

(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2019-523279

(P2019-523279A)

(43) 公表日 令和1年8月22日 (2019. 8. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352 (2006. 01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 5 0
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 6 2
A 6 1 P 25/18 (2006. 01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 7 1
A 6 1 P 25/24 (2006. 01)	A 6 1 P 25/24	4 C 0 7 2
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 146 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-504853 (P2019-504853)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月27日 (2019. 3. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/044511
 (87) 国際公開番号 W02018/023070
 (87) 国際公開日 平成30年2月1日 (2018. 2. 1)
 (31) 優先権主張番号 62/368, 575
 (32) 優先日 平成28年7月29日 (2016. 7. 29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

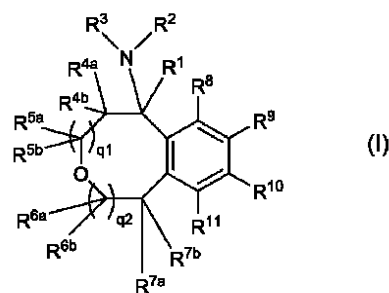
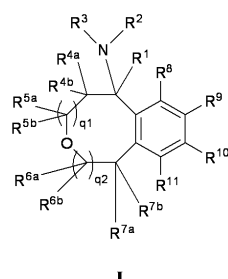
(71) 出願人 500114922
 サノビオン ファーマシューティカルズ
 インク
 Sunovion Pharmaceuticals Inc.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 1 7 5 2、マールバロ、ウォーターフォー
 ド ドライブ 8 4 番地
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物および組成物ならびにそれらの使用

(57) 【要約】

式 I :



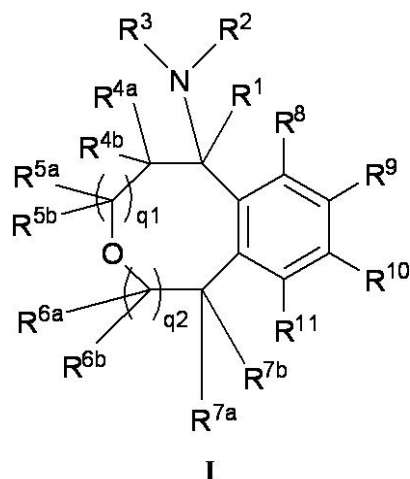
の化合物が開示され、このような化合物を含む医薬組成物も同様である。処置を必要とする対象における神経または精神疾患および障害を処置する方法もまた、開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量の式 I :

【化 1】



10

〔式中、

20

q 1 は 0 または 1 であり、

q 2 は 0 または 1 であり、そして

q 1 と q 2 の合計は 0 または 1 であり；

R¹、R² および R³ は H および脂肪族 (C₁ - C₈) ヒドロカルビル (ハロゲン、- C
C -、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノお
よびジ (C₁ - C₆) アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の基で、場合により置
換されていてよい) から選択され；

R^{4a}、R^{4b}、R^{7a} および R^{7b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル
、(C₁ - C₆) ハロアルキル、および (C₁ - C₆) アルコキシから選択され；

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} および R^{6b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル
および (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

30

R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) ヒドロカルビ
ル、シアノ、- CF₃、(C₁ - C₆) ハロアルキル、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) アルコ
キシ、アミノカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アル
キルアミノカルボニル、(C₁ - C₆) アシル、(C₁ - C₆) ハロアルコキシ、ヒドロキシ
(C₁ - C₆) アルキル、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、アセトキシ、
ニトロ、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、アミノ
スルホニル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシ、- OC(O)N (アルキ
ル)₂ またはベンジルオキシから選択され；

ここで、前記ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシまたはベンジルオキシは
、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、シアノ、(C₁ - C₆) ハロアルキル、ヒドロキシル
、(C₁ - C₆) アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル
、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₆) アシル、(C₁ - C₆) ハロアル
コキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカル
ボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルアミノおよびジ (C₁ - C
6) アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の置換基で、場合により置換されてい
てよく；

40

そしてさらにここで、

隣接する炭素原子に結合する R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ のいずれか 2 つは、結合す
る炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(C₁ - C₆) アルキルア

50

ミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシおよび($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で、場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成し得て；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つは水素以外である]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を処置を必要とする対象に投与することを含む、対象における神経疾患または障害における神経または精神疾患または障害、または神経性精神または行動症状を処置するための方法。

【請求項2】

神経または精神疾患または障害がうつ病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、嗜癖、社会不安障害、注意欠陥多動性障害、不安障害、運動障害、てんかん、自閉症または認知機能障害である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

神経または精神疾患または疾患または障害がうつ病である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

うつ病が治療抵抗性うつ病(TRD)、大うつ病障害(MDD)、単極性うつ病、双極性うつ病または別の疾患または障害に関連するうつ病である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

神経または精神疾患または障害が運動障害またはてんかんである、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

前記神経疾患または障害がアルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

隣接する炭素に結合する R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つが、結合する炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、および($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つがフェニル環を形成する、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

(a) R^8 、 R^9 および R^{11} の少なくとも1つがハロゲン、メチルおよびエチルから選択される；または

(b) R^{10} がメトキシである；または

(c) R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{7a} および R^{7b} が水素であり、少なくとも R^{4a} および R^{4b} の少なくとも1つがメチルである、または

(d) R^8 および R^9 が結合する炭素と一体となって、6員炭素環または7員架橋炭素環を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

q_1 および q_2 が両方0であり、 R^{4a} が水素であり、 R^{4b} が水素またはメチルである、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

R^2 および R^3 が水素である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

q_1 が1であり、 R^2 および R^3 が水素またはメチルである、請求項9に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

神経または精神障害が疼痛である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 14】

R^2 および R^3 が水素であり、 q_1 および q_2 が両方 0 であり、そして

(a) R^{7a} および R^{7b} の両方がメチルである、または

(b) R^8 および R^9 の両方がメチルである、または

(b) R^9 がメトキシであり、 R^{4a} および R^{4b} の少なくとも 1 つがメチルである、または

(c) R^{11} がプロピルである、

請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

R^2 がメチルであり、 q_1 が 1 であり、 R^9 がメチルまたはクロロである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

神経学または精神障害が統合失調症である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 17】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} および R^{7b} が全て水素であり、そして

(a) q_1 が 1 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} が水素である、または

20

(b) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^{10} および R^{11} が水素である、または

(c) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^8 、 R^9 および R^{10} が水素であり、 R^{11} が ($C_1 - C_6$) アルキルである、

請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

神経または精神障害が不安障害である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 19】

神経または精神障害が認知機能喪失である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 20】

R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} および $R^{7b'}$ が全て水素であり、そして

30

(a) q_1 が 1 であり、 R^2 および R^3 が水素またはメチルであり、 R^{10} および R^{11} が水素またはメチルである、または

(b) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} が水素、メチル、メトキシおよびクロロから選択される、

請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

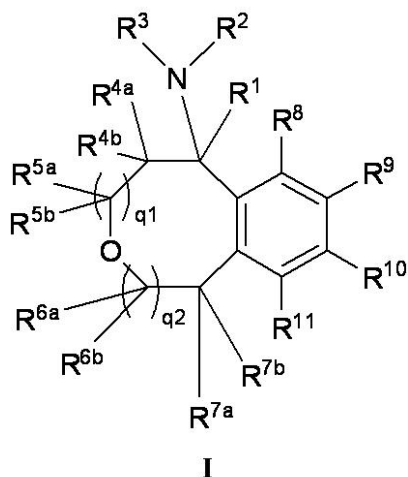
神経または精神障害が自閉症である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 22】

薬学的に許容される担体および式 I :

40

【化 2】



10

20

30

40

50

〔式中、
 q_1 は 0 または 1 であり、
 q_2 は 0 または 1 であり、および
 q_1 と q_2 の合計は 0 または 1 であり；
 q_1 は 0 または 1 であり、
 q_2 は 0 または 1 であり、そして
 q_1 と q_2 の合計は 0 または 1 であり；
 R^1 、 R^2 および R^3 は H および脂肪族 ($C_1 - C_8$) ヒドロカルビル (ハロゲン、 $-C$
 $C-$ 、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノお
よびジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の基で、場合により置
換されていてよい) から選択され；
 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} および R^{7b} は独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル
、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、および ($C_1 - C_6$) アルコキシから選択され；
 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル
および ($C_1 - C_6$) ハロアルキルから選択され；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_8$) ヒドロカルビ
ル、シアノ、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$) アルコ
キシ、アミノカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アル
キルアミノカルボニル、($C_1 - C_6$) アシル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、ヒドロキシ
($C_1 - C_6$) アルキル、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、アセトキシ、
ニトロ、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、アミノ
スルホニル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシ、 $-OC(O)N$ (アルキ
ル)₂ またはベンジルオキシから選択され；
ここで、前記ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシまたはベンジルオキシは
、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、シアノ、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、ヒドロキシル
、($C_1 - C_6$) アルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル
、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_6$) アシル、($C_1 - C_6$) ハロア
ルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカル
ボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノおよびジ ($C_1 - C$
 $_6$) アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の置換基で、場合により置換されてい
てよく；
そしてさらにここで、
隣接する炭素原子に結合する R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか 2 つは、結合す
る炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_6$) アルキルア
ミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキ

ル、(C₁ - C₆)アルコキシおよび(C₁ - C₆)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で、場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成し得て；

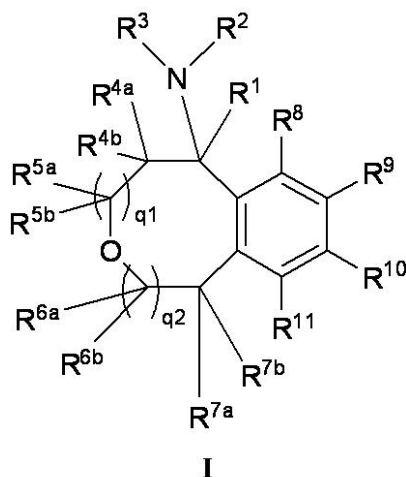
R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹の少なくとも1つは水素以外である]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項23】

式I：

【化3】



10

20

〔式中、

q₁は0または1であり、

q₂は0または1であり、そして

q₁とq₂の合計は0または1であり；

R¹、R²およびR³はHおよび脂肪族(C₁ - C₈)ヒドロカルビル(ハロゲン、-C、-C-、ヒドロキシル、(C₁ - C₆)アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノおよびジ(C₁ - C₆)アルキルアミノから独立して選択される1以上の基で、場合により置換されていてよい)から選択され；

30

R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}およびR^{7b}は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、および(C₁ - C₆)アルコキシから選択され；

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}およびR^{6b}は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキルおよび(C₁ - C₆)ハロアルキルから選択され；

R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₈)ヒドロカルビル、シアノ、-CF₃、(C₁ - C₆)ハロアルキル、ヒドロキシル、(C₁ - C₆)アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₆)アシル、(C₁ - C₆)ハロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ、アミノスルホニル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシ、-OC(O)N(アルキル)₂またはベンジルオキシから選択され；

40

ここで、前記ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシまたはベンジルオキシは、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、シアノ、(C₁ - C₆)ハロアルキル、ヒドロキシル、(C₁ - C₆)アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₆)アシル、(C₁ - C₆)ハロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノおよびジ(C₁ - C₆)アルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基で、場合により置換されてい

50

てよく；

そしてさらにここで、

隣接する炭素原子に結合する R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか 2 つは、結合する炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で、場合により置換されていてよい 5 ~ 8 員炭素環またはヘテロ環を形成し得る；

ただし、

(1) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 NR^2R^3 が $NHCH_3$ または $N(CH_3)_2$ であるとき、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つは水素またはメトキシでなければならない；または

(2) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 NR^2R^3 が NH_2 であるとき、次の 4 つの条件：

(a) R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 2 つは水素でなければならない、または

(b) R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つはフェニルでなければならない、または

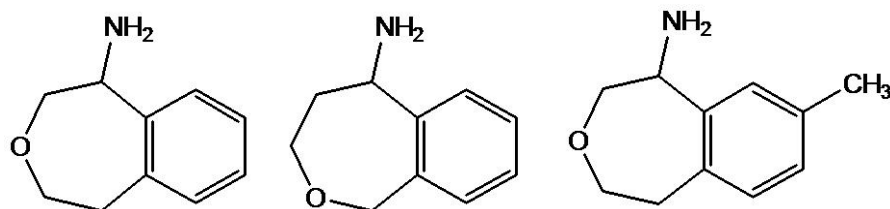
(c) R^{4a} および R^{4b} の少なくとも 1 つは水素以外でなければならない、または

(d) R^{7a} および R^{7b} の少なくとも 1 つはメチルでなければならず、 R^{7a} および R^{7b} のもう 1 つはメチル以外でなければならない、

の 1 つを満たさなければならならず、そして

(3) q_1 または q_2 が 1 であるとき、次の種

【化 4】



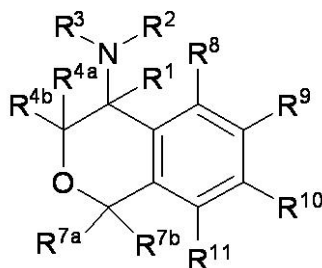
は除外される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

q_1 および q_2 が両方 0 であり、式 I I :

【化 5】



II

を有する、請求項 23 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

q_1 が 1 であり、式 I I I :

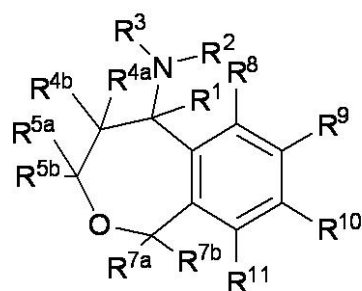
10

20

30

40

【化 6】



III

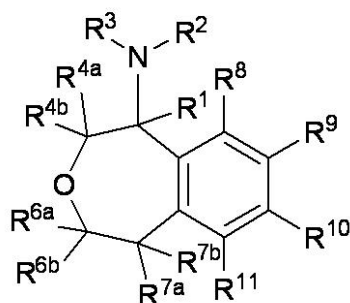
10

を有する、請求項 23 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

q 2 が 1 であり、式 I V :

【化 7】



IV

20

を有する、請求項 23 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^{4a}、R^{4b}、R^{7a} および R^{7b} が水素である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^{4a}、R^{4b}、R^{7a} および R^{7b} が水素である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 29】

R⁸ および R⁹ が非置換またはハロ、-OH、-NH₂、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された 5 ~ 8 員炭素環またはヘテロ環を形成する、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記炭素環またはヘテロ環がフェニル、ピリジン、シクロヘキセン、チアゾール、ビスシクロヘプテンおよびジヒドロピランから選択される、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹⁰ および R¹¹ が非置換またはハロ、-OH、-NH₂、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された 5 ~ 8 員炭素環またはヘテロ環を形成する、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 32】

炭素環またはヘテロ環がフェニル、ピリジン、シクロヘキセン、チアゾール、ビスシクロヘプテンおよびジヒドロピランから選択される、請求項 31 に記載の化合物。

30

40

50

【請求項 33】

R⁹ が

(a) フェニルが非置換またはハロ、-OH、-NH₂、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換される；または

(b) 5 員または 6 員ヘテロアリアルが非置換ハロ、-OH、-NH₂、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換される、

請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 34】

R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ がメチルおよびクロロから選択され、他の 2 つが水素である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 35】

R² が水素であり、R³ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびヒドロキシエチルから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 36】

R¹ が水素またはメチルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 37】

R¹ が水素である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{4a} および R^{4b} が独立して水素および(C₁ - C₆)アルキルから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 39】

R⁸ および R⁹ が非置換またはハロ、-OH、-NH₂、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換された 5～8 員炭素環またはヘテロ環を形成する、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記炭素環がフェニルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^{4a} および R^{4b} が水素およびメチルから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 42】

R² が水素であり、R³ が水素またはメチルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 43】

R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ の 1 つまたは 2 つがメチルおよびクロロから選択され、R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ の残り 2 つまたは 3 つが水素である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 44】

