmol)、プロブ - 2 - エン - 1 - アミン (1 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 353 (M+, 5)、220 (3)、96 (5)、70 (bp)、69 (7)。

10

【0211】

(例53)

3 - {[エチル(メチル)アミノ]メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.21 mmol)、N - メチルエタンアミン (1 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 355 (M+, 1)、98 (4)、73 (5)、72 (bp)、69 (5)。

20

【0212】

(例54)

3 - {[(2 - メトキシエチル)アミノ]メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.21 mmol)、2 - メトキシエタンアミン (1 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 371 (M+, 2)、326 (17)、88 (bp)、70 (17)、56 (9)。

30

【0213】

(例55)

3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.05 g、0.1 mmol)、アゼチジン (0.1 ml)、ACN (1.5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 353 (M+, 1)、192 (2)、71 (5)、70 (bp)、69 (6)。

【0214】

(例56)

3 - {[メチル(プロピル)アミノ]メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

例10に従って、(7 - {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ} - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.1 g、0.21 mmol)、N - メチルプロパン - 1 - アミン (1 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 369 (M+, 1)、340 (11)、207 (7)、86 (bp)、84 (7)。

40

【0215】

(例57)

1 - [(6, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル

50

) メチル] ピロリジン

(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 4 4 g 、 1 . 2 m m o l) 及びピロリジン (1 . 5 m l) の A C N (4 m l) 中混合物を、マイクロ波照射の下、140 で15分間加熱し、次いで同じ生成物の別のバッチ (0 . 4 g s m) と混合した。混合したバッチを蒸発乾固させ、E t O A c 及び H ₂ O に溶解した。有機相を H ₂ O で洗浄し、H C l (1 0 %) で抽出した。水相を塩基性にし (N a ₂ C O ₃) 、E t O A c で抽出した。収率 : (0 . 2 g 、 4 0 %) 。アミンを臭化水素酸塩に変換し、E t O H / ジイソプロピルエーテルから結晶化させた。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 5 5 (M + , 2) 、 8 8 (6) 、 8 5 (6) 、 8 4 (b p) 、 5 5 (7) 。

10

【 0 2 1 6 】

(例 5 8)

N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

[(2 R) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 4 8 g 、 1 . 2 3 m m o l) 、プロパン - 1 - アミン (1 m l) 及び A C N (2 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で30分間加熱した。プロパンアミン (0 . 5 m l) を添加し、混合物を、マイクロ波照射の下、120 で30分間、再度加熱した。S C X - 3 カラム (T E A / M e O H) 及び分取 H P L C (M e O H / N H ₃ 緩衝液) で精製した。収率 : 0 . 1 2 g 、 4 0 % 。アミンを塩酸塩に変換し、M e O H / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 1 6 6 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 7 5 (M + , 3) 、 1 2 0 (4) 、 7 3 (5) 、 7 2 (b p) 、 7 0 (6) 。[α] = - 5 2 ° (メタノール) 。

20

【 0 2 1 7 】

(例 5 9)

1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N - メチルメタンアミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、メタンアミン (E t O H 中 3 3 % 、 0 . 5 m l) 、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 1 5 (M + , b p) 、 1 4 5 (2 9) 、 1 1 7 (4 8) 、 8 8 (9 5) 、 7 0 (5 5) 。

30

【 0 2 1 8 】

(例 6 0)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] エタンアミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、エタンアミン (M e O H 中 2 . 0 M 、 0 . 5 m l) 、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 2 9 (M + , 1 0) 、 8 7 (1 1) 、 7 0 (5) 、 5 8 (b p) 、 5 6 (5) 。

40

【 0 2 1 9 】

(例 6 1)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロブ - 2 - エン - 1 - アミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、プロブ - 2 - エン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 4 1 (M + , 5) 、 1 1 7 (6) 、 8 8 (9) 、 7 0 (b p) 、 6 8 (7) 。

50

【0220】

(例62)

4 - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] モルホリン

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、モルホリン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 2 7 1 (M + , 3) 、 1 0 1 (7) 、 1 0 0 (b p) 、 8 8 (5) 、 7 0 (4) 、 5 6 (8) 。

【0221】

10

(例63)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] ブタン - 1 - アミン

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、ブタン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 2 5 7 (M + , 1 1) 、 8 8 (1 4) 、 8 6 (b p) 、 7 0 (1 1) 、 5 7 (8) 。

【0222】

20

(例64)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - プロピルプロパン - 1 - アミン

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、 N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 2 8 5 (M + , 1) 、 2 5 6 (1 0) 、 1 1 5 (8) 、 1 1 4 (b p) 、 8 6 (1 2) 、 7 2 (6) 。

【0223】

(例65)

1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン

30

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、 N - メチルメタンアミン (M e O H 中 2 . 0 M 、 0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 2 2 9 (M + , 2) 、 1 1 7 (3) 、 8 8 (7) 、 8 4 (3) 、 5 9 (4) 、 5 8 (b p) 。

【0224】

(例66)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] - N - エチルエタンアミン

40

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 、 N - エチルエタンアミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 2 5 7 (M + , 1) 、 8 8 (5) 、 8 7 (7) 、 8 6 (1 0 0) 、 5 8 (8) 、 5 6 (5) 。

【0225】

(例67)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル] プロパン - 2 - アミン

50

例10に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ

ン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 6 1 m m o l)、プロパン - 2 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l)を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 4 3 (M + , 9)、8 8 (1 6)、8 4 (1 3)、7 2 (b p)、5 6 (1 0)。

【 0 2 2 6 】

(例 6 8)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - N - メチルプロパン - 1 - アミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 6 1 m m o l)、N - メチルプロパン - 1 - アミン (N - , N -) (0 . 5 m l)、A C N (3 m l)を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 5 7 (M + , 1)、8 8 (9)、8 7 (6)、8 6 (b p)、8 4 (9)、5 8 (1 6)。

10

【 0 2 2 7 】

(例 6 9)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - N - エチルプロパン - 1 - アミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 6 1 m m o l)、N - エチルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l)を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 7 1 (M + , 1)、1 0 1 (8)、1 0 0 (b p)、9 8 (6)、7 2 (1 3)、5 8 (1 3)。

20

【 0 2 2 8 】

(例 7 0)

2 - { [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] アミノ } エタノール

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 6 1 m m o l)、2 - アミノエタノール (0 . 5 m l)、A C N (3 m l)を使用して調製した。

30

【 化 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.43-6.49 (2H, m), δ 4.30-4.34 (2H, m), δ 4.04 (1H, dd, J 11.6 Hz, J 7.6), 3.68 (2H, t, J 5.2 Hz), δ 2.93 (2H, t, J 4.8 Hz), δ 2.84 (2H, t, J 4.8 Hz).

【 0 2 2 9 】

(例 7 1)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - N - メチルエタンアミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 6 1 m m o l)、N - メチルエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l)を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 4 3 (M + , 1)、1 1 7 (3)、8 8 (7)、8 4 (4)、7 3 (5)、7 2 (b p)。

40

【 0 2 3 0 】

(例 7 2)

N - [(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - 2 - メトキシエタンアミン

例 1 0 に従って、(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ

50

ン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、2 - メトキシエタンアミン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 259 (M+, 9)、214 (13)、88 (bp)、70 (11)、58 (10)、56 (19)。

【0231】

(例 73)

1 - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]アゼチジン

例 10 に従って、(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、アゼチジン (0.2 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 241 (M+, 6)、116 (5)、88 (9)、71 (5)、70 (bp)。

10

【0232】

(例 74)

N - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン

例 10 に従って、(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 257 (M+, 11)、214 (14)、88 (14)、86 (bp)、70 (12)、57 (15)。

20

【0233】

(例 75)

1 - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]ピロリジン

例 10 に従って、(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、ピロリジン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 255 (M+, 2)、110 (5)、88 (6)、84 (bp)、85 (6)、55 (5)。

30

【0234】

(例 76)

1 - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル]ピペリジン

例 10 に従って、(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、ピペリジン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 269 (M+, 1)、99 (7)、98 (bp)、88 (5)、70 (4)、55 (6)。

40

【0235】

(例 77)

N - [(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル] - 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン

(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0.020 g、0.0561 mmol)、3 - フルオロプロパン - 1 - アミン (MeOH 80% / TEA 20% 中 0.23 M、1 ml)、ACN (3 ml) の溶液を、マイクロ波照射の下、120 °C で 1 時間 20 分加熱した。MS m/z (相対強度、70 eV) 261 (M+, 6)、91 (5)、90 (bp)、88 (12)、70 (10)。

50

【 0 2 3 6 】

(例 7 8)

2 - ({ [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール

[(2 R) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 2 5 g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 2 - アミノエタノール (1 m l) 及び A C N (2 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で30分間加熱した。分取 H P L C (M e O H / N H ₃ 緩衝液) によって精製した。収率: 0 . 0 6 0 g 、 3 4 % 。アミンをシュウ酸塩に変換し、E t O H から結晶化させた。M . p . 1 8 1 . 5 ~ 1 8 1 . 9 。

10

【 化 1 4 】

¹H-NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 7.17 (1H, d, J 2.3), δ 7.13 (1H, dd, J 8.6, 2.3), δ 7.02 (1H, d, J 8.69), δ 4.39 (1H, dd, J 11.5, 2.3), δ 4.34 (1H, m), δ 4.05 (1H, dd J 11.5, 7.2), δ 3.68 (2H, t, J 5.5), δ 2.91 (2H, dd, J 7.0, 5.0), δ 2.79 (2H, dd, J 7.0, 5.0) ppm (J値はHz単位で、シフトは3.31 ppmの溶媒ピークに対する値) [α] = -43° (メタノール).