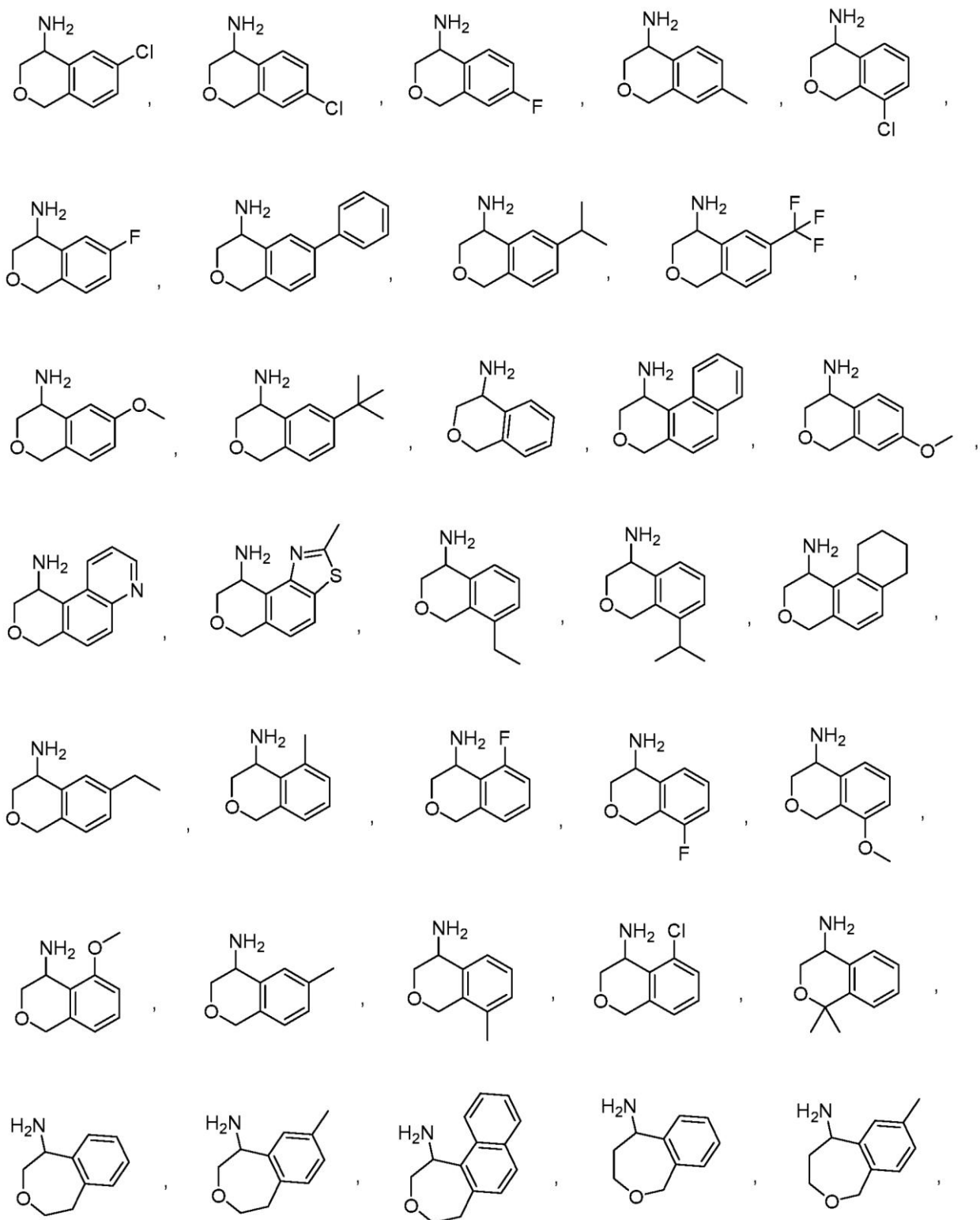
化合物が：

10

20

30

【化 8】



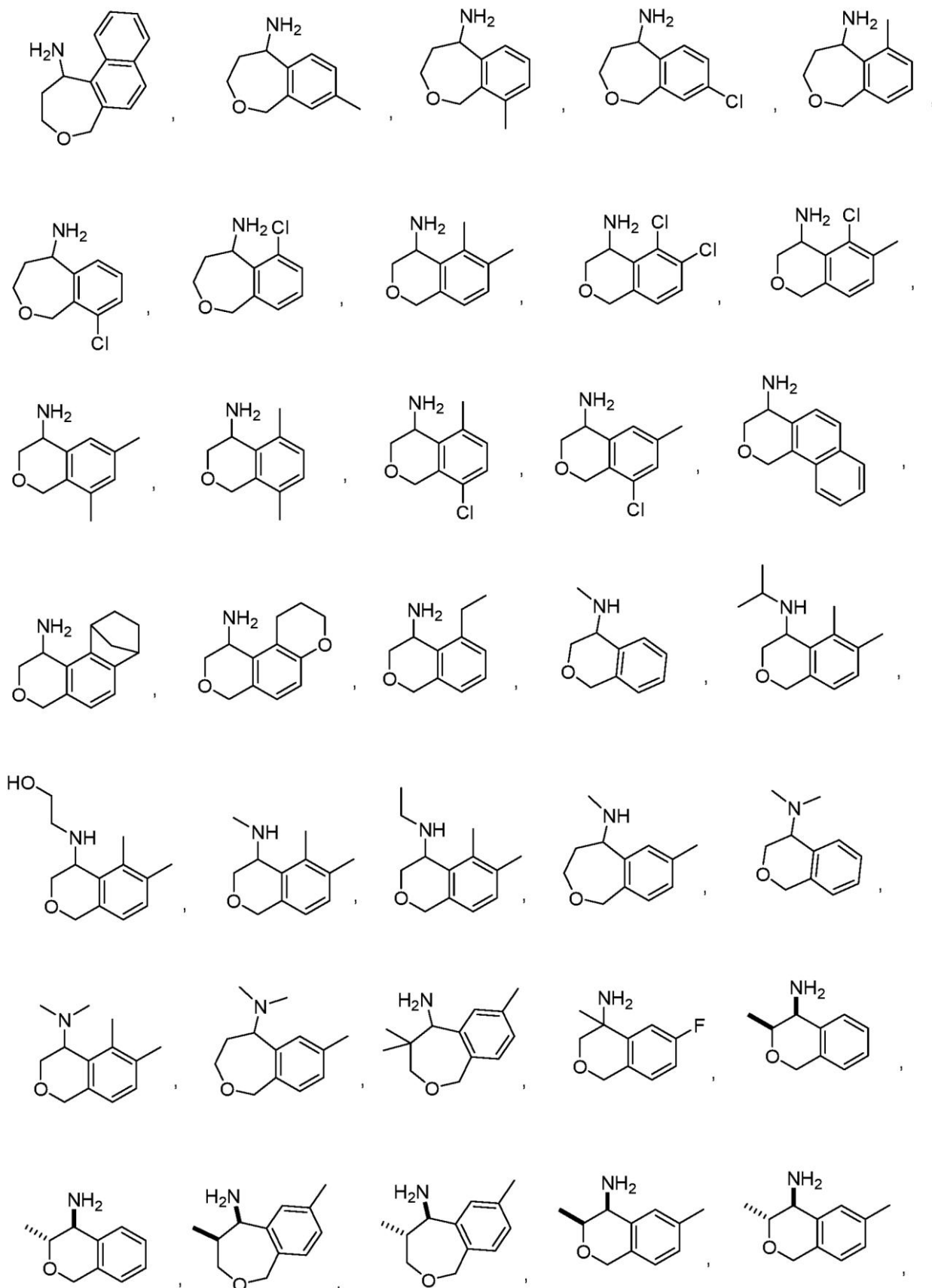
10

20

30

40

【化 9】



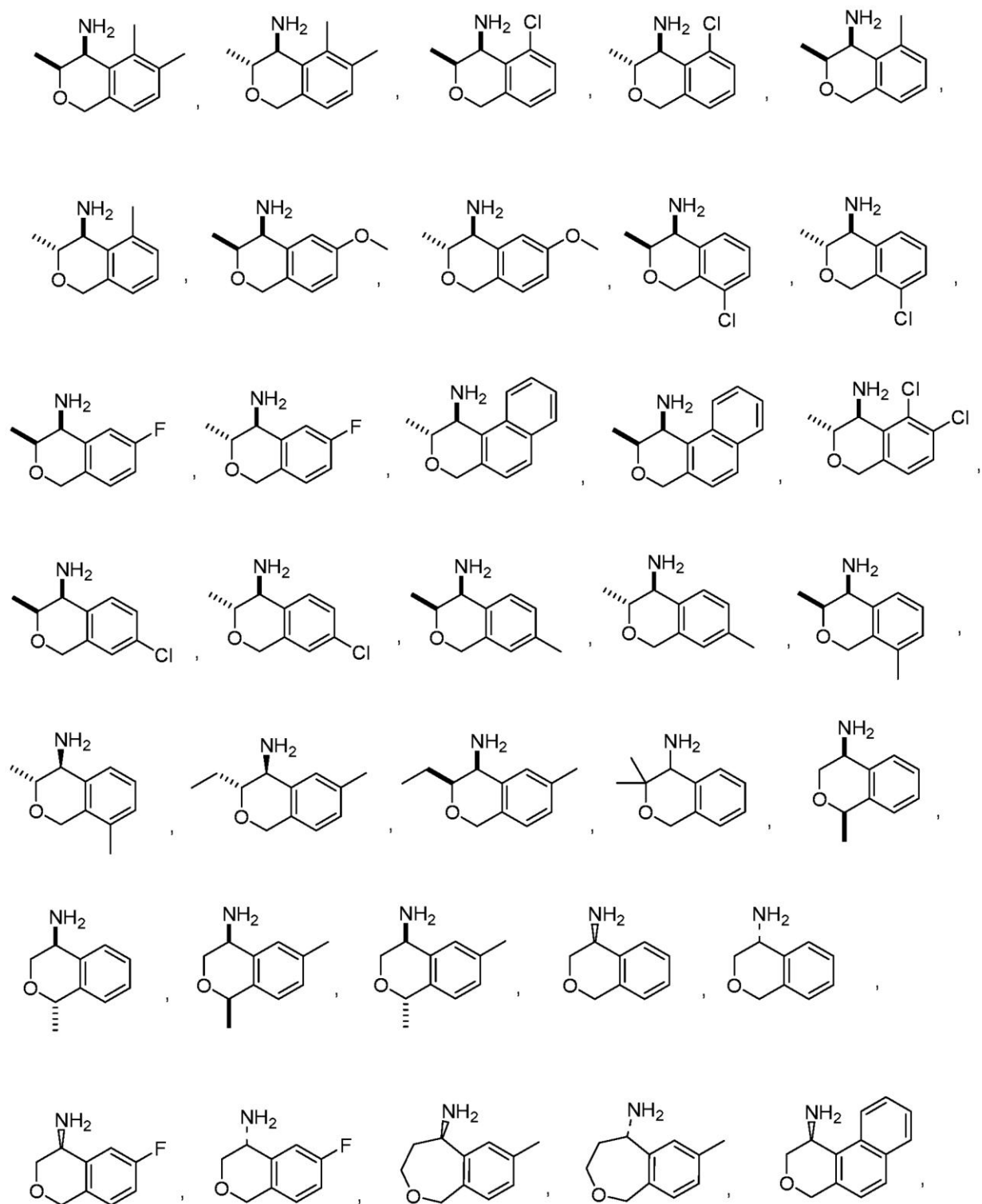
10

20

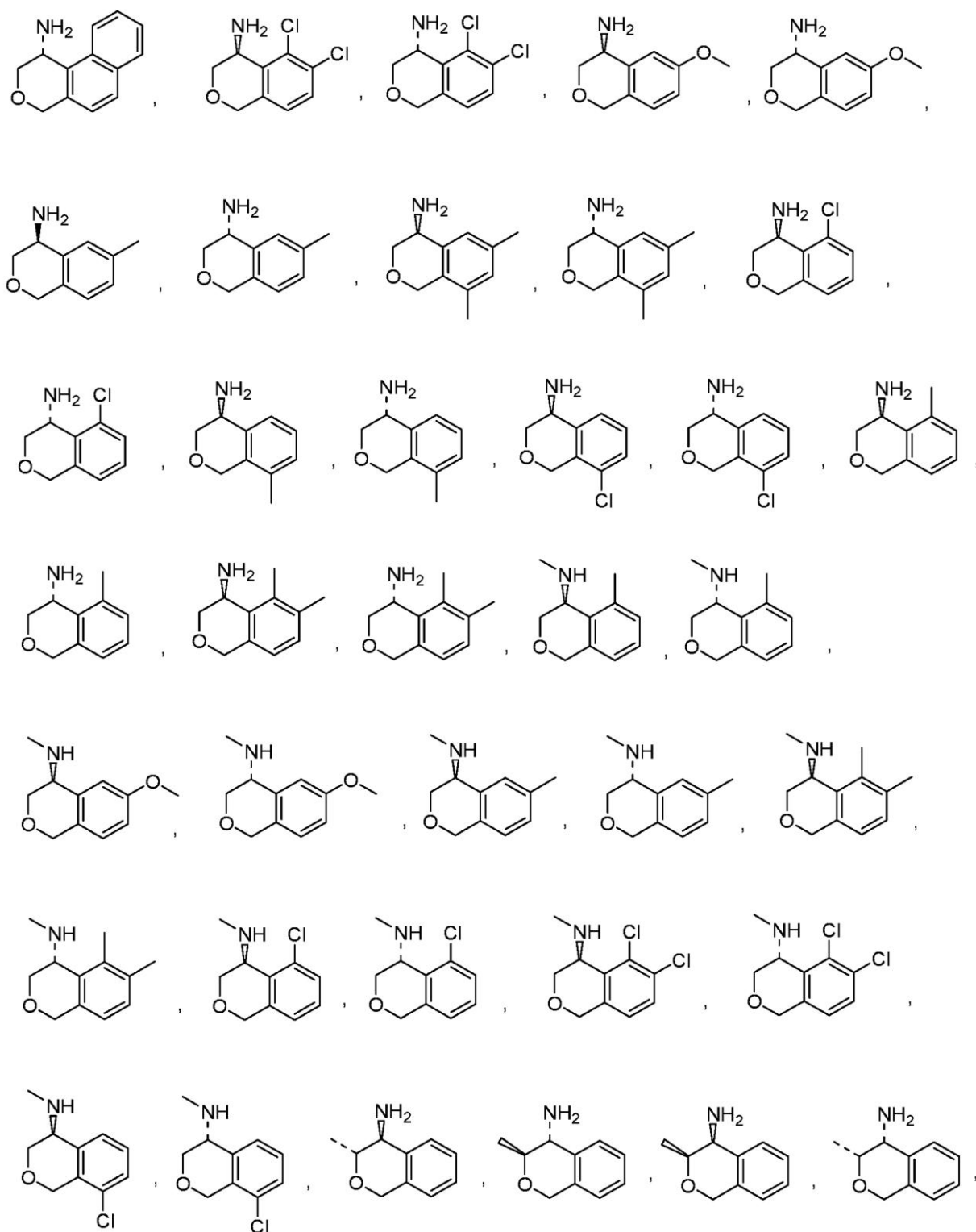
30

40

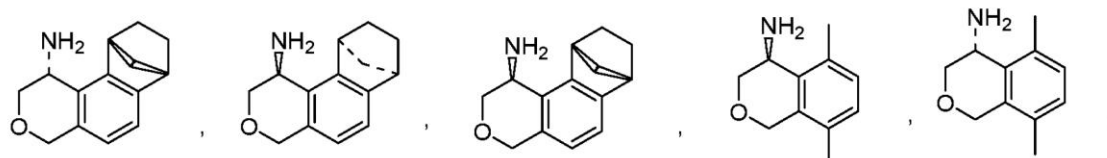
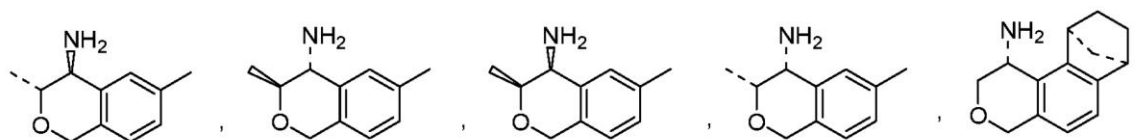
【化 10】



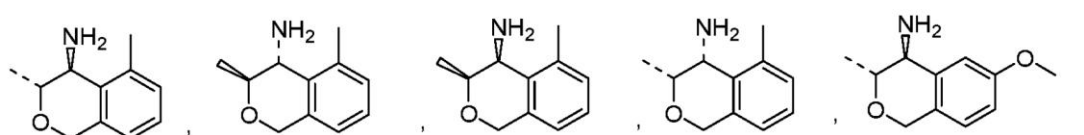
【化 1 1】



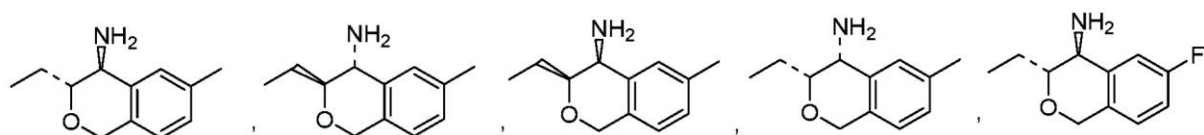
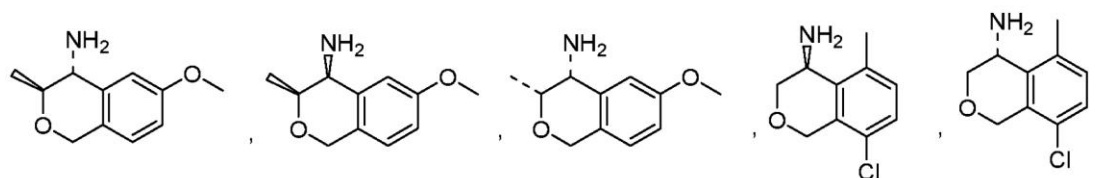
【化 1 2】



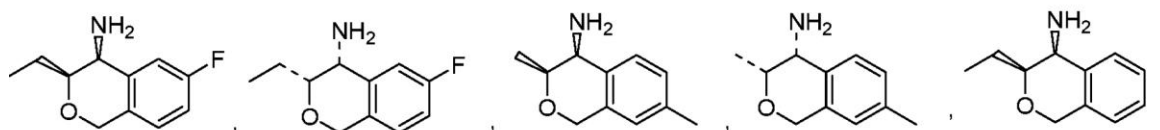
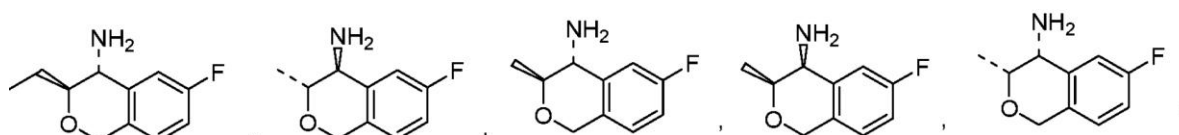
10



20

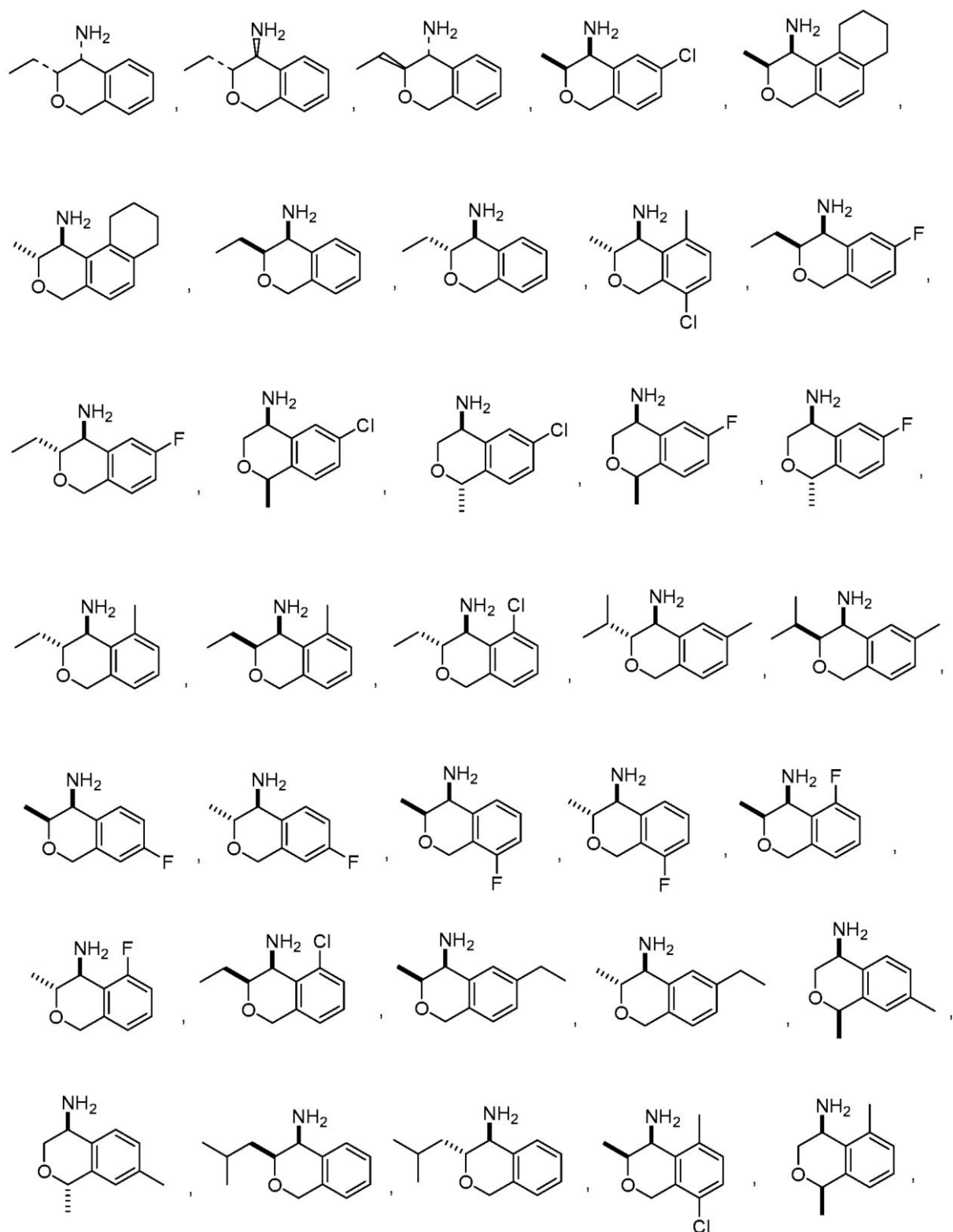


30

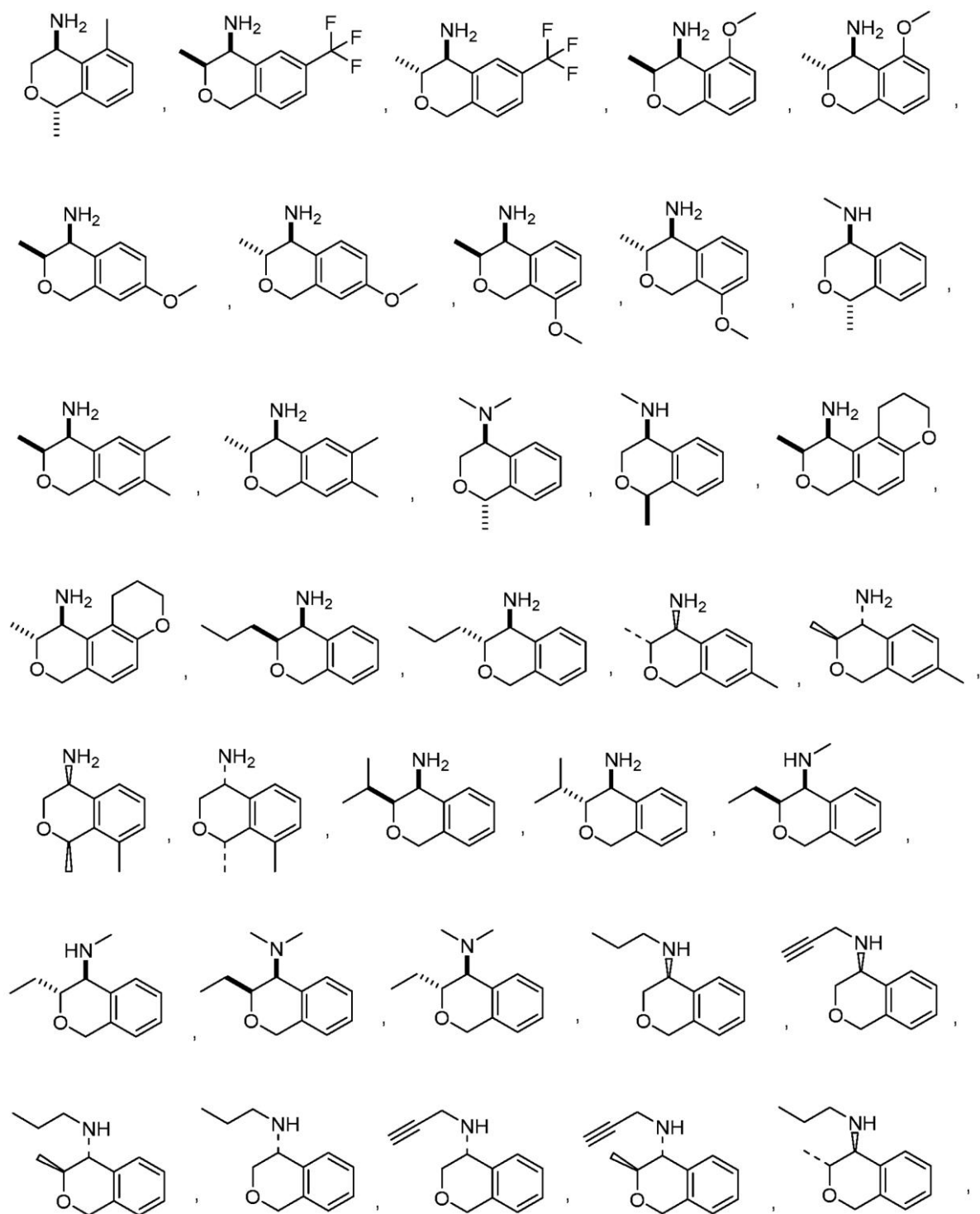


40

【化 1 3】



【化 1 4】



10

20

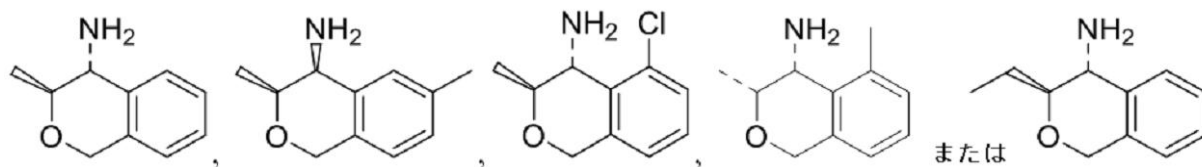
30

40

Cc1c(N)cc2ccccc2oc1, Cc1c(N)cc2ccccc2oc1C, Cc1c(N)cc2ccccc2oc1Cl, Cc1c(N)cc2ccccc2oc1C, CCc1c(N)cc2ccccc2oc1
 または

化合物が：

【化 17】



である、請求項 23 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

神経または精神疾患または障害が不安である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 48】

神経または精神疾患または障害が注意欠陥多動性障害である、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 49】

有効量の請求項 45 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、処置を必要とする対象における不安または注意欠陥多動性障害を処置する方法。

【請求項 50】

有効量の請求項 45 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、処置を必要とする対象における不安を処置する方法。

【請求項 51】

有効量の請求項 45 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、処置を必要とする対象における注意欠陥多動性障害を処置する方法。

20

【請求項 52】

エナンチオマー純度が 90% より高い、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 53】

エナンチオマー純度が 95% より高い、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 54】

エナンチオマー純度が 90% より高い、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 55】

エナンチオマー純度が 95% より高い、請求項 46 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明はイソクロマン - 4 - アミン、ベンゾオキシピナミンおよびベンゾオキサシナミンならびにこのような化合物を含む医薬組成物に関する。化合物および医薬組成物は処置を必要とする対象における神経または精神疾患および障害の処置に有用である。このような疾患および障害は、例えば、うつ病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、嗜癮、社会不安障害、注意欠陥多動性障害、不安障害、自閉症、認知機能障害、またはアルツハイマー病およびパーキンソン病のような神経障害における無感情、うつ病、不安障害、精神病、攻撃性、激越、衝動制御障害および睡眠障害のような神経精神症状を含む。

【0002】

本願における全ての公報、特許出願および他の引用文献は、全ての目的のために参照により本明細書に包含され、それぞれ個々の公報、特許出願および他の引用文献が全ての目的のために全体の参照により包含されると具体的かつ別個に示されるのと同程度まで本明細書に包含される。本明細書における文献の引用は、それが本発明に対する先行技術であることの承認として理解されるべきではない。

40

【背景技術】

【0003】

中枢神経系疾患および障害は、重症度が様々な広範囲の集団に影響を与える。神経および精神疾患および障害は、とりわけ、大うつ病、統合失調症、双極性障害、強迫性障害 (OCD)、パニック障害および心的外傷後ストレス障害 (PTSD) を含む。これらの疾患および障害はヒトの思考、気分、行動および社会的交流に影響を与え、日常の機能を著し

50

く損なわせることがある。例えば、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM 5")を参照。

【 0 0 0 4 】

これらの疾患および障害のいくつかの局面のための医薬が存在するが、双極性障害および関連する障害、精神病ならびに統合失調症のような気分障害を含む多様な神経および精神疾患および障害のための有効な処置が依然として必要である。例えば、リチウムおよびバルプロエートのような気分安定剤、抗うつ剤および抗精神病薬剤は、気分障害を処置するために使用されるが、より有効な医薬が必要である。そして現在の精神病薬剤は統合失調症の陽性症状の処置においては成功するかもしれないが、陰性および認知症状についてはそれほど良好ではない。さらに、現在の抗うつ剤は一般的に、うつ病を有する対象の一部にのみ有効である。さらに、パーキンソン病およびアルツハイマー病のような神経疾患の行動および精神症状が対象の施設収容の主な理由であるにもかかわらず、それらを処置するための薬剤はほとんど存在しない。

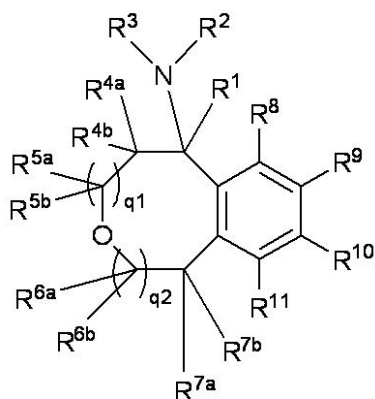
10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

ある態様において、本発明は有効量の式 I :

【 化 1 】



20

I

30

〔 式中、

q 1 は 0 または 1 であり、

q 2 は 0 または 1 であり、

q 1 と q 2 の合計は 0 または 1 であり；

R¹、R² および R³ は独立して、H およびハロゲン、-C-C-、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルコキシ、アミノ、(C₁-C₆)アルキルアミノおよびジ(C₁-C₆)アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の基で場合により置換されていてよい脂肪族(C₁-C₈)ヒドロカルビルから選択され；

40

R^{4a}、R^{4b}、R^{7a} および R^{7b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキルおよび(C₁-C₆)アルコキシから選択され；

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} および R^{6b} は独立して、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルおよび(C₁-C₆)ハロアルキルから選択され；

R⁸、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ は独立して、H、ハロゲン、(C₁-C₈)ヒドロカルビル、シアノ、-CF₃、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₆)アシル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、カルボキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、アセトキシ、

50

ニトロ、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、アミノ
スルホニル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシ、 $-O-C(=O)-N$ (アルキ
ル)₂ またはベンジルオキシから選択され；ここで、

前記ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシまたはベンジルオキシはハロゲン
、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$
アルコキシ、アミノカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$
アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アシル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ
、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、
アセトキシ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノおよびジ $(C_1 - C_6)$ アルキ
ルアミノから独立して選択される 1 以上の置換基で場合により置換されていてよく；さら
にここで、

隣接する炭素原子に結合した R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか 2 つは、結合す
る炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルア
ミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキ
ル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシから独立して選択される
1 以上の置換基で場合により置換されていてよい 5 ~ 8 員炭素環またはヘテロ環を形成し
得る]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする対象に投与することを含
む神経または精神疾患または障害を処置するための方法に関する。

【0006】

別の態様において、本発明は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つが水
素以外である、上の式 I の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0007】

別の態様において、本発明は式 I の化学化合物に関する：ただし、
 q_1 および q_2 の双方が 0 であり、 NR^2R^3 は $NHCH_3$ または $N(CH_3)_2$ である
とき、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つは水素
またはメトキシ以外でなければならず、そして

q_1 および q_2 の双方が 0 であり、 NR^2R^3 が NH_2 であるとき、以下の 4 つの条件：

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 2 つが水素以外でなければならない、ま
たは

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 2 つがフェニルでなければならない、ま
たは

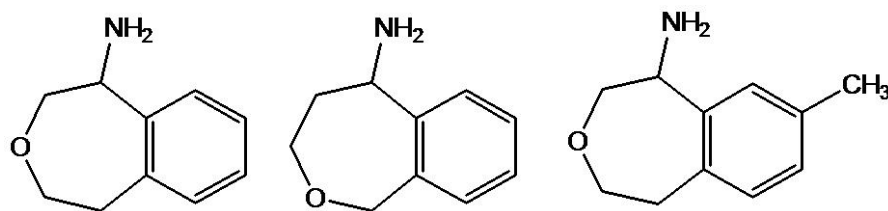
R^{4a} および R^{4b} の少なくとも 1 つが水素以外でなければならない、または

R^{7a} および R^{7b} の少なくとも 1 つがメチルでなければならず、かつ R^{7a} および R^{7b}
の 1 つを、満たさなければならず、そして

q_1 または q_2 の双方が 1 であり、 NR^2R^3 が NH_2 であるとき、次の種は除外される

。

【化 2】



【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】PFC における DA 放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果

10

20

30

40

50

を示す。

【図2】PFCにおける5-HT放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図3】PFCにおけるNE放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図4】PFCにおけるACh放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図5】NAccにおけるDA放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図6】NAccにおける5-HT放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図7】NAccにおけるNE放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【図8】NAccにおけるACh放出に対する処置についての本発明の代表的な化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

本発明の方法は、神経または精神疾患および障害または機能障害を処置するための、上の式Iの化合物および組成物の使用に関する。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害はうつ病、双極性障害、疼痛、統合失調症、強迫性障害、嗜癖、社会不安障害、注意欠陥多動性障害、不安障害、自閉症または認知機能障害である。ある実施態様において、障害はうつ病、特に治療抵抗性うつ病(TRD)、大うつ病障害(MDD)、単極性うつ病、双極性うつ病または別の疾患または障害に関連するうつ病である。ある実施態様において、疾患または障害はうつ病、特に処置抵抗性うつ病(TRD)、大うつ病障害(MDD)、単極性うつ病、双極性うつ病または別の障害または疾患に関連するうつ病である。

【0010】

これらの方法における式Iの化合物の使用に関するある実施態様において、隣接する炭素原子に結合した R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つは、結合する炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5~8員炭素環またはヘテロ環を形成し得る。あるこのような実施態様において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つは、上記のように置換されていてよいフェニル環を形成する。