【 0 2 3 7 】

20

(例 7 9)

N - { [7 - (フルオロメチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

(7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 5 8 g 、 1 . 5 m m o l) 、 プロパン - 1 - アミン (2 m l) 及びアセトニトリル (8 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で30分間加熱した。生成物を蒸発乾固させ、E t O A c に溶解し、H C l (H ₂ O 中 1 0 %) で抽出した。混合水相を、N a O H (2 0 %) を使用して塩基性にした。E t O A c を使用して水相を抽出することによって、標題化合物 (0 . 3 3 g 、 9 9 %) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、M e O H から再結晶化させた。M . p . 2 1 2 . 8 ~ 2 1 3 . 6 。 M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 2 3 (M + , 2 8) 、 1 9 4 (1 3) 、 1 2 5 (7) 、 9 6 (8) 、 7 2 (b p) 。

30

【 0 2 3 8 】

調製例

(調製例 1)

5 - プロモ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアルデヒド

5 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 0 g 、 4 9 . 8 m m o l) 、 R - グリシジルトシレート (1 1 . 4 g 、 4 9 . 8 m m o l) 及び K ₂ C O ₃ (6 . 9 g 、 4 9 . 8 m m o l) の D M F (1 2 0 m l) 中混合物を、100 で4時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、水及びE t O A c を添加した。各相を分離し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮して、標題化合物 (1 0 . 9 g) を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 5 8 (M + , 8 8) 、 2 5 6 (M + , 8 2) 、 2 0 0 (8 9) 、 1 9 8 (9 8) 、 6 3 (9 9) 、 5 7 (b p) 。

40

【 0 2 3 9 】

(調製例 2)

5 - プロモ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルマート

5 - プロモ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアルデヒド (1 0 . 9 g 、 4 2 . 2 m m o l) の D C M (2 0 0 m l) 中溶液に、m - C P B A (7 7 % 、 1 3 . 2 g 、 5 9 . 1 m m o l) を添加した。溶液を、終夜、加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。N a ₂ C O ₃ 水溶液 (1 0 %) を添加し、各相を分離した。有機相をブラ

50

インで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製して、標題化合物 (9.02 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 275 (M^+ , 4)、273 (M^+ , 4)、189 (46)、187 (48)、57 (bp)、51 (79)。

【0240】

(調製例3)

[(2S) - 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メタノール

5 - ブロモ - 2 - [(2S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルマート (9 g、33.0 mmol) 及び NaOH (2 M、50 ml) の混合物を、1 時間 30 分、加熱還流し、終夜室温に静置した。混合物を EtOAc で抽出した。混合有機相を水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。油性生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製して、標題化合物 (4.9 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 245 (M^+ , 93) 244 (M^+ , bp)、188 (62)、79 (88)、51 (69)。

10

【0241】

(調製例4)

[(2R) - 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

[(2S) - 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メタノール (4.9 g、20.0 mmol) のピリジン (10 ml) 中溶液に、トルエンスルホニルクロリド (6.7 g、22.0 mmol) を添加した。混合物を6つの均等なバッチに分け、マイクロ波照射の下、100 にして60秒 (sek) 間加熱した。バッチを混合し、HCl (H_2O 中 10%) 及び EtOAc を添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (5.7 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 400 (M^+ , 44)、399 (M^+ , 41)、227 (50)、226 (52)、91 (bp)。

20

【0242】

(調製例5)

4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェノール

1, 2 - ジフルオロ - 4, 5 - ジメトキシベンゼン (5 g、28.7 mmol) の DMF (14 ml) 中溶液に、ナトリウムチオメトキシド (6.2 g、88.5 mmol) を添加した。30分後、さらなる DMF (4 ml) を添加した。混合物を、室温で1時間30分攪拌し、氷浴で冷却した。水を添加し、次いで HCl (H_2O 中 10%) を添加した。溶液を EtOAc で抽出し、混合有機相を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、 EtOH で蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (1.5 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 160 (M^+ , 82) 145 (bp)、117 (63)、97 (8)、88 (9)。

30

40

【0243】

(調製例6)

2 - [(4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) メチル] オキシラン

4, 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェノール (0.4 g、2.6 mmol) を EtOH (20 ml) に溶解した。エピブロモヒドリン (0.3 ml、3.4 mmol) を添加し、その後 KOH (0.2 g、2.8 mmol) 及び水 (0.5 ml) を添加した。得られた溶液を、1 時間 45 分、加熱還流した。HCl (H_2O 中 10%) を添加し、混合物を蒸発させた。水及び EtOAc を添加し、各相を分離した。有機相を、乾燥 EtOH で蒸発乾固させて、副生成物を伴う混合物として標題化合物を得たが、それらを分離しなかった。収率: 0.7 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 216 (M^+ , 78)、16

50

0 (7 7)、1 4 5 (b p)、8 8 (7 1)、5 7 (5 9)。

【 0 2 4 4 】

(調製例 7)

4 , 5 - ジフルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール

2 - [(4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) メチル] オキシラン (0 . 8 g、3 . 6 m m o l) を氷浴で冷却し、H B r (4 8 %、1 0 m l) をゆっくり添加した。反応混合物を 1 0 5 で 3 時間加熱し、次いで周囲温度に戻した。水及び E t O A c を添加し、各相を分離した。混合有機相を、乾燥 E t O H で蒸発乾固させて、副生成物を伴う混合物として標題化合物を得たが、それらを分離しなかった。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 0 2 (M + , 6 8)、1 4 6 (b p)、1 1 7 (6 1)、8 8 (4 0)、5 7 (6 2)。

10

【 0 2 4 5 】

(調製例 8)

(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール

4 , 5 - ジフルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール (0 . 5 g、2 . 6 m m o l) 及び K O H (0 . 2 g、2 . 8 m m o l) の E t O H (5 0 m l) 中混合物を、3 時間、加熱還流した。別の K O H (0 . 2 g、2 . 2 m m o l) を添加し、混合物を、2 時間 3 0 分、加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。H C l (H ₂ O 中 1 0 %、2 m l) 及び水を添加し、溶液を終夜攪拌し、次いで乾燥 E t O H で蒸発乾固させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c / M e O H) によって精製して、標題化合物 (0 . 1 g) を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 0 2 (M + , 8 6)、1 4 6 (b p)、1 4 5 (3 8)、8 8 (4 9)、5 7 (4 5)。

20

【 0 2 4 6 】

(調製例 9)

(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

(6 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール (0 . 8 g、3 . 5 m m o l)、T E A (0 . 8 m l、5 . 9 m m o l) 及び p - トルエンスルホニルクロリド (1 . 1 g、5 . 9 m m o l) を、D C M に溶解した。得られた溶液を、室温で終夜攪拌した。H ₂ O 及び H C l (H ₂ O 中 1 0 %) を添加し、各相を分離した。有機相を N a ₂ C O ₃ (H ₂ O 中 1 0 %) で洗浄し、乾燥 E t O H で蒸発乾固させて、標題化合物を得た。収率：1 . 8 g。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 5 6 (M + , 5 5)、1 8 4 (b p)、1 8 3 (4 0)、1 4 5 (2 8)、9 1 (6 9)。

30

【 0 2 4 7 】

(調製例 1 0)

5 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンズアルデヒド

5 - フルオロ (f l u r o) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 0 g、3 5 . 7 m m o l)、エピプロモヒドリン (5 . 8 m l、3 5 . 7 m m o l) 及び K ₂ C O ₃ (9 . 8 g、3 5 . 7 m m o l) の D M F 中混合物を、1 0 0 で 2 0 分間加熱した。周囲温度に冷却した後、水及び E t O A c を添加した。各相を分離し、混合有機相を L i C l (H ₂ O 中 5 %、1 0 0 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c) で精製することによって、標題化合物 (8 . 8 g) を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 1 9 6 (M + , 2 8)、1 3 9 (b p)、1 3 8 (6 5)、8 3 (3 8)、5 7 (5 4)。