【0011】

これらの方法における式Iの化合物の使用に関する別の実施態様において、4つの可能性：(a) R^8 、 R^9 および R^{11} の少なくとも1つはハロゲン、メチルおよびエチルから選択される；または(b) R^{10} はメトキシである；または(c) R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{7a} および R^{7b} は水素であり、 R^{4a} および R^{4b} の少なくとも1つはメチルである、または(d) R^8 および R^9 は、結合する炭素原子と一体となって、6員炭素環または7員架橋炭素環を形成する、が存在する。これら4つの可能性のいずれにおいても、 q_1 および q_2 が両方0であるとき、 R^{4a} は水素であり得て、 R^{4b} は水素またはメチルであり得て、および R^2 および R^3 は水素であり得る。これら4つの可能性のいずれにおいても、 q_1 が1であるとき、 R^2 および R^3 は水素またはメチルである。

【0012】

これらの方法における式Iの化合物の使用に関する別の実施態様において、典型的な化合物は、 R^2 および R^3 が水素であり、 q_1 および q_2 が両方0であり、(a) R^{7a} および R^{7b} の双方がメチルであるか、(b) R^8 および R^9 の双方がメチルであるか、(c) R

10

20

30

40

50

⁹ がメトキシであり、 R^{4a} および R^{4b} の少なくとも一方がメチルであるか、(d) R^1 がプロピルである化合物である。

【0013】

これらの方法における式 I の化合物の使用に関する別の実施態様において、典型的な化合物は、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、および R^{7b} が全て水素であり、(a) q_1 が 1 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} が水素である、または (b) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^{10} および R^{11} が水素である、または (c) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^8 、 R^9 、および R^{10} が水素であり、 R^{11} は $-(C_1 - C_3)$ アルキルである化合物である。

【0014】

これらの方法における式 I の化合物の使用に関する別の実施態様において、典型的な化合物は、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} および R^{7b} が全て水素であり、(a) q_1 が 1 であり、 R^2 および R^3 が水素またはメチルであり、 R^{10} および R^{11} が水素またはメチルである、または (b) q_1 および q_2 が両方 0 であり、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} が水素、メチル、メトキシおよびクロロから選択される化合物である。

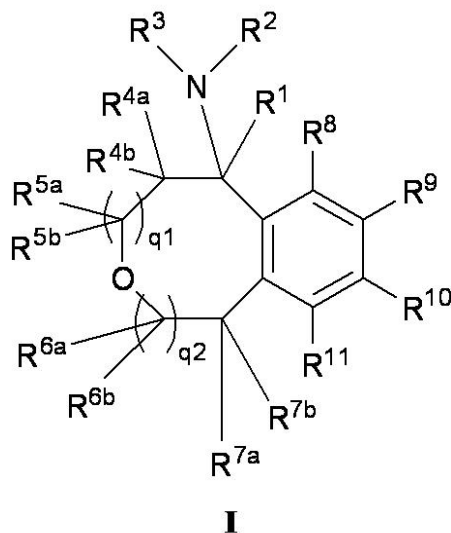
【0015】

医薬組成物の態様において、本発明は薬学的に許容される担体および上の式 I の化合物 (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つは水素以外である) を含む組成物に関する。

【0016】

化学化合物の態様において、本発明は式 I :

【化 3】



I

〔式中、

q_1 は 0 または 1 であり、

q_2 は 0 または 1 であり、および

q_1 と q_2 の合計は 0 または 1 であり；

R^1 、 R^2 および R^3 は独立して、H およびハロゲン、 $-C-C-$ 、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノおよびジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノから独立して選択される 1 以上の基で場合により置換されていてよい脂肪族 $(C_1 - C_8)$ ヒドロカルビルから選択され；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、および R^{7b} は独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルおよび $(C_1 - C_6)$ アルコキシから選択され；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル

および($C_1 - C_6$)ハロアルキルから選択され；

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_8$)ヒドロカルビル、シアノ、 $-CF_3$ 、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_6$)アシル、($C_1 - C_6$)ハロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、アミノスルホニル、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシ、 $-OC(O)N$ (アルキル)₂ またはベンジルオキシから選択され；ここで、

前記ベンジル、アリール、ヘテロアリール、フェノキシまたはベンジルオキシは、ハロゲン、($C_1 - C_6$)アルキル、シアノ、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、ヒドロキシル、($C_1 - C_6$)アルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_6$)アシル、($C_1 - C_6$)ハロアルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、カルボキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、アセトキシ、ニトロ、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよく；さらにここで、

隣接する炭素原子に結合した R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つは、結合する炭素原子と一体となって、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシおよび($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成し得る；

ただし、 q_1 および q_2 の双方が0であり、 NR^2R^3 は $NHCH_3$ または $N(CH_3)_2$ であるとき、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つは水素またはメトキシ以外でなければならない；または

q_1 および q_2 が両方0であり、 NR^2R^3 が NH_2 であるとき、以下の4つの条件：

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも2つが水素以外でなければならない、または

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つがフェニルでなければならない、または

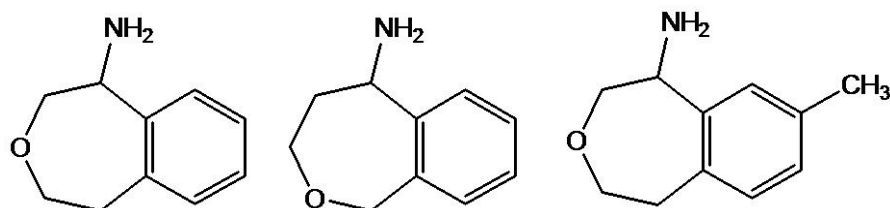
R^{4a} および R^{4b} の少なくとも1つが水素以外でなければならない、または

R^{7a} および R^{7b} の少なくとも1つがメチルでなければならず、かつ R^{7a} および R^{7b} のもう1つがメチル以外でなければならない

の1つを、満たさなければならず、そして

q_1 または q_2 が1であるとき、次の種

【化4】



は除外される]

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0017】

化合物に関するある実施態様において、 q_1 および q_2 は両方0であり、化合物は式I：

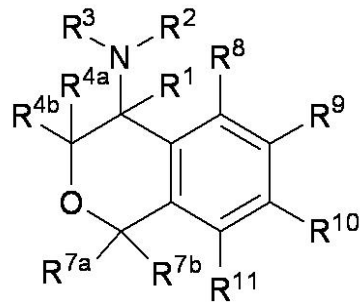
10

20

30

40

【化 5】

**II**

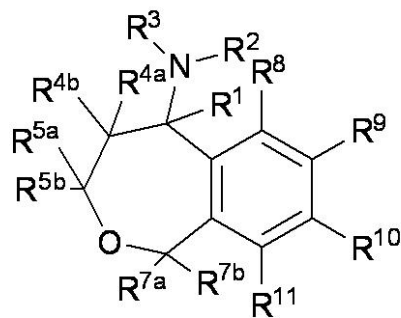
10

のクロマン - 1 - アミンである。

【0018】

化合物に関する別の実施態様において、q 1 は 1 であり、化合物は式 I I I :

【化 6】

**III**

20

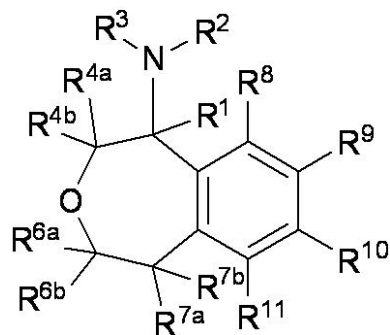
の 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 - アミンである。

【0019】

30

化合物に関する別の実施態様において、q 2 は 1 であり、化合物は式 I V :

【化 7】

**IV**

40

の 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン - 1 - アミンである。

【0020】

いくつかの実施態様において、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}およびR^{7b}は水素である。

【0021】

いくつかの実施態様において、R⁷およびR⁸はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、(

50

$C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシおよび($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成する。いくつかの実施態様において、炭素環またはヘテロ環はフェニル、ピリジン、シクロヘキセン、チアゾール、ピシクロヘプテンおよびジヒドロピランから選択され得る。

【0022】

いくつかの実施態様において、 R^9 および R^{10} はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシおよび($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成する。いくつかの実施態様において、炭素環またはヘテロ環はフェニル、ピリジン、シクロヘキセン、チアゾール、ピシクロヘプテンおよびジヒドロピランから選択され得る。

10

【0023】

いくつかの実施態様において、 R^9 はハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される1～4個の置換基で置換されたフェニルであり；他の例では、 R^9 は非置換またはハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される1～4個の置換基で置換された5員または6員ヘテロアリアルである。

20

【0024】

いくつかの実施態様において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のいずれか2つはメチルおよびクロロであり、他の2つは水素である。

【0025】

いくつかの実施態様において、 R^2 は水素であり、 R^3 はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびヒドロキシエチルから選択される。

【0026】

いくつかの実施態様において、 R^1 は水素またはメチルであり；いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

30

【0027】

いくつかの実施態様において、 R^{4a} および R^{4b} は水素および($C_1 - C_6$)アルキルから独立して選択される。

【0028】

式IIのテトラヒドロベンゾ[c]オキセピン-5-アミンまたは式IVの1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン-1-アミンのいくつかの実施態様において、 R^8 および R^9 はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)ハロアルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシおよび($C_1 - C_6$)ハロアルコキシから独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてよい5～8員炭素環またはヘテロ環を形成する。特に実施態様、炭素環は上記のように置換されていてよいフェニルである。

40

【0029】

式IIのテトラヒドロベンゾ[c]オキセピン-5-アミンまたは式IVの1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン-1-アミンのいくつかの実施態様において、 R^{4a} および R^{4b} は水素およびメチルから選択される。

【0030】

式IIのテトラヒドロベンゾ[c]オキセピン-5-アミンまたは式IVの1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン-1-アミンのいくつかの実施態様において、 R^2 は水素であり、 R^3 は水素またはメチルである。

【0031】

50

式 I I のクロマン - 1 - アミン、式 I I I のテトラヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 - アミンまたは式 I V の 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン - 1 - アミンのいくつかの実施態様において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の 1 つまたは 2 つはメチルおよびクロロから選択され、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の残り 2 つまたは 3 つは水素である。

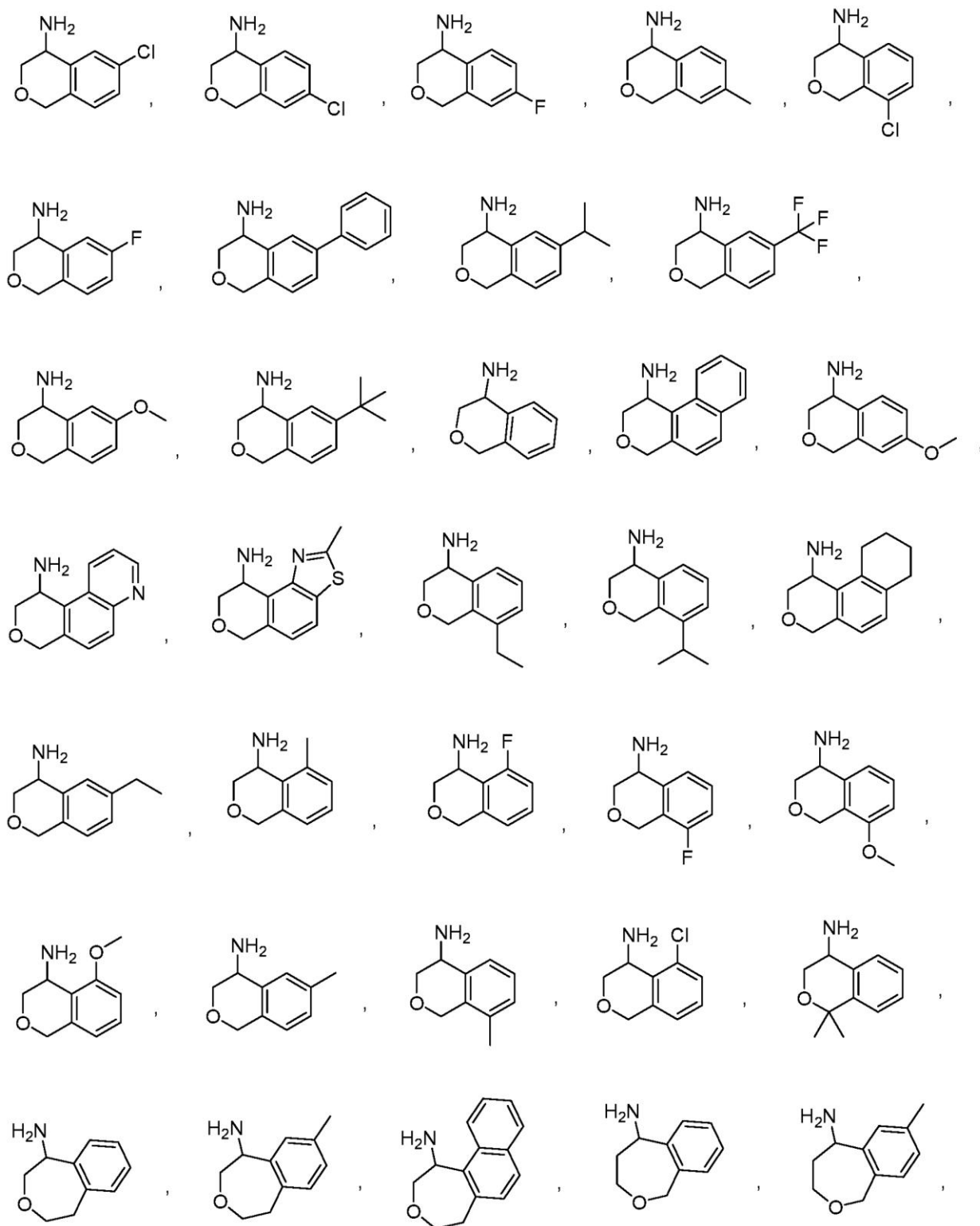
【 0 0 3 2 】

ある実施態様において、90%より高いエナンチオマー純度である式(I)の化合物が提供される。別の実施態様において、95%より高いエナンチオマー純度である式(I)の化合物が提供される。

【 0 0 3 3 】

ある実施態様において、化合物が

【化 8】



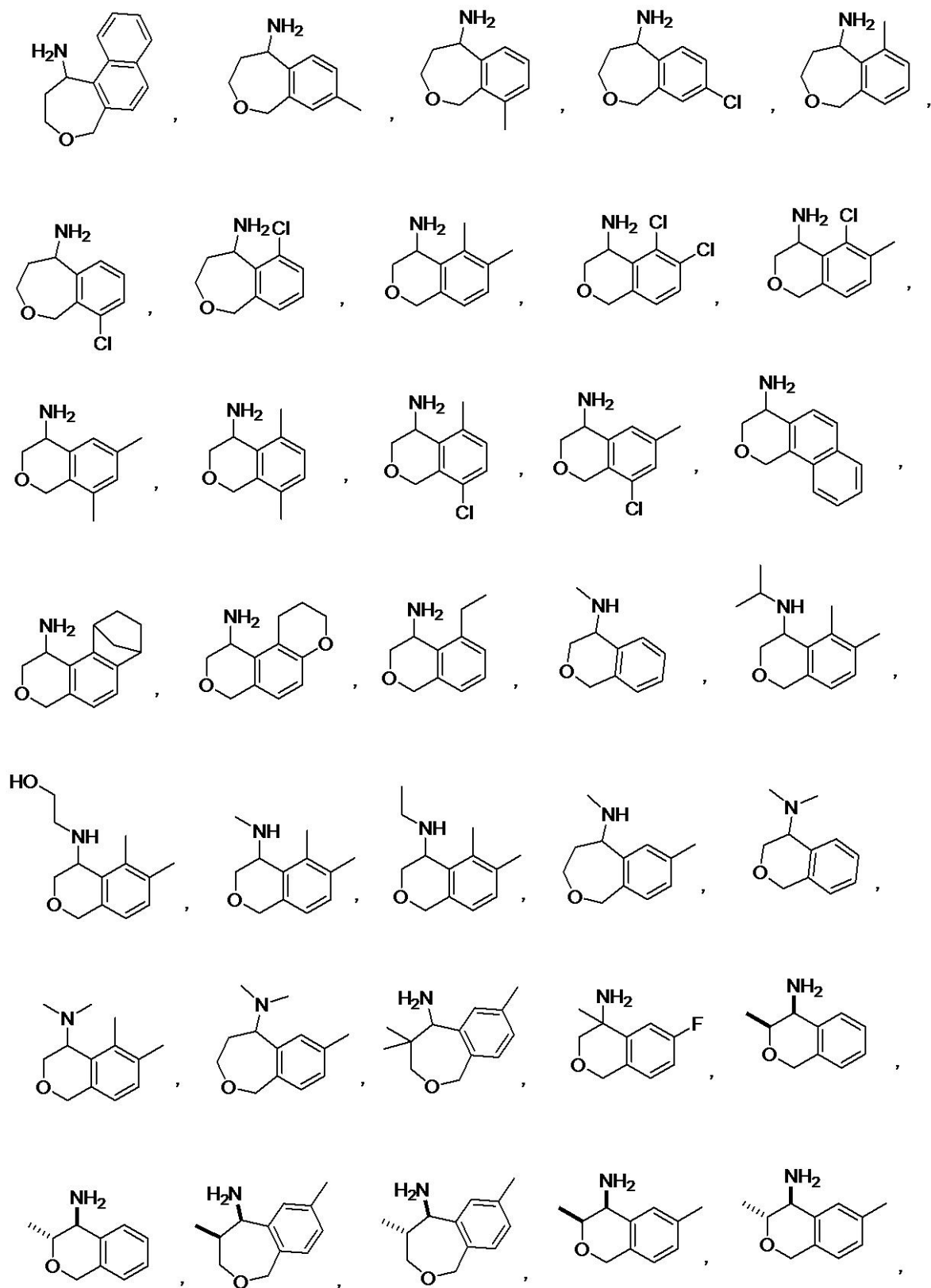
10

20

30

40

【化 9】



10

20

30

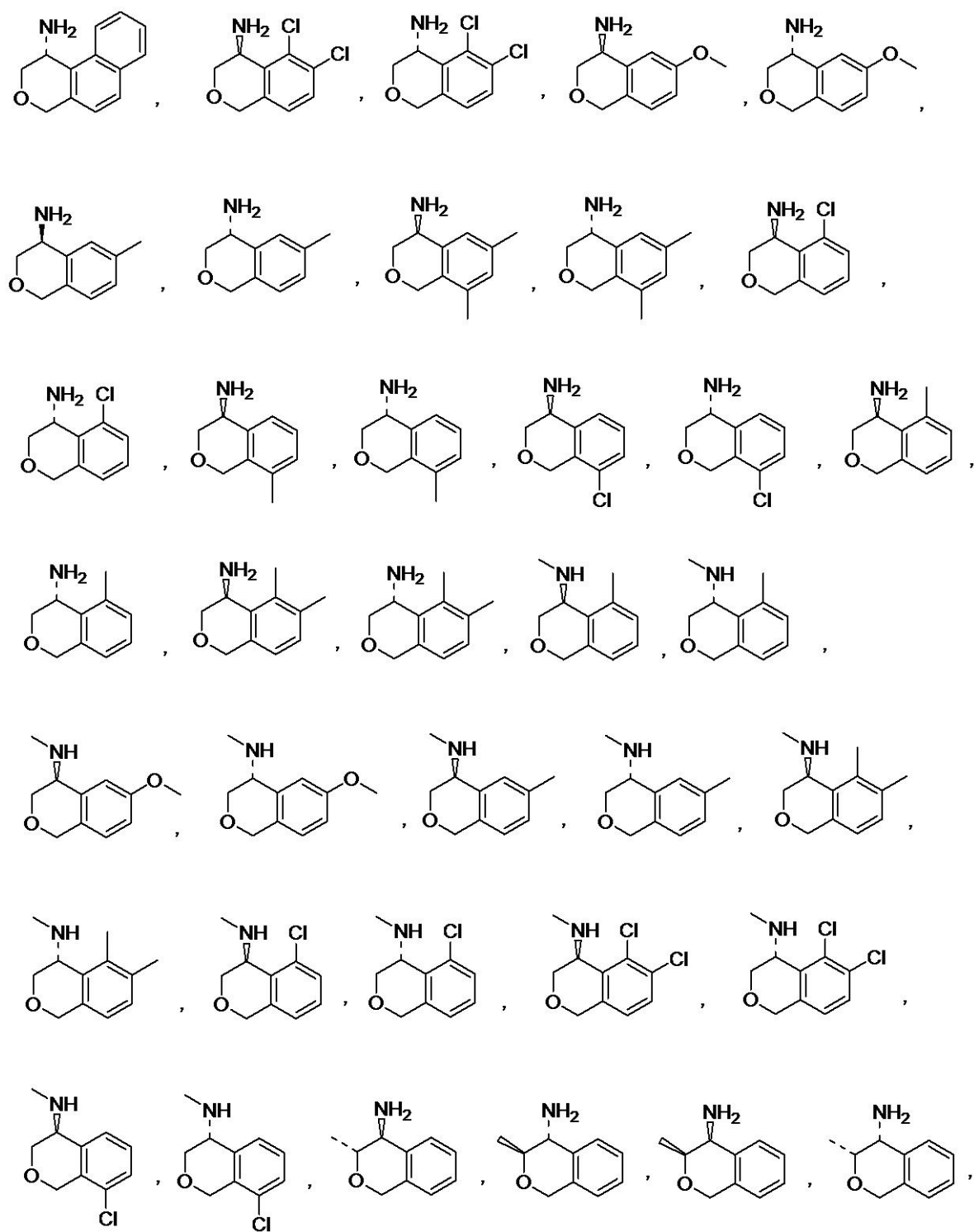
40

10



30

【化 1 1】



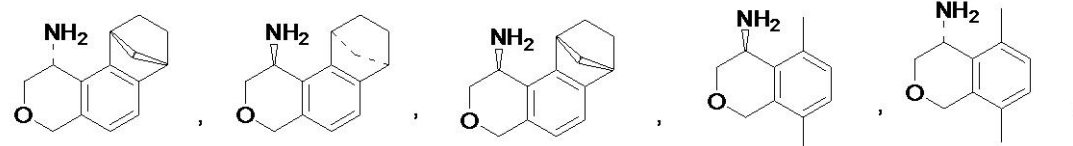
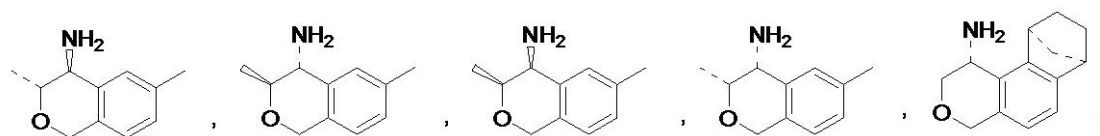
10

20

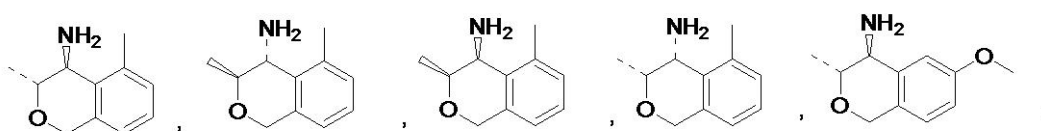
30

40

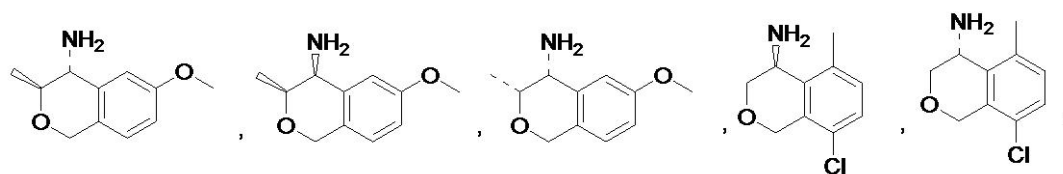
【化 1 2】



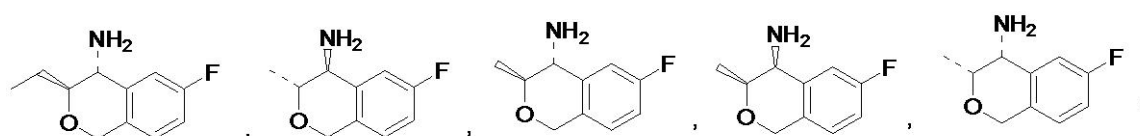
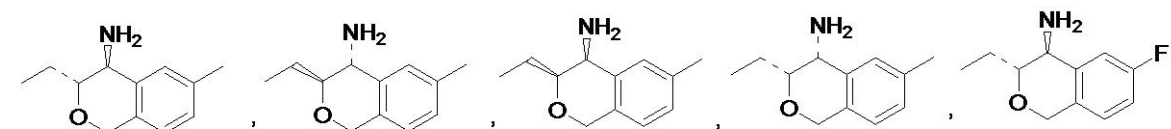
10