40

【 0 2 4 8 】

(調製例 1 1)

5 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール

50

m - C P B A (7 7 %、4 . 6 g、2 0 . 7 m m o l) を、5 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンズアルデヒド (2 . 9 g、1 4 . 8 m m o l) の D C M (2 0 m l) 中溶液にゆっくり添加した。混合物を、3 時間、加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。Na₂CO₃ 水溶液 (1 0 %) 及び E t O A c を添加し、各相を分離した。混合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (1 . 4 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 1 8 4 (M + , b p)、1 3 8 (3 2)、1 2 8 (8 8)、9 9 (4 0)、5 7 (3 2)。

【 0 2 4 9 】

(調製例 1 2)

(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール 10
水酸化ナトリウム (H₂O 中 1 5 %、1 5 m l) 中 5 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール (1 . 8 g、9 . 8 m m o l) を、1 時間、加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、ジエチルエーテルで抽出した。混合有機相を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (2 . 2 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 1 8 4 (M + , b p)、1 5 3 (3 4)、1 3 8 (2 6)、1 2 8 (7 0)、1 2 7 (2 0)。

【 0 2 5 0 】

(調製例 1 3)

(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 -
メチルベンゼンスルホナート 20

(7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール (0 . 9 2 g、5 m m o l)、p - トルエンスルホニルクロリド (1 . 4 3 g、7 . 5 m m o l)、T E A (1 . 0 4 m l、7 . 5 m m o l) 及び 4 - D M A P (0 . 6 1 g、5 m m o l) の D C M 中混合物を、室温で 1 時間攪拌した。水及び E t O A c を添加し、混合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (1 . 1 9 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 3 3 8 (M + , b p)、1 6 6 (5 9)、1 6 5 (3 7)、1 3 9 (1 7)、9 1 (2 3)。

【 0 2 5 1 】

(調製例 1 4)

5 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンズアルデヒド 30

5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (8 g、5 1 . 2 m m o l) の D M F (3 0 m l) 中溶液に、エピプロモヒドリン (4 . 2 m l、5 1 . 2 m m o l) 及び K₂CO₃ (7 . 1 g、5 1 . 2 m m o l) を添加し、混合物を 1 0 0 ° で 1 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、水及び E t O A c を添加した。各相を分離し、混合有機相を L i C l 水溶液 (H₂O 中 1 0 %) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて標題生成物 (D M F の不純物を含む 1 5 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 2 1 2 (M + , 5 4)、1 6 9 (3 2)、1 5 6 (6 5)、1 5 5 (b p)、1 5 6 (6 4)。

【 0 2 5 2 】

(調製例 1 5)

5 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール 40

5 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンズアルデヒド [1 5 g (D M F の不純物を含む)、5 1 . 2 m m o l] の D C M (4 0 m l) 中溶液に、m - C P B A (7 7 %、1 6 . 1 g、7 1 . 7 m m o l) を添加し、混合物を 1 時間、加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。溶液を Na₂CO₃ (H₂O 中 1 0 %) で洗浄し、E t O A c で抽出した。混合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させて、副生成物を伴う混合物として標題化合物を得たが、それらを分離しなかった (9 . 3 9 g)。L C - M S m / z (E S I) 1 9 9 (M + 1)。

【 0 2 5 3 】

(調製例 1 6)

(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール 50

5 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール (9 . 3 9 g 、 4 1 . 4 m m o l) 及び水酸化ナトリウム (H_2O 中 1 5 % 、 3 0 m l) の混合物を、 3 0 分間、加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、 Et_2O 及び $EtOAc$ で抽出した。混合有機相を乾燥させ ($MgSO_4$) 、蒸発乾固させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($EtOAc / MeOH$) で精製して、標題化合物 (2 . 7 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 2 0 0 (M^+ , b p) 、 1 6 9 (4 0) 、 1 4 4 (8 3) 、 7 9 (4 2) 、 5 1 (4 6) 。

【 0 2 5 4 】

(調製例 1 7)

(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

(7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール (2 . 7 g 、 1 3 . 5 m m o l) の D C M (3 0 m l) 中溶液に、p - トルエンシルホニルクロリド (3 . 9 g 、 2 0 . 3 m m o l) 、T E A (2 . 8 m l 、 2 0 . 3 m m o l) 及び 4 - D M A P (1 . 6 5 g 、 1 3 . 5 m m o l) を添加した。混合物を、周囲温度で 4 5 分間攪拌し、水及び $EtOAc$ を添加し、各相を分離した。混合有機相を乾燥させ ($MgSO_4$) 、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー ($MeOH$) で精製することによって、標題化合物 (1 . 3 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 3 5 4 (M^+ , b p) 3 5 6 (M^+ , 3 8) 、 1 8 2 (9 2) 、 1 8 1 (4 5) 、 9 1 (5 0) 。

【 0 2 5 5 】

(調製例 1 8)

1 - [5 - メトキシ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン

1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) エタノン (1 0 g 、 6 0 m m o l) 及び K_2CO_3 (1 2 . 4 g) の D M F (5 0 m l) 中混合物に、エピプロモヒドリン (1 5 m l) を添加した。溶液を 8 0 で加熱し、反応を G C / M S で追跡調査した。 H_2O 及び $EtOAc$ を添加し、得られた溶液を $EtOAc$ で数回抽出した。混合有機層を、L i C l 水溶液 (5 %) 、H C l (1 N) 及びブラインで洗浄した。乾燥させ (Na_2SO_4) 、溶媒を蒸発させることによって、標題化合物を得た。収率：1 5 g (D M F の不純物を含む) 。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 2 2 2 (M^+ , 7 3) 、 1 8 0 (2 6) 、 1 6 6 (5 2) 、 1 5 1 (b p) 、 1 3 7 (2 7) 。

【 0 2 5 6 】

(調製例 1 9)

5 - メトキシ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルアセタート

1 - [5 - メトキシ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン (1 3 . 3 g 、 6 0 m m o l) の D C M (1 0 0 m l) 中溶液に、m - C P B A (7 7 % 、 2 0 . 7 g 、 5 0 m m o l) をゆっくり添加した。混合物を、1 8 時間、加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。溶液を、 $NaHCO_3$ 水溶液及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、蒸発乾固させて、粗標題化合物を得、それをさらなる分析なしに次のステップで直接使用した (調製例 2 0) 。

【 0 2 5 7 】

(調製例 2 0)

(7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール

5 - メトキシ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルアセタートを、 $MeOH$ (5 0 m l) に溶解し、 KOH (H_2O 中 1 0 % 、 4 0 m l) を 0 で添加した。溶液を、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。H C l (H_2O 中 1 0 %) を添加し、溶液を $EtOAc$ で抽出した。混合有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 、蒸発乾固させた。バッチを別のバッチと混合し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / $EtOAc$) で精製して、標題化合物 (9 . 3 g) を得た。MS m / z (相対強度、7 0 e V) 1 9 6 (M^+ , b p) 、 1 3 9 (1 8) 、 1 2 5 (1 4) 、 1 1 0 (2 9

)、69(16)。

【0258】

(調製例21)

(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート

(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール(8.8g、44.9mmol)を、DCM(150ml)に溶解し、TEA(12.5ml、89.8mmol)を添加した。溶液を0℃に冷却し、DCM(25ml)に溶解したp-トルエンスルホニルクロリド(17.1g、89.8mmol)を滴加した。混合物を0℃で30分間、次いで室温で撹拌した。Na₂CO₃(H₂O中10%)を添加し、溶液を撹拌した。各相を分離し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物を得た。収率：8.7g。MSm/z(相対強度、70eV)352(M⁺, 7)、351(M⁺, 20)、350(M⁺, bp)、110(10)、91(7)。

10

【0259】

(調製例22)

(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート

(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(8.5g、24.3mmol)のDCM(200ml)中溶液を、氷浴で冷却し、BBr₃(DCM中1M、48ml、48.5mmol)を滴加した。溶液を、0℃で45分間、次いで室温で撹拌した。Na₂CO₃水溶液(10%)を添加し、溶液を室温で撹拌した。各相を分離し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)で精製して、標題化合物(9.1g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)337(M⁺, 19)、336(M⁺, bp)、164(28)、96(19)、91(27)。

20

【0260】

(調製例23)

{7-[(メチルスルホニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル}メチル4-メチルベンゼンスルホナート

(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(4.5g、13.4mmol)及びTEA(3.7ml、26.8mmol)のDCM(150ml)中溶液を、0℃に冷却し、DCMに溶解したメタンスルホニルクロリド(1.6ml、20.1mmol)を滴加した。得られた混合物を、0℃で45分間撹拌し、次いで室温で撹拌した。Na₂CO₃(H₂O中10%)を添加し、溶液を撹拌した。各相を分離し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物(3.2g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)414(M⁺, 65)、335(bp)、163(31)、155(66)、91(63)。

30

【0261】

(調製例24)

(7-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート

例23に従って、(7-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート(4.5g、13.4mmol)、DCM(150ml)、TEA(3.7ml、26.8mmol)、トリフルオロスルホニルクロリド(2.1ml、20.1mmol)、DCM(20ml)を使用して調製した。収率：4.6g。MSm/z(相対強度、70eV)468(M⁺, 48)、335(bp)、163(39)、155(87)、91(89)。

40

【0262】

50

(調製例 25)

3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド

マグネシウムメトキシドの溶液 (MeOH 中 6 ~ 10 %, 40 ml, 31.1 mmol) に、2, 3 - ジフルオロフェノール (6.7 g, 51.8 mmol) を添加した。混合物を、40 分間、加熱還流し、MeOH (20 ml) を、溶液から蒸留した。トルエン (50 ml + 50 ml) を添加し、別の 35 ml を、反応混合物から蒸留した。パラホルムアルデヒド (5.6 g, 186 mmol) を、15 分の間に添加した。得られた混合物を、115 で 32 分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。HCl (H₂O 中 10 %) を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。各相を分離し、水相を EtOAc で抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (5.7 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 158 (M⁺, 87)、157 (M⁺, bp)、112 (28)、101 (57)、75 (25)。

10

【0263】

(調製例 26)

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) ベンズアルデヒド

3, 4 - ジフルオロ (difluoro) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (4.2 g, 26.4 mmol)、ベンジルブロミド (4.7 ml, 39.6 mmol) 及び TEA (7.3 ml, 52.7 mmol) の THF (25 ml) 中混合物を、2 バッチにし、マイクロ波照射の下、100 にして 30 分間加熱した。バッチを混合し、周囲温度に冷却した。HCl (H₂O 中 10 %) 及び EtOAc を添加した。各相を分離し、有機相乾燥させ (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製して、標題化合物 (2.0 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 248 (M⁺, 0.1)、157 (4)、92 (8)、91 (bp)、65 (12)。

20

【0264】

(調製例 27)

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) フェノール

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) ベンズアルデヒド (2 g, 8.1 mmol) 及び m - CPBA (77 %, 4.2 g, 24.2 mmol) の DCM (30 ml) 中混合物を、2 バッチにし、マイクロ波照射の下、80 にして 1 時間 10 分加熱し、次いで周囲温度に戻した。バッチを混合した。Na₂CO₃ 水溶液 (10 %) を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (1.3 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 236 (M⁺, 2)、92 (8)、91 (bp)、69 (3)、65 (11)。

30

【0265】

(調製例 28)

2 - { [2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェノキシ] メチル } オキシラン

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) フェノール (1.9 g, 7.8 mmol)、エピブロモヒドリン (0.8 ml, 9.4 mmol)、KOH (0.5 g, 8.6 mmol)、H₂O 及び EtOH の混合物を、80 で 1 時間加熱した。溶液を蒸発乾固させ、EtOAc に溶解し、Na₂CO₃ 水溶液 (10 %) で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (1.6 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 292 (M⁺, 6)、117 (3)、92 (8)、91 (bp)、65 (9)。

40

【0266】

(調製例 29)

(7, 8 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール

2 - { [2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェノキシ] メチル } オキシラ

50

ン(0.9 g、3.2 mmol)及びPd/C(0.1 g)のEtOH中混合物を、Parr装置内で1時間水素化した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、EtOH/MeOH(1:1、100 ml)で洗浄した。KOH(0.7 g、12.7 mmol)を添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。HCl水溶液(10%)を添加し、溶液を蒸発乾固させた。HCl(H₂O中10%)及びEtOAcを添加し、各相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物(0.6 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV)202(M⁺, 69)、146(bp)、145(28)、88(38)、57(41)。

【0267】

(調製例30)

(7,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホナート

(7,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール(0.6 g、3.2 mmol)、TEA(0.6 ml、4.8 mmol)及びp-トルエンスルホニルクロリド(0.9 g、4.8 mmol)のDCM中溶液を、室温で終夜撹拌し、HCl水溶液(10%)を添加した。水相をEtOAcで抽出した。混合有機相を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)で精製することによって、標題化合物(0.4 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV)356(M⁺, 35)、184(bp)、183(39)、91(71)、65(27)。

【0268】

(調製例31)

1-[3,5-ジフルオロ-2-(4-メチルフェノキシ)フェニル]エタノン

1-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(9.8 g、57 mmol)、ベンジルブロミド(10.7 g、7.5 ml)及びK₂CO₃(15.7 g、114 mmol)のACN(100 ml)中溶液を、1時間、加熱還流し、次いで濾過し、EtOAcで洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって、標題化合物(14.1 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV)262(M⁺, 1)、100(6)、92(8)、91(bp)、65(20)。

【0269】

(調製例32)

3,5-ジフルオロ-2-(4-メチルフェノキシ)フェニルアセタート

1-[3,5-ジフルオロ-2-(4-メチルフェノキシ)フェニル]エタノン(6.6 g、25.2 mmol)のCHCl₃(乾燥、30 ml)中溶液に、m-CPBA(77%、21.7 g、125 mmol)を分けて添加した。得られた溶液を、終夜、加熱還流した。DCM及びNa₂CO₃水溶液(10%)を添加し、各相を分離した。混合有機相を、Na₂CO₃水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。収率: 15.9 g。MSm/z(相対強度、70 eV)278(M⁺, 1)、236(9)、92(8)、91(bp)、65(17)。

【0270】

(調製例33)

3,5-ジフルオロ-2-(4-メチルフェノキシ)フェノール

3,5-ジフルオロ-2-(4-メチルフェノキシ)フェニルアセタート(15.9 g)、KOH(5.6 g、99.6 mmol)のジオキサン(100 ml)及びH₂O(30 ml)中溶液を、60℃で加熱した。40分後、さらなるKOH(1 g)を添加し、溶液をさらに30分加熱した。得られた溶液を、同じ化合物の他の2つのバッチと混合した。HCl(H₂O中10%)、EtOAc及びH₂Oを添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することによって、標題化合物を得た。MSm/z(相対強度、70 eV)236(M⁺, 1)、92(8)、91(bp)、89(3)、65(12)

10

20

30

40

50

）。

【0271】

(調製例34)

1, 5 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェノキシ)ベンゼン

3, 5 - ジフルオロ - 2 - (4 - メチルフェノキシ)フェノール (5.8 g、23.3 mmol)、 K_2CO_3 (6.8 g、49.1 mmol) 及びヨウ化メチル (1.8 ml、29.5 mmol) のACN中溶液を、室温で終夜攪拌し、濾過し、蒸発乾固させた。EtOAc、 H_2O 及び Na_2CO_3 (H_2O 中10%) を添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発乾固させた。収率5.9 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 250 (M^+ , 6)、92 (8)、91 (bp)、88 (3)、65 (11)。

10

【0272】

(調製例35)

2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノール

1, 5 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルフェノキシ)ベンゼン (5.9 g、23.6 mmol)、Pd/C (10%、0.9 g)、HCl (濃縮 (conc)、10滴) のMeOH/EtOH中混合物を、Parr装置内で2時間水素化し、濾過し、蒸発乾固させた。EtOAc 及び HCl (1M) を添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発乾固させた。収率：3.3 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 160 (M^+ , bp)、145 (91)、117 (64)、97 (24)、69 (19)。

20

【0273】

(調製例36)

2 - [(2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノキシ)メチル]オキシラン

調製例28に従って、以下を使用して調製した (70 で加熱)。2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノール (3.1 g、19.4 mmol)、エピブプロモヒドリン (1.8 ml、21.4 mmol)、KOH (1.2 g、21.4 mmol)、 H_2O (10 ml)、EtOH (100 ml)。収率：3.7 g (純粋ではない)。MS m/z (相対強度、70 eV) 216 (M^+ , 71)、160 (bp)、158 (27)、145 (70)、57 (37)。

30

【0274】

(調製例37)