20

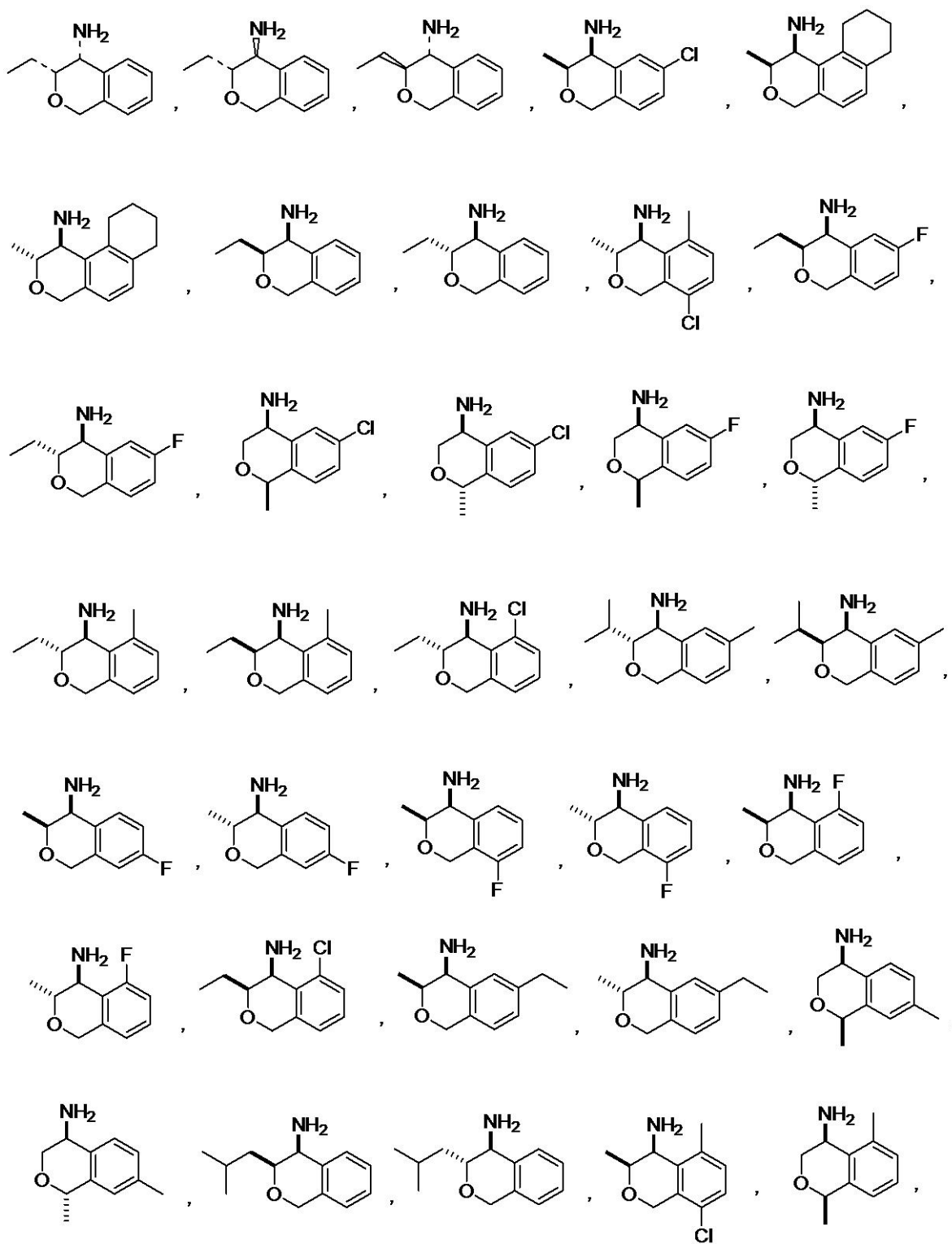


30



40

【化 1 3】



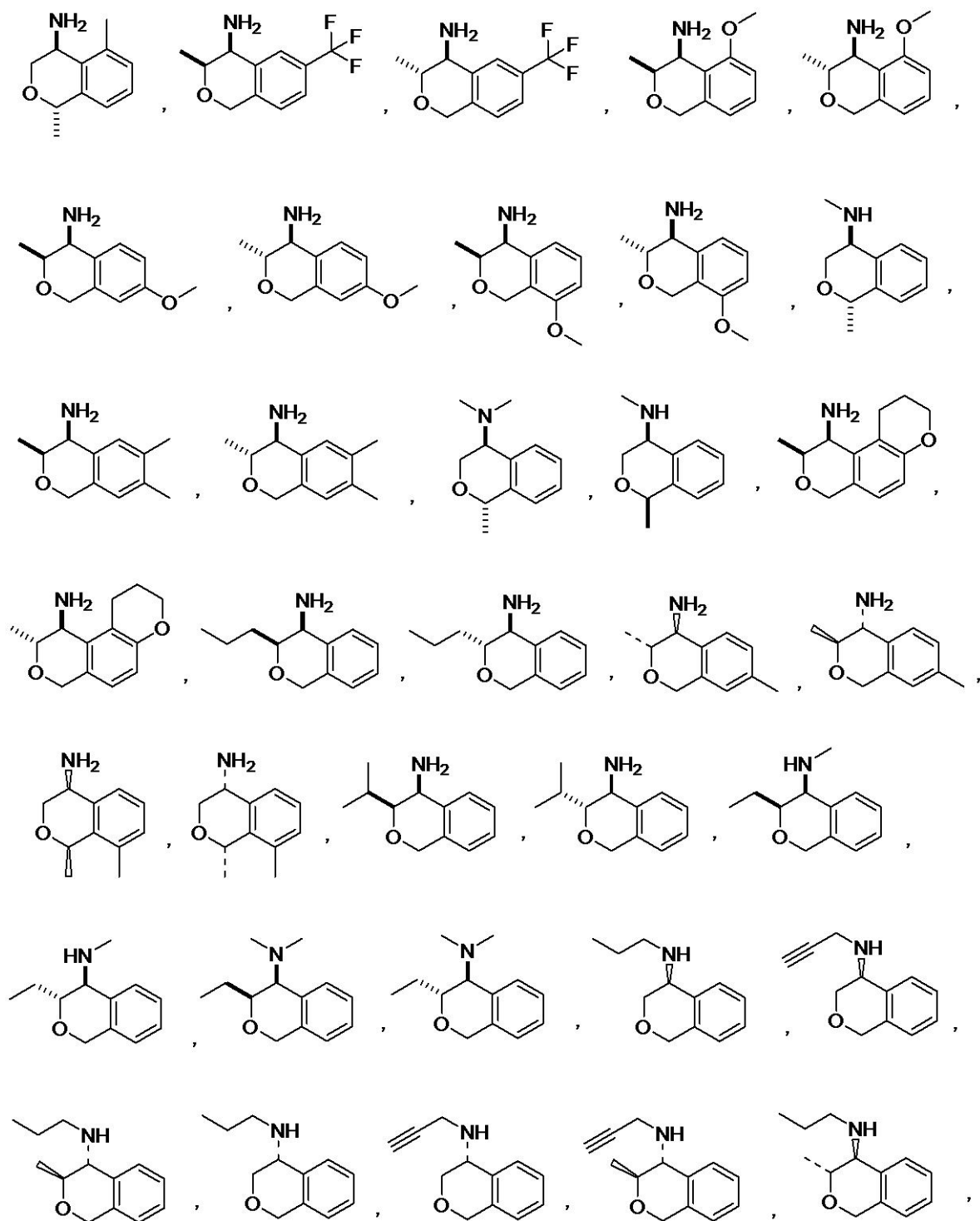
10

20

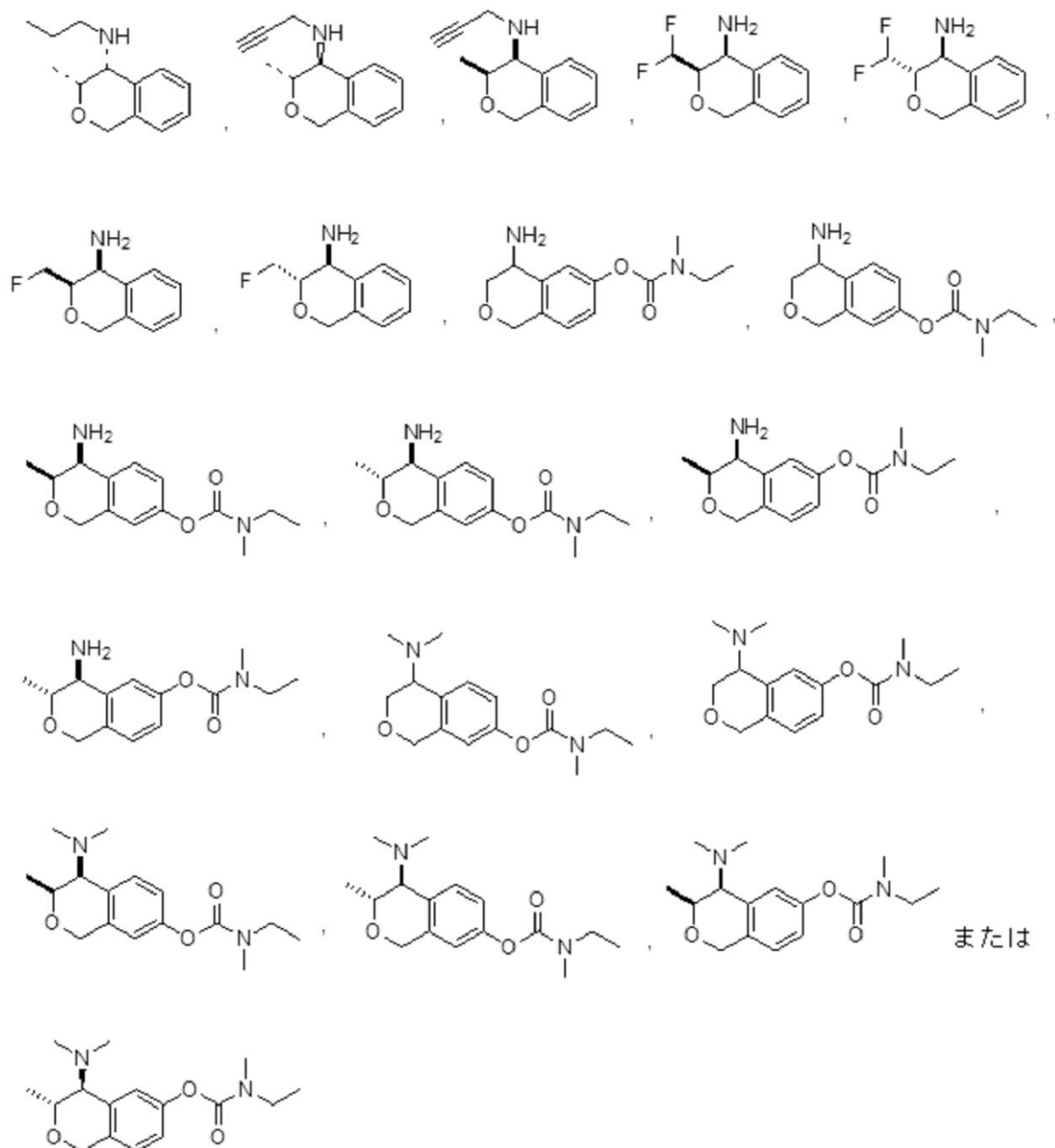
30

40

【化 1 4】



【化 1 5】

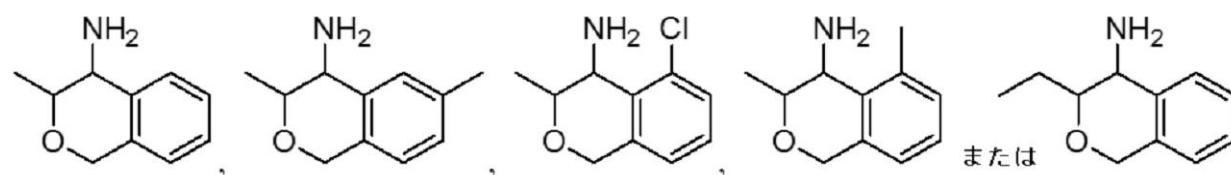


である、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 3 4 】

ある実施態様において、化合物が

【化 1 6】

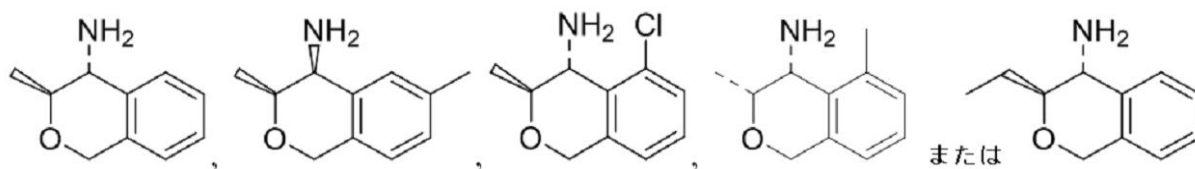


である、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 3 5 】

別の実施態様において、化合物が

【化 17】

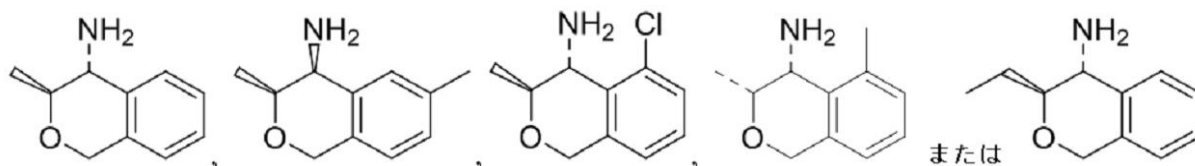


である、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0036】

別の実施態様において、化合物が

【化 18】



10

であり、90%より高いエナンチオマー純度を有する式 I の化合物が提供される。別の実施態様において、前記化合物は95%より高いエナンチオマー純度を有する。

【0037】

化合物および組成物および定義：

本発明の化合物および組成物は上に一般的に記載される化合物および組成物を含み、本明細書に記載されるクラス、サブクラスおよび種によりさらに説明される。本明細書で用いられる以下の定義は、特に示されない限り適用されるべきである。有機化学者(すなわち当業者)により使用される略語の包括的な一覧は、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に見られる。「Standard List of Abbreviations」と表題付けされた表に一般的に表されるその中の定義は、本明細書において使用される定義である。

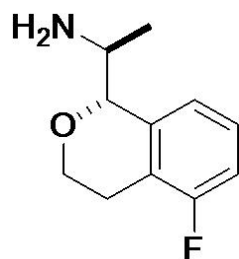
20

【0038】

本明細書において使用されるラセミ化合物、アンビスケールミック(ambiscalemic)化合物およびスケールミック(scalemic)化合物またはエナンチオマー的に純粋な図式的表現は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)から取った記号を修飾したものである。単純な線は立体化学についての情報を提供せず、結合性のみを伝え；実線および破線の楔はキラル元素の絶対配置を示すために使用され；実線および破線の太線は、示されている相対配置を示すが、必ずしもラセミ性質を示すものではない幾何学的記述子であり；中抜きおよび点線または破線の楔形は、未確定の絶対配置の示された相対立体化学のエナンチオマー的に純粋な化合物を示す。例えば、図式的表記

30

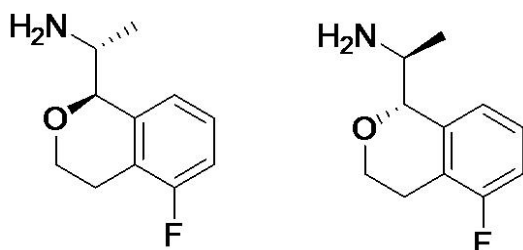
【化 19】



40

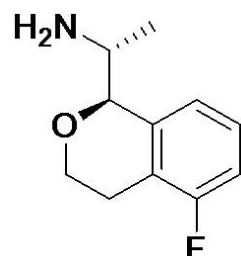
は、任意の割合で、純粋なエナンチオマーからラセミ体まで、2つのキラル中心がtransの関係、つまり以下の2つの表記：

【化 2 0】



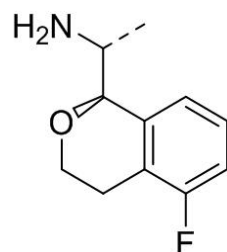
にあることを示し、一方、表記：

【化 2 1】



は示される絶対配置を有する単一のエナンチオマー、例えば、上の図における((R)-1-((R)-5-フルオロイソクロマン-1-イル)エタン-1-アミンを示す。さらに、以下の例：

【化 2 2】



において示される中抜きの楔／破線表記は、未確定の絶対配置の示された相対立体化学である単一のエナンチオマーを表す。実施例の立体化学を示す文章において、Chemical Abstractsの慣例が使用される。従って、「(R)-1-((R)-5-rel-...」は、2つのキラル中心は実線の太線および破線によって構造図に示されるその相対的関係にあることを示し、一方「rel」を有さない「(R)-1-((R)-5-...」は、実線の太線および破線によって構造図に示されるその絶対配置の単一のエナンチオマーを示す。

【0039】

組成物の「エナンチオマー過剰率」または「%エナンチオマー過剰率」は、以下に示す式を用いて計算できる。以下に示す例において、組成物は90%の一方のエナンチオマー、例えば、Sエナンチオマー、および10%の他方のエナンチオマー、例えば、Rエナンチオマーを含む。 $ee = (90 - 10) / 100 = 80\%$ 。

【0040】

このように、90%の一方のエナンチオマーおよび10%の他方のRエナンチオマーを含む組成物は、80%エナンチオマー過剰率を有すると言える。本明細書に記載のいくつかの組成物は、少なくとも約50%、75%、90%、95%または99%のエナンチオマー過剰率のSエナンチオマーを含む。換言すると、組成物はRエナンチオマーを上回るエナンチオマー過剰率のSエナンチオマーを含む。他の実施態様において、本明細書に記載のいくつかの組成物は、少なくとも約50%、75%、90%、95%または99%のエナンチオマー過剰率のRエナンチオマーを含む。換言すると、組成物はSエナンチオマーを上回るエナンチオマー過剰率のRエナンチオマーを含む。

【0041】

10

20

30

40

50

例えば、いくつかの実施態様において、異性体 / エナンチオマーは対応するエナンチオマーを実質的に含まずに提供され、本明細書において互換可能に「光学的に富化した」、「エナンチオマー的に富化した」、「エナンチオマー的に純粋な」および「非ラセミ的な」として示され得る。これらの用語は、一方のエナンチオマーの重量パーセントがラセミ組成物の対照混合物におけるその一方のエナンチオマーより高い(例えば、1 : 1 より高い重量)組成物を示す。例えば、S エナンチオマーのエナンチオマー的に富化した製造物は、R エナンチオマーと比較して50重量%を超える、例えば少なくとも約75重量%、さらに少なくとも約80重量%のS エナンチオマーを有する化合物の製造を意味する。いくつかの実施態様において、富化は約80重量%よりはるかに高く、他方のエナンチオマーと比較して少なくとも約85重量%、例えば少なくとも約90重量%、およびさらに例えば少なくとも95重量%の一方のエナンチオマーを有する組成物の製造を示す「実質的にエナンチオマー的に富化した」、「実質的にエナンチオマー的に純粋な」または「実質的に非ラセミ的な」製造を提供する。特定の実施態様において、本明細書において提供される化合物は少なくとも約90重量%の一方のエナンチオマーのものが製造される。他の実施態様において、化合物は少なくとも約95%、98%または99重量%の一方のエナンチオマーのものが製造される。

10

【0042】

いくつかの実施態様において、化合物は(S) - 異性体と(R) - 異性体のラセミ混合物である。他の実施態様において、混合物の個々の化合物が(S) - または(R) - 異性体配置で優勢に存在する化合物の混合物が本明細書において提供される。例えば、化合物の混合物は約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%より高いまたはそれ以上の(S) - エナンチオマー過剰率を有する。他の実施態様において、化合物の混合物は約55% ~ 約99.5%より高い、約60% ~ 約99.5%より高い、約65% ~ 約99.5%より高い、約70% ~ 約99.5%より高い、約75% ~ 約99.5%より高い、約80% ~ 約99.5%より高い、約85% ~ 約99.5%より高い、約90% ~ 約99.5%より高い、約95% ~ 約99.5%より高い、約96% ~ 約99.5%より高い、約97% ~ 約99.5%より高い、約98% ~ 約99.5%より高い、約99% ~ 約99.5%より高いまたはそれ以上の(S) - エナンチオマー過剰率を有する。

20

【0043】

他の実施態様において、化合物の混合物は約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%より高いまたはそれ以上の(R) - エナンチオマー過剰率を有する。他の実施態様において、化合物の混合物は約55% ~ 約99.5%より高い、約60% ~ 約99.5%より高い、約65% ~ 約99.5%より高い、約70% ~ 約99.5%より高い、約75% ~ 約99.5%より高い、約80% ~ 約99.5%より高い、約85% ~ 約99.5%より高い、約90% ~ 約99.5%より高い、約95% ~ 約99.5%より高い、約96% ~ 約99.5%より高い、約97% ~ 約99.5%より高い、約98% ~ 約99.5%より高い、約99% ~ 約99.5%より高いまたはそれ以上の(R) - エナンチオマー過剰率を有する。

30

40

【0044】

他の実施態様において、化合物の混合物は、それらの立体化学配置を除いて同一の化学物質、すなわち、(S) - 異性体または(R) - 異性体を含む。例えば、本明細書に開示される化合物が - - CH(R) - - 単位を有し、かつRが水素でないならば、そのとき - - CH(R) - - は同一の化学物質の各々に対して(S) - 立体配置または(R) - 立体配置である。いくつかの実施態様において、同一の化学物質の混合物は(S) - 異性体と(R) - 異性体のラセミ混合物である。別の実施態様において、(それらの立体化学配置を除いて)同一の化学物質の混合物は優勢に(S) - 異性体または優勢に(R) - 異性体を含む。例えば、同一の化学物質の混合物における(S) - 異性体は、(R) - 異性体と比較して約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%

50

、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% またはそれ以上で存在する。いくつかの実施態様において、同一の化学物質の混合物における (S) - 異性体は、約 55% ~ 約 99.5% より高い、約 60% ~ 約 99.5% より高い、約 65% ~ 約 99.5% より高い、約 70% ~ 約 99.5% より高い、約 75% ~ 約 99.5% より高い、約 80% ~ 約 99.5% より高い、約 85% ~ 約 99.5% より高い、約 90% ~ 約 99.5% より高い、約 95% ~ 約 99.5% より高い、約 96% ~ 約 99.5% より高い、約 97% ~ 約 99.5% より高い、約 98% ~ 約 99.5% より高い、約 99% ~ 約 99.5% より高いまたはそれ以上の (S) - エナンチオマー過剰率で存在する。

【0045】

別の実施態様において、(それらの立体化学配置を除いて) 同一の化学物質の混合物における (R) - 異性体は、(R) - 異性体と比較して約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.5% またはそれ以上で存在する。いくつかの実施態様において、(それらの立体化学配置を除いて) 同一の化学物質の混合物における (R) - 異性体は、約 55% ~ 約 99.5% より高い、約 60% ~ 約 99.5% より高い、約 65% ~ 約 99.5% より高い、約 70% ~ 約 99.5% より高い、約 75% ~ 約 99.5% より高い、約 80% ~ 約 99.5% より高い、約 85% ~ 約 99.5% より高い、約 90% ~ 約 99.5% より高い、約 95% ~ 約 99.5% より高い、約 96% ~ 約 99.5% より高い、約 97% ~ 約 99.5% より高い、約 98% ~ 約 99.5% より高い、約 99% ~ 約 99.5% より高いまたはそれ以上の (R) - エナンチオマー過剰率で存在する。

10

20

【0046】

ヒドロカルビルは、元素成分として水素および炭素のみを含む任意の置換基を示す。C₁ ~ C₂₀ 炭化水素は、例えばアルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびそれらの組合せを含む。その例はベンジル、フェネチル、シクロヘキシルメチル、アダマンチル、カンファリルおよびナフチルエチルを含む。芳香族炭化水素はベンゼン(フェニル)、ナフタレン(ナフチル)、アントラセンなどを含む。脂肪族炭化水素は芳香族ではない炭化水素であり；それらは飽和もしくは不飽和、環式、直鎖もしくは分岐鎖またはそれらの組合せである。脂肪族炭化水素は、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびそれらの組合せを含む。脂肪族炭化水素の非限定的な例は、イソプロピル、2 - ブテニル、2 - ブチニル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、ノルボロニルなどを含む。

30

【0047】

特に明記しない限り、アルキル(またはアルキレン)は直鎖または分岐鎖飽和炭化水素構造およびそれらの組合せを含むことを意図する。アルキルは、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子からのアルキル基をいう。アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチルなどを含む。

【0048】

シクロアルキルは炭化水素のサブセットであり、3 ~ 8 個の炭素原子からの環式炭化水素基である。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ノルボロニルなどを含む。

40

【0049】

特に明記しない限り、用語「炭素環」は環原子が全て炭素であるが、任意の酸化状態である関係を含むことを意図する。従って、(C₃ - C₁₀) 炭素環はシクロプロパン、ベンゼン(フェニル)およびシクロヘキセンのような関係を含む非芳香族および芳香族形態の両方を示し；(C₈ - C₁₂) 炭素多環はノルボラン、デカリン、インダンおよびナフタレンのような系を示す。特に限定されないならば、炭素環は架橋構造を含む単環、二環および多環を示す。

【0050】

ヘテロ環は、1 ~ 4 個の炭素が N、O および S から成る群から選択されるヘテロ原子に

50

より置換された脂肪族または芳香族炭素環残基を意味する。窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてよい。特に明記しない限り、ヘテロ環は非芳香族(ヘテロ脂肪族)または芳香族(ヘテロアリアル)であり得る。特に限定されないならば、ヘテロ環は架橋構造を含む単環、二環および多環を示す。ヘテロ環の例は、限定されないが、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキサール(置換基として存在するとき、一般にメチレンジオキシフェニルと称される)、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフエン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソキサゾール、アトロフィン、ジオキサン、テトラヒドロフランなど。ヘテロシクリル残基の例は、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル(歴史的にチオフエニルとも称される)、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラヒドロキノリニルを含む。

10

20

30

40

50

【0051】

ヒドロカルビルオキシは、酸素により親構造に結合した1~20個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子、より好ましくは1~6個の炭素原子から成る基を示す。アルコキシはヒドロカルビルオキシのサブセットであり、直線または分岐形状の基を含む。その例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどを含む。低級アルコキシは1~4個の炭素を含む基を示す。

【0052】

用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。ある実施態様において、ハロゲンはフッ素または塩素であり得る。

【0053】

特に明記しない限り、アシルはホルミルおよびカルボニル官能基により親構造に結合した1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個および8個の炭素原子の直鎖、分岐、環式形状、飽和、不飽和および芳香族およびそれらの組合せの基を示す。その例はアセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリルなどを含む。低級アシルは1~4個の炭素を含む基を示す。置換基自体として言及されるとき、二重結合した酸素は「オキシ」と称される。