1 - ブロモ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノキシ)プロパン - 2 - オール

2 - [(2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノキシ)メチル]オキシラン (3.6 g、16.9 mmol) 及び HBr (48%、16 ml) の混合物を、100 で終夜加熱した。さらなるHBr (8 ml) を添加し、溶液を終夜加熱した。さらなるHBr 6 ml を添加し、6時間後に溶液を氷上に注いだ。Et₂Oを添加し、各相を分離し、有機相をEtOHで蒸発乾固させた。収率：4.4 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 284 (M^+ , 7)、160 (13)、146 (bp)、145 (14)、57 (9)。

40

【0275】

(調製例38)

(5, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル)メタノール

1 - ブロモ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェノキシ)プロパン - 2 - オール (4.4 g) のEtOH (100 ml) 及び H_2O (10 ml) 中溶液に、KOH (5 g) を添加した。得られた混合物を、室温で終夜攪拌した。HCl (H_2O 中10%) を添加し、溶液を蒸発乾固させた。Et₂O 及び EtOAc を添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発乾固させた。収率：3.4 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 202 (M^+ , bp)、171 (24)、15

50

7 (2 2)、1 4 6 (6 0)、1 4 5 (2 0)。

【 0 2 7 6 】

(調製例 3 9)

(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

調製例 3 0 に従って、以下を使用して調製した (室温で 1 時間撹拌した)。(5 , 7 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) メタノール (3 . 4 g、1 6 . 8 m m o l)、T E A (4 m l)、p - トルエンスルホニルクロリド (4 . 8 g、2 5 . 2 m m o l)、D C M。収率 : 2 . 8 g。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 5 6 (M + , 7 3)、1 8 4 (b p)、1 8 3 (5 3)、1 5 5 (3 1)、9 1 (8 3)。

10

【 0 2 7 7 】

(調製例 4 0)

5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアルデヒド

調製例 1 0 に従って、以下を使用して調製した (1 0 0 ° で 1 . 5 時間加熱する)。5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6 . 7 7 g、4 8 . 3 m m o l)、K₂ C O₃ (6 . 6 8 g、4 8 . 4 m m o l)、R - グリシジルトシレート (1 1 . 0 3 g、4 8 . 3 m m o l)、D M F (5 0 m l)。収率 : D M F の不純物を含む 8 g。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 1 9 6 (M + , 2 2)、1 3 9 (9 1)、1 3 8 (5 6)、8 3 (5 8)、5 7 (b p)。

20

【 0 2 7 8 】

(調製例 4 1)

5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルマート

調製例 1 1 に従って、以下を使用して調製した (1 時間 3 0 分還流する)。5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアルデヒド [8 g (D M F の不純物を含む)、4 0 . 8 m m o l]、m - C P B A (7 7 %、1 2 . 8 g、5 7 . 1 m m o l)、D C M (4 0 m l)。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 1 2 (M + , 1 0)、1 8 4 (7 8)、1 3 9 (b p)、1 2 8 (7 5)、5 7 (5 6)。

【 0 2 7 9 】

(調製例 4 2)

[(2 S) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メタノール

30

5 - フルオロ - 2 - [(2 S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルマート (2 . 2 g、1 0 . 4 m m o l) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 %、1 0 m l) の混合物を、1 時間 3 0 分、加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、E t₂O で抽出した。有機相を H₂O で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発乾固させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) で精製して、標題化合物を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 1 8 4 (M + , b p)、1 5 3 (3 5)、1 3 8 (2 3)、1 2 8 (7 3)、1 2 7 (2 5)。

【 0 2 8 0 】

40

(調製例 4 3)

[(2 R) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

[(2 S) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メタノール (0 . 1 2 g、0 . 6 4 m m o l) の D C M (1 0 m l) 中溶液に、ジブチルスズオキシド (3 m g、0 . 0 1 2 m m o l)、p - トルエンスルホニルクロリド (0 . 1 2 g、0 . 6 4 m m o l) 及び T E A (0 . 0 8 9 m l、0 . 6 4 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 5 時間撹拌し、次いで同じ化合物の別のバッチと混合した。水及び E t O A c を添加し、各相を分離した。混合有機相を乾燥させ (M g S O₄)、蒸発乾固させて、標題化合物を得た。収率 : 0 . 5 0 g。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3

50

38 (M+, 82)、166 (bp)、165 (56)、139 (33)、91 (58)

【0281】

(調製例44)

2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン

4-(トリフルオロメチル)フェノール(0.5g、3.08mmol)、HClの1, 4-ジオキサン(10ml、4N)及びDCM(30ml)中混合物に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.65g、7.7mmol)を添加した。混合物を、終夜室温で撹拌した。NaHCO₃水溶液(飽和)を添加し、有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって、標題化合物を得た。収率: 0.65g。MSm/z(相対強度、70eV) 162(14)、143(17)、85(bp)、67(24)、57(23)。

10

【0282】

(調製例45)

2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

n-BuLi(1.7ml、42mmol)を、TMEDA(0.6ml)及びTHF(25ml)の混合物に、N₂下で-10において添加した。30分後、2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン(0.7g、2.84mmol)の乾燥THF(5ml)中溶液を滴加した。混合物を、-10で15分間撹拌し、次いで室温に戻した。HCl(水中22%)を添加し、有機相を分離し、1, 4-ジオキサン(15ml、4N)中HClに添加し、得られた混合物を、終夜、室温で撹拌した。水(50ml)を添加し、有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって、標題化合物を得た。収率: 0.12g。MSm/z(相対強度、70eV) 190(M+, 90)、189(bp)、161(33)、144(28)、63(23)。

20

【0283】

(調製例46)

2-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.0g、5.25mmol)、(R)-グリシジルトシレート(1.05g、4.6mmol)、K₂CO₃(1.3g、9.4mmol)及びDMFの混合物を、終夜60で撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、EtOAcを添加した。有機相をHCl(20ml、1N)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって、標題化合物を得た。収率0.58g。MSm/z(相対強度、70eV) 246(M+, 3)、228(33)、189(bp)、188(82)、160(37)。

30

【0284】

(調製例47)

[(2S)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル]メタノール

2-[(2R)-オキシラン-2-イルメトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(0.58g、2.36mmol)、m-CPBA(77%、0.61g、3.5mmol)及びCHCl₃(10ml)の混合物を、終夜、還流下で撹拌した。m-CPBA(77%、0.30g、1.7mmol)を添加し、混合物を3時間還流した。NaHCO₃水溶液(飽和)を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。KOH(10ml、H₂O中10%)及び1, 4-ジオキサン(10ml)を添加し、混合物を1時間、室温で撹拌した。NaHCO₃水溶液(飽和)を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、標題化合物(0.40g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV) 234(

40

50

M + , 79、203 (bp)、189 (37)、178 (93)、57 (67)。

【0285】

(調製例48)

[(2R)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホナート

[(2S)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メタノール(0.40g、1.71mmol)、p-トルエンスルホンクロリド(0.35g、1.71mmol)、TEA(0.23ml、1.71mmol)及び4-DMAP(0.21g、1.71mmol)のDCM(15ml)中混合物を、室温で1時間30分撹拌した。HCl(1N)を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、標題化合物(0.48g)を得た。MS m/z (相対強度、70eV) 388 (M+, 27)、216 (bp)、215 (46)、203 (23)、91 (47)。

10

【0286】

(調製例49)

1-[2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]エタノン

1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(2.7g、17.5mmol)、ベンジルプロミド(3.60g、21.0mmol)及びK₂CO₃(3.63g、26.3mmol)の混合物を、乾燥DMF(15ml)中、N₂下で80において終夜撹拌した。溶液を周囲温度に戻し、水及びEtOAcを添加した。水相をEtOAcで抽出した。混合有機相をLiCl(5%)で洗浄し、蒸発乾固させて、粗標題化合物(4.5g)を得た。MS m/z (相対強度、70eV) 244 (M+, 18)、139 (9)、92 (17)、91 (bp)、65 (26)。

20

【0287】

(調製例50)

エチル4-[2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]-2,4-ジオキソブタノアート

ナトリウム(2.15g、93.3mmol)をEtOHに溶解し、溶液を濾過し、1-[2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]エタノン(4.56g、18.7mmol)及びジエチルオキサレート(12.63ml、93.3mmol)のEtOH(200ml)中混合物に添加した。混合物を、80で2.5時間加熱し、その後EtOHを蒸発させ、HCl(H₂O中10%)を添加し、EtOAcを添加した。各相を分離し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって精製して、標題化合物(5.3g)を得た。MS m/z (相対強度、70eV) 344 (M+, 1)、271 (16)、139 (11)、92 (11)、91 (bp)、65 (11)。

30

【0288】

(調製例51)

エチル4-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシブタノアート

エチル4-[2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル]-2,4-ジオキソブタノアート(5.08g、14.75g)、パラジウムブラック(2.5g)及びEtOHの混合物を、40Psiで3時間、水素化した。混合物をセライト濾過し、パラジウムブラック(2.5g)を添加し、混合物を、40Psiで3+3時間、再度水素化した。この手順を、パラジウムブラック(1.9g)及び40Psiにおける40時間の水素化を使用して反復した。セライト濾過及び蒸発によって、標題化合物(2.8g)を得た。MS m/z (相対強度、70eV) 242 (M+, 24)、149 (27)、125 (bp)、104 (33)、76 (21)。

40

【0289】

(調製例52)

エチル7-フルオロクロマン-2-カルボキシレート

50

エチル 4 - (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ヒドロキシブタノアート (2 . 2 0 g、9 . 1 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (2 . 6 2 g、1 0 . 0 m m o l) を、音波 (s o n i c) 浴を使用して、乾燥 T H F (5 m l) に溶解した。ジイソプロピルヒドラジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (2 . 0 2 g、1 0 . 0 m m o l) を添加し、混合物を 4 時間撹拌した。水を添加し、水相を E t O A c で抽出した。混合有機相を蒸発乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c) で精製することによって、標題化合物 (1 . 3 g) を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 2 4 (M + , 7 4)、1 7 8 (3 2)、1 5 1 (b p)、1 4 9 (3 8)、1 2 3 (3 0)。

【 0 2 9 0 】

10

(調製例 5 3)

(7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メタノール

L i A l H ₄ (0 . 4 1 g、1 0 . 7 m m o l) を、T H F (8 m l) 中エチル 7 - フルオロクロマン - 2 - カルボキシラート (1 . 2 g、5 . 4 m m o l) に 0 で添加した。混合物を、室温で 1 時間撹拌した。E t O H を添加し、その後 H C l (H ₂ O 中 1 0 %) 及び E t O A c を添加した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。収率 0 . 9 0 g。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 1 8 2 (M + , 5 7)、1 5 1 (b p)、1 2 5 (4 0)、1 2 3 (3 2)、1 0 3 (3 2)。

【 0 2 9 1 】

20

(調製例 5 4)

(7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホナート

(7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メタノール (0 . 9 g、4 . 9 m m o l)、p - トルエンシルホニルクロリド (1 . 4 1 g、7 . 4 m m o l)、T E A (0 . 8 3 m l、5 . 9 m m o l)、4 - D M A P (0 . 7 2 g、5 . 9 m m o l) 及び D C M (2 5 m l) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。水及び D C M を添加し、各相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c) で精製することによって、標題化合物 (1 . 1 5 g) を得た。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 3 6 (M + , 5 7)、1 6 4 (b p)、1 6 3 (9 3)、1 5 1 (7 2)、1 4 9 (8 2)、9 1 (7 3)。

30

【 0 2 9 2 】

生物学的活性

以下の試験を、本発明の化合物の評価のために使用する。

【 0 2 9 3 】

インビボ試験：行動

行動活性は、O m n i t e c h D i g i s c a n 分析器及びデジタルインターフェースボード (N B D I O - 2 4、N a t i o n a l I n s t r u m e n t s、米国) を備えた A p p l e M a c i n t o s h コンピュータに接続した 8 つの D i g i s c a n 活動モニタ (R X Y Z M (1 6) T A O、O m n i t e c h E l e c t r o n i c s、米国オハイオ州コロンプス) を使用して測定する。各活動モニタは、フォトビームセンサーを備えた二次金属フレーム (W × L = 4 0 c m × 4 0 c m) からなる。行動活性の測定中、ラットを透明なアクリルケージ (W × L × H、4 0 × 4 0 × 3 0 c m) に入れ、それを活動モニタ下に置く。各活動モニタには、赤外線フォトビームセンサーの 3 つの列が備えられており、各列は 1 6 個のセンサーからなる。2 つの列を、角度 9 0 ° でケージの床の正面及び側面に沿って置き、垂直活動を測定するために、第 3 の列を床から 1 0 c m 上に置く。各フォトビームセンサーは、2 . 5 c m の間隔をとる。各活動モニタを、弱いハウスライト及びファンを含有する、同一音及び光を減衰するボックスに嵌合する。

40

【 0 2 9 4 】

50

オブジェクト指向プログラミング (LabVIEW (登録商標)、National Instruments、米国テキサス州オースティン) を使用して、コンピュータソフトウェアに書き込む。

【0295】

それぞれの時間における動物の位置 (重力及び垂直活動の水平中心) を表す、各活動モニタからの行動データを、25 Hz のサンプリング周波数で記録し、特注の LABVIEW (商標) アプリケーションを使用して収集する。各記録セッションからのデータを保存し、運動距離に関して分析する。各行動の記録セッションを、試験化合物の注射の約4分後に開始し、60分継続する。類似の行動を記録する手順を、薬物を投与していないラット及び薬物で前処理したラットに適用する。活動モニタにおける記録セッションの10分前に、d-アンフェタミンで前処理したラットに用量1.5 mg/kg を腹腔内投与する。活動モニタにおける記録セッションの90分前に、MK-801で前処理したラットに用量0.7 mg/kg を腹腔内投与する。結果を、計数/60分又は計数/30分として任意長単位で表す。対照群に対してスチューデントのt検定を使用して、統計的比較を実施する。MK-801又はアンフェタミンで前処理した動物において、それぞれMK801又はd-アンフェタミン対照に対して統計的比較を行う。

10

【0296】

アンフェタミン誘発性過活動の低減についてのED₅₀値を、曲線適合によって算出する。ほとんどの化合物について、アンフェタミンで前処理した16匹の動物を基にして、ある単回実験では皮下注射0、11、33及び100 µmol/kg の用量範囲にわたって、個別の諸実験では相補的な用量で評価する。算出は、測定 of 1時間のうち最後の45分間の距離に基づく。各距離を、アンフェタミン対照に対して正規化し、関数「End - (End - 対照) / (1 + (用量 / ED₅₀)^{傾斜})」に対する最小二乗の最小化によって適合する。4つのパラメータ (対照、End、ED₅₀ 及び傾斜) を、以下の制限: 対照の、ED₅₀ > 0、0.5 < 傾斜 < 3、End = 0% で適合する。ロックされたEndを伴う制限は、有効性ではなく効力に焦点を当てるために行う。各パラメータの信頼水準を推定するために、全ての測定値について無作為に均一分布した二乗重量 (0 から 1) で適合を100回反復する。提示されたED₅₀範囲は、これらの値の95%にわたる。

20

【0297】

インビボ試験: 神経化学

30

行動活性セッション後、ラットの頭部を切断し、それらの脳を迅速に取り出し、氷冷ペトリ皿上に置く。各ラットの辺縁前脳、線条体、前頭葉及び残りの半球部分を解剖し、冷凍する。その後、各脳部分を、そのモノアミン含量及びそれらの代謝産物に関して分析する。

【0298】

モノアミン伝達物質 (NA (ノルアドレナリン)、DA (ドーパミン)、5-HT (セロトニン)) 並びにそれらのアミン (NM (ノルメタネフリン)、3-MT (3-メトキシチラミン)) 及び酸 (DOPAC (3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸)、5-HIAA (5-ヒドロキシインドール酢酸)、HVA (ホモバニリン酸)) 代謝産物を、HPLC分離及び電気化学的検出によって、脳組織ホモジネートにおいて定量化する。

40

【0299】

分析法は、アミン又は酸専用の2つのクロマトグラフィー分離に基づく。2つのクロマトグラフィー系は、10ポートバルブ及び2系上に同時注入用の2つのサンプルループを備えた一般的な自動注入装置を共有する。両方の系は、逆相カラム (Luna C18 (2)、dp 3 µm、50 × 2 mm i.d.、Phenomenex) を備えており、電気化学的検出は、ガラス状炭素電極 (MF-1000、Bioanalytical Systems, Inc.) 上で、2つの電位で実施される。カラム廃水は、検出セル又は廃棄物出口へのT接続部を通過する。これは、廃棄物又は検出出口のいずれかを遮断する2つのソレノイドバルブによって達成される。クロマトグラフィーフロントが検出器に達するのを防止することによって、より良好な検出条件が達成される。酸系の水性移動相 (

50

0.4 ml / 分) は、クエン酸 14 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 15% (v/v) 及び EDTA 0.1 mM を含有する。Ag / AgCl 参照に対する検出電位は、0.45 V 及び 0.60 V である。アミン系の水性イオンペアリング移動相 (0.5 ml / 分) は、クエン酸 5 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 9% (v/v)、MeCN 10.5% (v/v)、デカンサルホン酸 0.45 mM 及び EDTA 0.1 mM を含有する。Ag / AgCl 参照に対する検出電位は、0.45 V 及び 0.65 V である。