【0054】

本明細書において使用される用語「場合により置換されていてよい」は、「非置換または置換」と互換可能に使用され得る。用語「置換」は、特定の基における1以上の水素原子の特定の基による置換を示す。例えば、置換アルキル、置換アリアル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリルなどは、各基における1以上のH原子がハロゲン、ハロアルキル、ヒドロカルビル、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボニル、フェニル、ヘテロアリアル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシ、ハロアルコキシ、オキサアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル[$-C(=O)O$ -アルキル]、アルコキシカルボニルアミノ[$HNC(=O)O$ -アルキル]、アミノカルボニル(カルボキサミドとしても知られる)[$-C(=O)NH_2$]、アルキルアミノカルボニル[$-C(=O)NH$ -アルキル]、ジアルキルアミノカルボニル[$-C(=O)N$ (アルキル) $_2$]、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アルキル)(アリアル)アミノアルキル、アルキルアミノアルキル(シクロアルキルアミノアルキルを含む)、ジアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、スルホニルアミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルアミノアルキル、アシルアミノアルコキシ、アシルアミノ、アミジノ、アリアル、ベンジル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、フェノキシ、ベンジロキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヒドロキシイミノ、

アルコキシイミノ、オキサアルキル、アミノスルホニル、トリチル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、ベンジルオキシフェニルおよびベンジルオキシで置換されたアルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを示す。「オキシ」はまた、「場合により置換されていてよい」と言及される置換基の中に包含され；オキシは二価の基であるため置換基(例えばフェニル上の)として適切でない状況が存在すると当業者により理解される。ある実施態様において、1個、2個、または3個の水素原子が特定の基により置換される。アルキルおよびシクロアルキルの場合、3個以上の水素原子がフッ素により置換され得る；実際に、すべての利用可能な水素原子はフッ素により置換され得る。特定の実施態様において、置換基はハロゲン、ハロ(C₁ - C₄)ヒドロカルビル、ハロ(C₁ - C₄)ヒドロカルビルオキシ、シアノ、チオシアナト、(C₁ - C₄)ヒドロカルビルスルフィニル、(C₁ - C₄)ヒドロカルビル - スルホニル、アミノスルホニル、ニトロ、アセチルおよびアセトアミドである。好ましい置換基はハロゲン、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)フルオロアルキル、(C₁ - C₄)フルオロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄)アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₄)アルキルアミノ、(C₁ - C₄)アシルアミノ、(C₁ - C₄)フルオロアルキルおよび(C₁ - C₄)フルオロアルコキシである。

10

【0055】

置換基 Rⁿ は導入されたときに一般的に定義され、明細書および特許請求の範囲全体でその定義を保持する。

20

【0056】

ここで使用され、かつ当業者に理解されるとおり、「化合物」という記載は - 表現上さらに限定されない限り - その化合物の塩を含むことを意図する。従って、例えば、塩基性アミン残基 - NR²R³ を含む上で示される記載「式 I の化合物」は、X⁻ が任意の対イオンである塩 - NHR²R³ + X⁻ を含む。特定の実施態様において、用語「式 I の化合物」は化合物またはその薬学的に許容される塩を示し；明記されていないとしても、この用語は化合物の薬学的に許容される塩を示す。特に明記しない限りまたは示されない限り、本明細書において示される構造はまた、その構造の全ての立体異性(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および *cis-trans* 異性体)形態；例えば、各非対称中心についての R および S 配置、(Z) および (E) 二重結合異性体ならびに (Z) および (E) 配座異性体を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび *cis-trans* 異性体(または配座異性体)混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、1以上の同位体豊富な原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換または ¹³C もしくは ¹⁴C 豊富な炭素による炭素の置換以外の存在する構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。治療的使用に加えて、このような化合物は、例えば生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして有用である。

30

【0057】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、かつ合理的な利益/リスク比と釣り合っている、それらの塩を示す。薬学的に許容される塩は当分野において既知である。例えば、S.M.BergeらはJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において薬学的に許容される塩を記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適当な無機酸および有機酸に由来する塩を含む。薬学的に許容される塩の例、非毒性酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸のような有機酸と形成される、またはイオン交換のような当分野において使用される他の方法により形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン

40

50

酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ボロン酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ケイ皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヒドロアイオダイド、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。薬学的に許容される対イオンは、医薬製剤を製造するのに好ましいが、他のアニオン合成中間体として他のアニオンが全て許容されるわけではない。従って、このような塩が化学中間体であるとき、Xはヨウ化物、シュウ酸、トリフルオロメタンスルホン酸塩などのような望ましくないアニオンであり得る。

10

【0058】

特に明記しない限り、単語「含む(contains)」、「含む(includes)」、「含む(include)」、「含む(including)」などは制約がないことを意図する。例えば、「Aは1、2および3を含む」は、1、2および3を含むが、Aがこれに限定されるものではないことを意味する。

20

【0059】

特に明記しない限り、語句「のような」は、制約がないことを意図する。例えば、「Aは塩素または臭素のようなハロゲンであり得る」は、Aが塩素または臭素であり得るが、これに限定されるものではないことを意味する。

【0060】

別の実施態様によると、本発明は、本発明の化合物(またはその薬学的に許容される塩)および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビークルを含む組成物を提供する。いくつかの実施態様において、本発明の組成物中の化合物の量(本明細書で「有効量」または「治療有効量」とも称される)は、対象における多様な神経および/または精神疾患および障害ならびに/または症状を治療、予防および/または処置するために有効な量である。いくつかの実施態様において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする対象に投与するために製剤される。いくつかの実施態様において、本発明の組成物は対象への経口投与のために製剤される。

30

【0061】

本明細書において使用される用語、考慮される「対象」は、限定されないが、ヒト(すなわち任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児対象(例えば、乳児、幼児、青年)または成人対象(例えば、若年の成人、中年の成人または高齢の成人))および/または他の霊長類(例えば、カニクイザル、アカゲザル); ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコおよび/またはイヌのような商業的に関連する哺乳動物を含む哺乳動物; および/またはニワトリ、アヒル、ガチョウ、ウズラおよび/またはシチメンチョウのような商業的に関連する鳥類を含む。

40

【0062】

特定の実施態様において、本明細書に記載される化合物および薬学的に許容される賦形剤または担体を含む組成物(例えば、医薬組成物)が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の有効量の化合物または医薬組成物を投与することを含む処置を必要とする患者における神経または精神疾患および障害を治療する方法が本明細書において提供される。担体および賦形剤の例は当業者に既知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago

50

、Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。製剤はまた、薬剤(すなわち本発明の化合物またはその医薬組成物)の優れた見栄えまたは医薬製品(すなわち医薬)の製造における目的を提供するための1以上の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、香料剤、風味剤、希釈剤および他の既知の添加剤を含む。

【0063】

本発明の組成物は経口的に、非経腸的に、吸入スプレー、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経腔的にまたは埋め込み型リザーバーにより投与され得る。本明細書において使用される用語「非経腸」は皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内および頭蓋内注射または吸入技術を含む。好ましくは、組成物は経口、腹腔内または静脈内投与される。本発明の組成物の無菌注射用の形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当分野において既知の技術により製剤され得る。無菌注射用製剤はまた、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒における無菌注射用溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール溶液であり得る。使用され得る許容されるビークルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌、固定油は従来から溶媒または懸濁媒体として使用される。本発明の薬学的に許容される組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液剤または溶液剤を含む任意の経口的に許容される投与形態で経口的に問いよされ得る。

10

【0064】

単回投与形態で組成物を製造するために担体材料と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主および特定の投与様式を含む多様な要因により変化する。任意の特定の対象についての特定の投与及び処置レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食習慣、投与時間、排出速度、薬剤の組合せおよび処置医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度を含む多様な要因により変化すると理解されるべきである。組成物における本発明の化合物の量はまた、組成物における特定の化合物次第である。

20

【0065】

本明細書において使用される用語「処置」、「処置する(treat)」および「処置する(treating)」は、疾患または障害またはそれらの1以上の症状の発症を回復する、軽減する、遅延させるまたは阻害することを示す。いくつかの実施態様において、処置は1以上の症状が発症した後に施され得る。他の実施態様において、処置は症状がない状態で施され得る。例えば、処置は症状の発症前に(例えば、過去の症状および/または遺伝的または他の感受性要因の観点から)影響を受けやすい個体に施され得る。処置はまた、症状が回復した後に、例えばそれらの再発を予防するまたは遅延させるために継続され得る。

30

【0066】

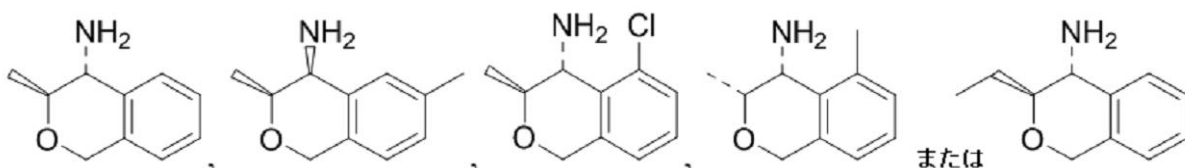
ある実施態様において、神経または精神疾患または障害が不安または注意欠陥多動性障害である、神経または精神疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0067】

ある実施態様において、有効量の

40

【化23】



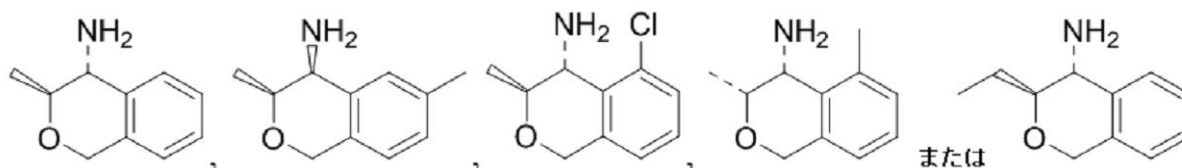
から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、処置を必要とする前記患者における不安または注意欠陥多動性障害を処置する方法が提供される。

50

【 0 0 6 8 】

ある実施態様において、有効量の

【 化 2 4 】



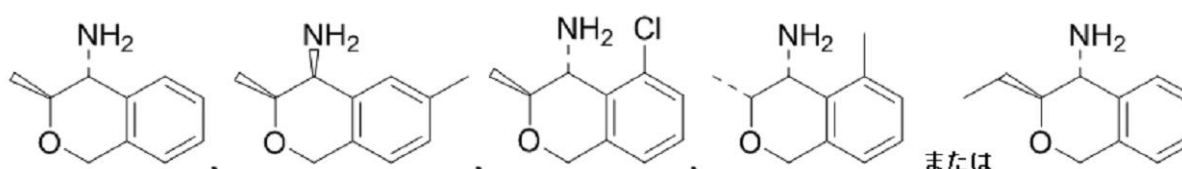
から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、処
置を必要とする前記対象における不安を処置する方法が提供される。

10

【 0 0 6 9 】

本発明のある実施態様において、有効量の

【 化 2 5 】



から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、処
置を必要とする前記患者における注意欠陥多動性障害を処置する方法が提供される。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施態様において、本発明は有効量の本発明の化合物(またはその薬学的に
許容される塩)または本発明の化合物(またはその薬学的に許容される塩)を含む組成物を
投与することを含む、対象における神経または精神疾患または障害を処置する方法を提供
する。神経および/または精神疾患および障害疾患は、無感情、うつ病、不安、認知機能
障害、精神病、攻撃性、動揺、衝動制御障害および睡眠障害を含む多様な精神および行動
的症状を示し得る。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は、統合失調症(妄想型
、混乱型、緊張型または鑑別不能型)、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想障害
、短期精神病性障害、共有精神病性障害、一般的な医学的状态による精神病性障害および
物質誘発性または薬剤誘発性(例えば、フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離性麻
酔剤、アンフェタミンおよび他の覚醒剤ならびにコカイン)精神病性障害、感情障害関連
性精神病、短期反応精神病、統合失調症性感感情精神病、統合失調症または統合失調症性パ
ーソナリティ障害のような「統合失調症スペクトラム」障害、または統合失調症の陽性、
陰性および認知症状および他の精神病的両方を含む精神病(例えば、大うつ病、躁うつ(双
極性)障害、アルツハイマー病および外傷後ストレス症候群)に関連する病気を含有精神病
；認知症(意味性認知症、前頭側頭骨性認知症、うつ病性認知症、皮質下認知症、レビー
小体型認知症、パーキンソニスム - A L S 認知症複合およびアルツハイマー病関連性認知
症、虚血、多発拘束性認知症、心的外傷、欠陥症、卒中、H I V 疾患、パーキンソン病、
ハンチントン病、ダウン症候群、ピック病、クロイツフェルト - ヤコブ病、周産期低酸素
症または物質濫用)を含む認知障害、せん妄、健忘性障害または加齢性認知減退；急性ス
トレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、
外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交不安障害、限局性恐怖症、物質誘発性不安障害
および一般的な医学的状态による不安を含む不安障害；薬物関連障害および嗜癖行動(薬
物誘発性せん妄、持続性認知症、持続性健忘性障害、精神病性障害または不安障害；アル
コール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、オピオイド、フ
ェンシクリジン、鎮静剤、睡眠剤または抗不安薬を含む物質への耐性、依存性またはそれ

30

40

50

らからの離脱を含む)；肥満、神経性過食症、異食症および強迫性摂食障害；双極性障害、うつ病障害を含む気分障害；単極性うつ病、季節性うつ病および分娩後うつ病、非定型うつ病、強硬症うつ病、老人性うつ病、内因性うつ病、メランコリー性うつ病、周産期うつ病、状況性うつ病、慢性うつ病を含むうつ病、月経前緊張症(PMS)および月経前不快気分障害(PDD)、一般的な医学的状态による気分障害および物質誘発性気分障害；学習障害、自閉性障害を含む広汎性発達障害、注意欠如多動性障害(ADHD)を含む注意障害および行為障害；自閉症、うつ病、良性健忘症、幼年期学習障害、限局性学習障害、知的発達障害のような障害および閉鎖性頭部損傷；運動障害；てんかん；尿失禁；眼球損傷、眼の網膜症または黄斑変性症、耳鳴り、聴覚機能障害および喪失、および脳浮腫を含む神経損傷；嘔吐；ならびに不眠症およびナルコレプシーを含む睡眠障害から選択される。

10

【0072】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、認知機能障害、卒中、統合失調症、ダウン症候群または胎児性アルコール症候群である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害はアルツハイマー病である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害はパーキンソン病である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害はうつ病である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は認知機能障害である。いくつかの実施態様において、認知機能障害はうつ病(例えば大うつ病)関連性認知障害である。いくつかの実施態様において、神経または精神障害は卒中である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は統合失調症である。いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害はダウン症候群である。いくつかの実施態様において、神経または精神障害は胎児性アルコール症候群である。

20

【0073】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は双極性疾患である。双極性障害は人口の約2%の有病率を有する重篤な精神障害であり、両方の性別に等しく影響を与える。それは高揚(すなわち、躁)およびうつ気分の間の周回により特徴付けられる再発寛解状態であり、大うつ病障害および統合失調症のような他の障害と区別される。大部分の個体は重篤なうつ病を経験するが、双極Ⅰ型は完全な躁病エピソードの発症により定義される。躁病の症状は高揚または過敏性気分、多動症、誇大的態度、必要な睡眠の減少、観念奔逸および一部の例では精神病を含む。うつ病エピソードは無快感症、悲しい気分、絶望、自尊心の欠如、集中力低下および嗜眠により特徴付けられる。対象はうつ病状態で大半の時間を過ごす、双極ⅠⅠ型は大うつ病エピソードおよび軽躁(躁病ほど重篤ではない)エピソードの発症として定義される。他の関連する状態は気分循環性障害を含む。

30

【0074】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は統合失調症である。統合失調症は通常青年期の初期に最初に現れ、精神病症状、一過性の進行および発症、ならびに/または社会行動および専門能力における悪化のような特徴により特徴付けられる原因不明の障害である。特徴的な精神病性症状は思考内容(例えば、多重的、断片的、散乱的、不信的または単純に妄想的 content または迫害的思考)および心理(例えば、連想性の喪失、空想奔逸、不可解なまでの矛盾)の障害ならびに知覚(例えば、幻覚)、感情(例えば、表面的または不適切な感情)、自己知覚、意志、衝動および/または人間関係の障害、および精神運動障害(例えば、緊張病)である。他の症状もまた、この障害と関連性がある。統合失調症は、サブグループ：妄想および幻覚および思考欠如障害、混乱行動および感情荒廃により特徴付けられる妄想型；思考障害および荒廃感情が共存する「破瓜型統合失調症」とも称される混乱型；顕著な精神運動障害が明らかであり、症状が緊張病性昏迷およびろう屈症を含み得る緊張型；および精神病性症状が存在するが、妄想型、混乱型または緊張型の基準を満たさない鑑別不能型に分類される。統合失調症の症状は通常、3つの広いカテゴリ：陽性、陰性および認知症状において現れる。陽性症状は、幻覚および妄想のような通常の経験の「過剰」を表すものである。陰性症状は、対象が無快感症および社会的

40

50

相互行為の減少のような通常経験の欠如を有するものである。認知症状は、持続的注意の欠如および意志決定における欠如のような統合失調症患者における認知機能障害に関する。