【0300】

線条体の DOPAC 増大についての ED_{50} 値を、曲線適合によって算出する。ほとんどの化合物について、20 匹の動物を基にして、ある単回実験では皮下注射 0、3、7、11、33 及び 100 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量範囲にわたって、個別の諸実験では相補的な用量で評価する。DOPAC レベルを、対照に対して正規化し、関数「 $\text{End} - (\text{End} - \text{対照}) / (1 + (\text{用量} / ED_{50})^{\text{傾斜}})$ 」に対する最小二乗の最小化によって適合する。4 つのパラメータ (対照、End、 ED_{50} 及び傾斜) を、以下の制限：対照の、 $ED_{50} > 0$ 、 $0.5 < \text{傾斜} < 3$ 、 $350\% < \text{End} < 400\%$ で適合する。各パラメータの信頼水準を推定するために、全ての測定値について無作為に均一分布した二乗重量 (0 から 1) で適合を 100 回反復する。提示された ED_{50} 範囲は、これらの値の 95% にわたる。

【0301】

インビボ試験：経口バイオアベイラビリティ

実験は、動脈及び静脈カテーテルの移植の 24 時間後に実施する。試験化合物を、各群 $n = 3$ として 12.5 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ で経口投与し、又は静脈カテーテルを使用して 5 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ で静脈内投与する。次いで動脈血液サンプルを、6 時間、試験化合物の投与の 0、3、9、27、60、120、180、240、300 及び 360 分後に採取する。経口バイオアベイラビリティを、経口投与後に得られた AUC (曲線下面積) と、各ラットの静脈内投与後に得られた AUC の比として算出する。パラメータ AUC は、以下に従って算出する。AUC：ログ / 線形台形法によって算出した時間 0 から測定最終濃度 (Clast) までの血漿濃度対時間曲線下の面積。

【0302】

試験化合物のレベルを、液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LC-MS) (Hewlett-Packard 1100 MSD シリーズ) を用いて測定する。LC-MS モジュールは、4 つ 1 組のポンプ系、真空脱気装置、自動温度調節付きオートサンプラー、自動温度調節付きカラムコンパートメント、ダイオードアレイ検出器及び API-ES スプレーチャンバを含む。データ処理は、HP ChemStation rev. A.06.03.系で実施した。装置設定：MSD モード：選択イオンモニタリング (SIM) MSD 極性：正の (Positive) ガス温度：350、乾燥ガス：13.0 l / 分、ネブライザーガス：50 psig、毛細管電圧：5000 V、フラグメンター電圧：70 V

【0303】

分析カラム：20 で Zorbax eclipse XDB-C8 (4.6 x 150 mm、5 μm)。移動相は、酢酸 (0.03%) (溶媒 A) 及びアセトニトリル (溶媒 B) である。移動相の流速は 0.8 ml / 分である。溶出は、12% の均一溶媒 B で開始して 4、5 分間実施し、次いで直線性を 4、5 分かけて 60% に増大する。

【0304】

抽出手順：血漿サンプル (0.25 ~ 0.5 ml) を、水で 1 ml に希釈し、60 μmol (100 μl) の内部標準 (-) - OSU 6241 を添加する。飽和 Na_2CO_3 25 μl を添加することによって、pH を 11 に調節した。混合した後、20 分間振とうすることによって、サンプルをジクロロメタン 4 ml で抽出する。遠心分離後、有機層をより小さい管に移し、窒素流の下で蒸発乾固させる。次いで残渣を、LC-MS 分析 (10 μl 注入) のために移動相 120 μl (酢酸 (0.03%) : アセトニトリル、95 : 5) に溶解する。選択的イオン (MH^+) を、各実施例についてモニタし、 $\text{MH}^+ 296$ を (-) - OSU 6241 ((3 - [3 - (エチルスルホニル) フェニル] - 1 - プロピル

ピペリジン)についてモニタする。

【0305】

1 ~ 500 pmol の範囲にわたる標準曲線を、適切な量の試験化合物をブランク血漿サンプルに添加することによって調製する。

【0306】

インビトロ試験：ラットの肝臓ミクロソームの代謝安定性

ラットの肝臓ミクロソームを、Forlin [Forlin L: 「様々な年齢及び性別のニジマス、salmo gairdneri における肝臓ミクロソームシトクロム P - 450 - 依存性モノオキシゲナーゼ (monooxygenase) 系に対するクロフェン A50、3 - メチルコラントレン (methylcholantrene)、プレグネノロン - 16aq - カルボニトリル及びフェノバルビタールの作用 (Effects of Clophen A50, 3 - methylcholantrene, pregnenolone - 16aq - carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P - 450 - dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex)」; Tox. Appl. Pharm. 1980 年、54 (3)、420 ~ 430 頁] によって記載の通り、それをわずかに改変して、例えば均質化の前に 0.15 M の KCl を伴う 0.1 M の Na / K⁺ PO₄ 緩衝液、pH 7.4 (緩衝液 1) の 3 mL / g の肝臓を添加し、ホモジネートを 15 分ではなく 20 分間遠心分離にかけ、上清を 105,000 g ではなく 100,000 g で超遠心分離にかけ、超遠心分離からのペレットを、緩衝液 1 中 20 % v / v 87 % のグリセロールの 1 mL / g の肝臓に再懸濁して単離する。

【0307】

水で希釈した 0.2 mM 又は 1 mM の試験物質 1 µL 及び 20 mg / mL のラットの肝臓ミクロソーム 10 µL を、37 °C の緩衝液 1、149 µL と混合し、4.1 mg / mL の NADPH 40 µL を添加することによって反応を開始する。加熱ブロックにおいて 37 °C で 0 分又は 15 分間インキュベーションした後 (LAB - LINE、MULTI - BLOCK Heater 又は lab4you、TS - 100 Thermo shaker、700 rpm において)、純粋なアセトニトリル 100 µL を添加することによって反応を停止する。次いで、4 °C において 10,000 g で 10 分間、遠心分離にかけた後 (Heraeus、Biofuge fresco)、ペレットを廃棄することによってタンパク質の沈殿物を除去する。Zorbax SB - C18 カラム (2.1 × 150 mm、5 µm) を備えた HPLC - MS (Hewlett - Packard 1100 MSD シリーズ) を使用し、0.03 % 酢酸及びアセトニトリルを移動相 (勾配) として使用して、又は Zorbax Eclipse XDB - C18 (3 × 75 mm、3.5 µm) を備えた HPLC - MS (Hewlett - Packard 1100 MSD シリーズ) を使用し、0.03 % 酢酸及びアセトニトリルを移動相 (勾配) として使用して、試験化合物を分析する。15 分のターンオーバーを、15 分後に排除した試験化合物の画分として算出し、0 分レベルのパーセントで、即ち 100 × [0 分における試験化合物濃度 - 15 分における濃度] / 0 分における濃度で表す。

【0308】

肝臓ミクロソームの調製は、Forlin [Forlin L: 「様々な年齢及び性別のニジマス、salmo gairdneri における肝臓ミクロソームシトクロム P - 450 - 依存性モノオキシゲナーゼ系に対するクロフェン A50、3 - メチルコラントレン、プレグネノロン - 16aq - カルボニトリル及びフェノバルビタールの作用 (Effects of Clophen A50, 3 - methylcholantrene, pregnenolone - 16aq - carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P - 450 - dependent monooxygenase sys

tem in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex)」; Tox. Appl. Pharm. 1980年、54(3)420~430頁]によって記載の通り実施される。肝臓ミクロソームを用いたインキュベーションのプロトコルは、Crespi et Stresseur [Crespi CL、DM Stressser:「薬物-薬物相互反応に基づく代謝の蛍光分析スクリーニング (Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions)」; J. Pharm. Tox. Meth. 2000年、44、325~331頁]、及びRenwickら [Renwick ABら、「ヒト肝臓CYPアイソフォームによる2, 5 - ビス(トリフルオロメチル) - 7 - ベンジルオキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリンの代謝: CYP3A4に対する選択性の証拠 (Metabolism of 2, 5 - bis(trifluoromethyl) - 7 - benzyloxy - 4 - trifluoromethyl coumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4)」; Xenobiotica 2001年、31(4)187~204頁]に引用されている。

10

【0309】

微小透析

実験を通して、体重220~320gの雄のSprague-Dawleyラットを使用する。実験の前に、これらの動物を各ケージ5匹の群で収容し、水及び食餌を自由に与える。動物の到着後、手術の前に少なくとも1週間それらを収容し、実験で使用する。各ラットは、微小透析のために1回だけ使用する。

20

【0310】

本発明者らは、Santiago及びWesterink [Santiago M、Westerink BHC:「様々な種類の脳内微小透析プローブによって記録した場合のインビボドーパミン放出の特徴付け (Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes)」; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1990年、342、407~414頁]によって記載のように、I形プローブの、Watersら [Waters N、Lofberg L、Haadsma-Svensson S、Svensson K、Sonesson C及びCarlsson A:「ドーパミン放出、インビボ受容体置換及び行動に対するドーパミンD2及びD3受容体アンタゴニストの差動効果 (Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour.)」; J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1994年、98(1)39~55頁]による改変型を使用する。本発明者らが使用する透析膜は、AN69ポリアクリロニトリル/ナトリウムメタルイル(methallyl)スルホナートコポリマー(HOSPAL; o.d./i.d. 310/220µm: Gambro、スウェーデン、ルンド)である。本発明者らは、背部線条体では露出長3mmの透析膜のプローブを使用し、前頭前皮質では対応する長さは2.5mmとする。ラットを、Kopf定位固定装置に置き、イソフルラン吸入麻酔法の下で手術する。座標は、Paxinos及びWatson [Paxinos G、Watson C:「定位座標におけるラット脳 (The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates)」; New York、Academic Press、1986年]に従って、ブレグマ; 背部線条体AP+1、ML±2.6、DV-6.3; Pf皮質、AP+3.2、8°ML±1.2、DV-4.0に対して算出する。透析プローブを、定位固定誘導の下で穿頭孔に入れ、ホスファチン(phosphatine)歯科用セメントで固定する。

30

40

50

【0311】

透析実験の48時間前に、ラットを個々にケージに収容し、手術から回復させ、その後の実験中の薬物と麻酔剤との相互反応の危険性を最小限に抑える。この期間中、ラットには食餌及び水を自由に与える。実験当日、ラットを、スイベル (swivel) を介して微小灌流ポンプに接続し、ラットがその拘束内で自由に移動できるケージにラットを置く。灌流媒体は、Moghaddam及びBunney [Moghaddam B, Bunney BS: 「線条体ドーパミンの薬理学的反応性及び基底流出を変える微小透析灌流液のイオン組成物 (Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine)」; J. Neurochem. 1989年、53、652~15、654頁] に従って、mmol/lでNaCl; 140、CaCl₂; 1.2、KCl; 3.0、MgCl₂; 1.0及びアスコルビン酸; 0.04を含有するリンガー溶液とする。ポンプを、灌流速度2 µl/分に設定し、サンプル40 µlを、20分ごとに収集する。

10

【0312】

各サンプルを2つのHPLC系で分析する。2つのサンプルループ (4 µl及び20 µl) を連続で保持する10ポートバルブ (Valco C10WE) を備えた自動注入装置 (CMA200) では、それぞれの脳の透析液サンプルを、両方のループ内に同時に入れる。注入において、ドーパミン (DA)、ノルアドレナリン (NA)、ノルメタネフリン (NM)、3-メトキシチラミン (3-MT) 及びセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT) の決定のために、サンプル20 µlをカラム交換系 (逆相イオンペアリングと組み合わせた逆相) に入れ、酸性モノアミン代謝産物である3, 4-ジ-ヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)、ホモバニリン酸 (HVA) 及び5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) のクロマトグラフィーのために、サンプル4 µlを逆相カラムに入れる。2つのEC検出器によって発生させた電流をデジタルデータに変換し、Chromeleonソフトウェア (Dionex) を使用してPCで評価する。方法サンプルのターンオーバー時間は4.5分であり、通常は2つの並列実験を、その系で同時に分析する。実験後、ラットを灌流ポンプから外し、頭部を切断する。それらの脳を迅速に取り出し、後のプローブ位置決め検査のために、Neo固定液 (Kebo-lab、スウェーデン) で固定する。これらの実験に適用した手順は、スウェーデン、ヨーテボリのAnimal Ethics Committeeによって承認された。

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/055139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D311/20 C07D311/58 C07D319/16 A61K31/357 A61K31/335
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)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 318 988 A (SCHOHE-LOOP RUDOLF [DE] ET AL) 7 June 1994 (1994-06-07) column 1 - column 2; claims	1-17
Y	MEWSHAW R E ET AL: "New Generation Dopaminergic Agents. 1. Discovery of a Novel Scaffold Which Embraces the D2 Agonist Pharmacophore. Structure-Activity Relationship of a Series of 2-(Aminomethyl)chromans" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 26, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 4235-4256, XP002155829 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US ISSN: 0022-2623 page 4241; tables 3,4	1-17

-/-



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2009

Date of mailing of the international search report

06/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/055139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 663 194 A (MEWSHAW RICHARD E [US]) 2 September 1997 (1997-09-02) column 7; claims	1-17
X	US 2 887 484 A (ALBERT FUNKE) 19 May 1959 (1959-05-19) claim 5	1-17
A	WO 00/58301 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR]; PERETTI DANIELE D) 5 October 2000 (2000-10-05) page 41 - page 46; claims	1-17
A	WO 2006/116158 A1 (WYETH CORP [US]; ZHOU DAHUI [US]; STACK GARY PAUL [US]; GROSS JONATHAN) 2 November 2006 (2006-11-02) cited in the application page 1 - page 3; claims; compounds I-70, I-73	1-17
A	WO 01/72741 A2 (KNOLL AG [DE]; BIRCH ALAN MARTIN [GB]; NEEDHAM PATRICIA LESLEY [GB]) 4 October 2001 (2001-10-04) claims; examples	1-17
A	US 3 058 980 A (DR KARL THOMAE GMBH) 16 October 1962 (1962-10-16) column 11 - column 12; claims; examples 71, 72, 74, 76, 79	1-17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1957, XP002541486 Database accession no. 255515 (BRN) abstract & CROATICA CHEMICA ACTA, vol. 29, 1957, pages 363-365,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1961, XP002541487 Database accession no. 1016438 (BRN) abstract & GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 91, 1961, pages 1268-1281,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1957, XP002541488 Database accession no. 218722 (BRN) abstract -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/055139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 87, 1957, page 1303, ----- DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1960, XP002541489 Database accession no. 278932 (BRN) abstract & ACTA POLYTECHNICA SCANDINAVICA, CHEMISTRY METALLURGY SERIES, vol. 6, 1960, pages 1-48, -----	1
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RN 109402-35-9 131733-30-7 1957, MARINI-BETTOLO ET AL: "Benzodioxane series. VIII. Amino alcohols of the 1,4-benzodioxan series" XP002541490 retrieved from STN Database accession no. 1958:92883 abstract -----	1,11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/055139

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5318988	A	07-06-1994	AT 180777 T AU 2626492 A CA 2081300 A1 CZ 9203225 A3 DE 4135474 A1 EP 0540914 A1 ES 2132105 T3 FI 924847 A HU 62875 A2 JP 3299321 B2 JP 5194473 A MX 9205681 A1 NO 923975 A ZA 9208291 A	15-06-1999 29-04-1993 29-04-1993 12-05-1993 29-04-1993 12-05-1993 16-08-1999 29-04-1993 28-06-1993 08-07-2002 03-08-1993 01-04-1993 29-04-1993 06-05-1993
US 5663194	A	02-09-1997	NONE	
US 2887484	A	19-05-1959	DE 1110175 B GB 827437 A	06-07-1961 03-02-1960
WO 0058301	A1	05-10-2000	AU 3660700 A CO 5170535 A1 FR 2791675 A1 UY 26085 A1	16-10-2000 27-06-2002 06-10-2000 31-10-2000
WO 2006116158	A1	02-11-2006	AR 054035 A1 AU 2006239930 A1 CA 2605580 A1 CN 101218223 A EP 1871759 A1 GT 200600159 A JP 2008538575 T KR 20080009295 A NI 200700270 A	30-05-2007 02-11-2006 02-11-2006 09-07-2008 02-01-2008 14-03-2007 30-10-2008 28-01-2008 25-06-2008
WO 0172741	A2	04-10-2001	AU 7390301 A EP 1274703 A2 US 2004039023 A1	08-10-2001 15-01-2003 26-02-2004
US 3058980	A		NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
C 0 7 D 319/20 (2006.01)	C 0 7 D 319/20	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S K,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100163485

弁理士 渡邊 義敬

(74)代理人 100112243

弁理士 下村 克彦

(72)発明者 ソネッソン、クラス

スウェーデン国、イエーテボリ、アルビッド ヴァルグレンス バッケ 20、ノイロサーチ ス
ウェーデン エイビー

(72)発明者 スベンソン、ベデル

スウェーデン国、イエーテボリ、アルビッド ヴァルグレンス バッケ 20、ノイロサーチ ス
ウェーデン エイビー

F ターム(参考) 4C022 LA01 LA04

4C062 FF65

4C063 AA01 BB03 CC82 DD02 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA70 ZA94 ZC42