【0075】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は不安障害である。不安障害は、通常は状況に対する過剰反応として一般化され、注目されない恐怖、心配および困惑により特徴付けられる。不安障害は恐怖、不安または忌避行動および関連する認知的思考を誘発する対象の状況または類型により異なる。恐怖は受け止められるまたは現実の直接的な脅威に関連するが、不安は受け止められる将来的な脅威に対する感情的応答である点で、恐怖とは異なる。それらはまた、関連する思考または信念の内容において異なる。不安障害の例は、分離不安障害、選択的無言症、限局性恐怖症、社会的不安障害(社交不安障害)、パニック障害、パニック発作特定用語、広場恐怖症、全般性不安障害、物質/薬物誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、病気不安障害、社会的(現実的)コミュニケーション障害、他の限局的不安障害および非限局的不安障害；反応性愛着障害、抑止された社会的関与障害、心的外傷後ストレス障害(P T S D)、急性ストレス障害および適応障害を含むストレス要因関連障害を含む。

10

【0076】

認知機能障害は認知機能または認知領域、例えば、行動的記憶、注意および覚醒状態、言語的学習および記憶、視覚的学習および記憶、論理的思考および問題解決(例えば、実行機能、処理速度および/または社会的認知)における低下を含む。特に、認知機能障害は注意力欠如、混乱した思考、遅い思考、理解困難、集中力低下、問題解決の機能障害、記憶力低下、思考表現困難および/または思考、感情および行動の統一における困難または不適切な思考の消失における困難を示し得る。

20

【0077】

いくつかの実施態様において、神経または精神疾患または障害は認知(D S M - 5により定義される認知領域は：複雑性注意、実行機能、学習および記憶、言語、知覚運動、社会的認知である)における欠如を含む。いくつかの実施態様において、神経または精神障害はドーパミンシグナル伝達における欠如に関連する。いくつかの実施態様において、神経または精神障害は大脳基底核機能不全に関連する。いくつかの実施態様において、神経または精神障害は調節不全性自発運動活性に関連する。いくつかの実施態様において、神経または精神障害は前頭葉皮質機能の機能障害に関連する。

30

【0078】

いくつかの実施態様において、本発明は本明細書に記載される1以上の神経および/または精神疾患または障害の症状を処置する方法を提供する。このような疾患および障害は、双極Ⅰ障害、双極Ⅱ障害、双極性うつ病、躁病、気分循環性障害、物質/薬物誘発性双極性障害および関連する障害、別の医学的状态による双極性および関連する障害、他の限局的双極性障害および関連する障害、および非限局的双極性障害および関連する障害を含む気分障害；統合失調症、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、N O S統合失調症、統合失調質パーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想障害、精神病、精神病性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、一般的な医学的状态による精神病性障害、薬物誘発性精神病(例えば、コカイン、アルコール、アンフェタミン)、統合失調感情性障害、動揺、攻撃性、せん妄、カタレプシー、緊張病、解離性同一性、妄想性パーソナリティ障害、精神病性うつ病、統合失調症型パーソナリティ障害、小児期崩壊性障害(ヘラー症候群)、崩壊性精神病、解離性健忘、身体症状症、パーキンソン精神病、興奮精神病、トゥレット症候群ならびに基質またはN O S精神病を含む精神病性障害；重篤気分調節症、大うつ病障害(M D D)(大うつエピソードを含む)、気分変調症、永続性うつ病障害(気分変調症)、治療抵抗性うつ病、月経前不快気分障害、物質/薬物誘発性うつ病障害、別の医学的状态によるうつ病障害、他の限局性うつ病障害および限局性うつ病障害を含むうつ病障害；不安障害；物質(例えば、ニコチン、アルコール、コカイン)乱用または依存、嗜癖、インターネットゲーム障害、摂食障害、行動障害

40

50

、発作、回転性めまい、てんかん、動揺、攻撃性、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ジスキネジア、ハンチントン病、認知症、月経前不快気分障害、注意欠陥障害(ADD)および注意欠陥多動性障害(ADHD))、多動症候群、自閉症、自閉症スペクトラム障害、強迫性障害、疼痛、線維筋痛症、片頭痛、認知機能障害、運動障害、レストレスレッグス症候群(RLS)、多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、多発性硬化症、睡眠障害、睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、日中の過剰な眠気、時差ぼけ、薬物の誘眠副作用、不眠症、性機能不全、高血圧、嘔吐、レッシュ・ナイハン病、ウィルソン病、レット症候群およびハンチントン不随意運動を含む他の障害を含む。いくつかの実施態様において、神経および/または精神障害は動揺および攻撃性を含む。

【0079】

10

いくつかの実施態様において、動揺および攻撃性はアルツハイマー病、パーキンソン病および/または自閉症に関連する。

【0080】

いくつかの実施態様において、神経および/または精神疾患または障害は、強迫性障害および関連性障害(例えば、身体醜形障害、ためこみ症、抜毛症、皮膚むしり症)である。

【0081】

いくつかの実施態様において、神経および/または精神疾患または障害は、反抗挑発症、間欠性爆発性障害、行動障害、反社会的パーソナリティ障害、放火症、窃盗症、他の限局性破壊的、衝動抑制および行動障害、非限局性破壊的、衝動抑制および行動障害を含む破壊的、衝動制御および行動障害を含む。

20

【0082】

うつ病障害は大うつ病障害および気分変調症を含み、抑うつ気分(悲しみ)、集中力低下、不眠症、疲労感、食欲障害、過度の罪悪感および自殺願望に関連する。

【0083】

いくつかの実施態様において、本発明は、うつ病(例えば、大うつ病障害または気分変調症); 双極性障害、季節性情動障害; 認知欠如; 精神状態により引き起こされる睡眠障害を含む睡眠関連障害(例えば、睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、カタプレキシ); 慢性疲労症候群; 不安(例えば、全般的不安障害、社会的不安障害、パニック障害); 強迫性障害; 閉経後血管運動症状(例えば、ホットフラッシュ、寝汗); 神経変性疾患(例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、進行性球(萎縮)麻痺、仮性球麻痺、脊髄性筋萎縮(例えば、クーゲルベルク-ウェランダー病とも称されるSMA I型、SMA II型、ウェルドニヒ-ホフマン病とも称されるSMA III型および進行性球脊髄性筋萎縮症とも称されるケネディー病)、ハラーホルデン-スパッツ症候群、Seitelberger病(小児神経軸索ジストロフィー)、副腎白質ジストロフィー、アレキサンダー病、常染色体優性小脳失調(ADCA)、純粹自律神経失調症(Bradbury-Eggleston症候群)、CADASIL症候群およびパッテン病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren))のようなニューロンセロイド脂褐素障害; 躁病; 気分変調障害; および肥満を含む1以上の症状を処置する方法を提供する。

30

【0084】

40

いくつかの実施態様において、うつ病障害は急性自殺念慮または希死念慮に関連する。米国食品医薬品局は、何名かの、自殺念慮および行動のリスクを増大させ得ることを示すことにおいて「黒枠」ラベル警告を採用した。いくつかの実施態様において、提供される化合物は、子供、青年および若年成人においてうつ病障害、例えばMDDとともに自殺念慮および/または行動のリスクを増大させない。いくつかの実施態様において、本発明は自殺念慮および/または行動のリスクを増大させることなく、子供、青年および若年成人におけるうつ病障害(例えば、MDD)のうつ病障害(例えば、MDD)を処置するための方法を提供する。

【0085】

いくつかの実施態様において、本発明は老人性認知症、早期発症型アルツハイマー病、

50

アルツハイマー型認知症、認知、記憶喪失、健忘症 / 健忘性症候群、意識障害、昏睡、注意力低下、発話障害、認知障害、失語症、失行症、軽度認知機能障害(MCI)、良性健忘症、軽度神経認知障害、重度神経認知障害、疾患(例えば、ハンチントン病、パーキンソン病、プリオン病、外傷性脳傷害、HIVまたはAIDS)による神経認知障害、ピンスワンガー病(皮質下白質脳症)およびカブグラ症候群を含む1以上の症状を処置する方法を提供する。

【0086】

いくつかの実施態様において、本発明は疼痛、例えば、神経障害性疼痛、感作付随性神経障害性疼痛または炎症性疼痛の1以上の症状を処置する方法を提供する。いくつかの実施態様において、疼痛は、ヘルペス後(または带状疱疹後)神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー / 灼熱痛または神経外傷、幻肢痛、手根管症候群、および末梢ニューロパチー(例えば、糖尿病性ニューロパチーまたは慢性アルコール使用から生じるニューロパチー)を含む神経障害性疼痛である。いくつかの実施態様において、疼痛は、急性疼痛、侵害受容性疼痛、関節炎痛、リウマチ性関節炎、骨関節症、関節痛、筋骨格痛、背部痛、背痛、椎間板ヘルニア、股関節痛、内臓痛、頭痛、緊張性頭痛、急性緊張性頭痛、慢性緊張性頭痛、慢性群発性頭痛、普通型片頭痛、典型的片頭痛、群発性頭痛、混合性片頭痛、外傷後頭痛、眼精疲労頭痛、短時間型片側性神経痛性(SUNCT)頭痛、SUNCT症候群、带状疱疹、急性带状疱疹、带状疱疹、ヘルペス後神経痛(带状疱疹)、灼熱痛、中枢性疼痛、中枢性疼痛症候群、慢性背痛、神経痛、神経障害性疼痛症候群、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病関連ニューロパチー、糖尿病関連神経疼痛、結合織炎、化学療法により引き起こされる末梢ニューロパチー、末梢神経疾患、末梢ニューロパチー、神経疼痛、神経外傷、感作付随性神経障害性疼痛、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパチー、頭蓋顔面痛、慢性関節痛、慢性膝痛、慢性疼痛症候群、癌痛、三叉神経痛、疼痛性チック、反射性交感神経性灼熱痛、有痛性末梢性ニューロパチー、脊髄神経傷害、クモ膜炎、脊椎痛、ベルンハルト - ロート症候群症候群(知覚異常性大腿神経痛)、手根管症候群、脳脊髄液症候群、シャルコー - マリー - トゥース病、遺伝性運動感覚性ニューロパチー、腓骨筋萎縮症、クラスター - チック症候群、尾骨痛症候群、コンパートメント症候群、編成円板疾患、脊椎手術後疼痛症候群、性器 - 骨盤症 / 挿入障害、痛風、炎症性疼痛、腰部神経根症、神経腫(有痛性瘢痕)、多発性硬化症関連疼痛、骨盤底障害、幻肢痛、梨状筋症候群、心因性疼痛、神経根痛症候群、レーダー症候群、関連痛、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、坐骨神経痛、坐骨神経痛疼痛、脊柱側弯症、椎間板ヘルニア、体性疼痛、脊柱管狭窄、スティッフパーソン症候群 / スティッフマン症候群、断端痛、交感神経依存性疼痛、トロアザ - ハント症候群、むち打ち症またはライム病関連疼痛である。

【0087】

いくつかの実施態様において、本発明は、肥満；片頭痛または片頭痛型頭痛；ならびに限定されないが、男性または女性における心理学的および / または生理学的要因により引き起こされる性機能不全、勃起不全、早漏症、陰乾燥、性的興奮欠如、性感極期獲得不能および限定されないが、性機能不全、性的欲求低下、性的興奮低下、女性性感極期低下、男性性感極期低下、機能性性交疼痛、機能性陰瘻および非定型精神性機能不全を含む精神性機能不全を含む1以上の症状を処置する方法を提供する。

【0088】

いくつかの実施態様において、睡眠中および日中の相当する両方の急速眼球運動(REM)を抑制する方法を提供する。

【0089】

いくつかの実施態様において、本発明は夜間または日中の相当する病的または過剰REMを抑制するまたは排除する方法を提供する。

【0090】

いくつかの実施態様において、本発明はカタブレキシー(起床中の筋肉衰弱または麻痺の突発的な非不随意一過性発作)；夜間睡眠障害 / ナルコレプシー関連睡眠断片化または他の状態；ナルコレプシー関連睡眠麻痺または他の状態；ナルコレプシー関連入眠時およ

10

20

30

40

50

び覚醒時幻覚または他の状態；およびナルコレプシーに関連する日中の過剰な眠気、睡眠時無呼吸または交代勤務障害ならびに癌、慢性疲労症候群および線維筋痛症のような他の医学的状态を含む1以上の症状を処置する方法を提供する。

【0091】

いくつかの実施態様において、本発明は無動症、不動性硬直症候群、ジスキネジアおよびジストニアを含む運動障害の1以上の症状を処置する方法を提供する。無動症および不動性硬直症候群の例は、パーキンソン病、薬剤誘発性パーキンソン病、脳炎後パーキンソン病、二次性パーキンソン病、パーキンソン付随症候群、非定型パーキンソン病、特発性パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病 - A L S 認知症複合症および大脳基底核石灰化、薬物誘発性パーキンソン病(例えば、神経遮断剤誘発性パーキンソン病、神経遮断剤悪性症候群、神経遮断剤誘発性急性ジストニア、神経遮断剤誘発性急性アカシジア、神経遮断剤誘発性遅発性ジスキネジアおよび薬物誘発性体位性振戦)、ジル - ドゥ - ラ - トゥレット症候群、てんかん、振戦を含む筋痙攣または衰弱を含む筋痙攣および障害を含む。ジスキネジアの例は、薬物(例えば、L - D O P A)誘発性ジスキネジア振戦(例えば、安静時振戦、体位性振戦、企図振戦)、舞蹈病(例えば、シデナム舞蹈病、ハンチントン病、良性遺伝性舞蹈病、神経有棘赤血球症、症候性舞蹈病、薬剤誘発性舞蹈病およびヘミバリズム)、ミオクローヌス(全般性ミオクローヌスおよび限局性ミオクローヌスを含む)、チック(単純チック、複雑チックおよび症候性チックを含む)を含む。ジストニアの例は、全般性ジストニア、特発性ジストニア、薬物誘発性ジストニア、症候性ジストニア、発作性ジストニア、限局性ジストニア、眼瞼痙攣、顎口腔ジストニア、痙攣性発声障害、痙攣性斜頸、軸性ジストニア、ジストニア性書痙および片麻痺性ジストニアを含む。運動障害の他の例は、常動運動症、永続性(慢性)運動障害、薬物誘発性運動障害、心因性運動障害、物質/薬物誘発性運動障害、錐体外路系運動障害、多動性運動障害、運動低下性運動障害、交代性片麻痺、アンジェルマン症候群、ハラールフォルデン - シュパッツ病、運動失調症、歯状回小脳失調症、毛細血管拡張性運動失調症(ルイ - パー症候群)、フリードライヒ運動失調症、遺伝性脊髄性運動失調症、遺伝性脊髄性硬化症、マシャド - ジョセフ病、脊髄小脳失調症、進行性ミオクローヌス性運動失調、アテトーシス、バリズム、眼瞼痙攣(眼痙攣)、脳性麻痺、遅発性ジストニア、遅発性ジスキネジア、特発性捻転ジストニア、捻転ジストニア、限局性ジストニア、特発性家族性ジストニア、特発性非家族性ジストニア、頸部ジストニア(痙攣性斜頸)、原発性ジストニア、口腔顔面ジストニア、発達性協調運動症、球脊髄性筋萎縮症(ケネディー病)、シャイ - ドレーガー症候群およびスティッフパーソン(スティッフマン)症候群を含む。

【0092】

いくつかの実施態様において、本発明は、腹部てんかん、欠伸発作、後天性てんかん、後天性てんかん型失語症、アイカルディ症候群、アルパース病、アルパース - フッテンロッハー症候群、アンジェルマン症候群、良性限局性てんかん、幼少期良性限局性てんかん、良性頭蓋内高血圧、良性ローランドてんかん(B R E)、C D K L 5 障害、幼少期欠伸てんかん、歯状小脳失調、ドーゼ症候群、ドラベ症候群、認知障害性焦点発作、大発作てんかンを伴うてんかん、ミオクロニー欠伸てんかん、てんかん性片麻痺、熱性痙攣、焦点発作、前頭葉てんかん、全般性強直間代発作、遺伝性てんかん、グルコーストランスポーター1欠損症、視床下部過誤腫、特発性てんかん、特発性全般性てんかん、特発性局在関連てんかん、特発性部分てんかん、特発性発作、若年性欠伸てんかん、若年性ミオクローヌステんかん、ラフォラ疾患、ラフォラ進行性ミオクローヌステんかん、ランドウ - クレフナー症候群、ラスール - グラハム - リトル症候群、レノックス症候群、レノックス - ガストー症候群、医学的難治性てんかん、内側側頭葉硬化症、ミオクローヌス発作、新生児てんかん、後頭葉てんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群、頭頂葉てんかん、P C D H 1 9 てんかん、感光性てんかん、進行性ミオクローヌステんかん、ラスムッセン脳炎、ラスムッセン症候群、難治性てんかん、発作障害、てんかん重積、スタージ - ウェーバー症候群、症候性全般性てんかん、症候性部分てんかん、T B C K 関連I D 症候群、側頭葉てんかん、側頭葉発作、強直間代発作、ウエスト症候群、振戦、小脳振戦、小脳拍出振

戦、企図振戦、本態性振戦、良性本態性振戦、パーキンソン病様振戦および薬物誘発性体位性振戦を含むてんかんおよび／または発作の１以上の症状を処置する方法を提供する。

【００９３】

いくつかの実施態様において、本発明は、本発明の化合物を１以上の医薬品と併用して投与することを含む、本明細書に記載の神経および／または精神疾患または障害を処置する方法を提供する。本発明の化合物と組み合わせて使用され得る適当な医薬品は、抗パーキンソン薬物、抗アルツハイマー薬物、抗うつ剤、抗精神病剤、抗虚血剤、ＣＮＳ抑制剤、抗コリン作用剤、向知性剤、てんかん剤、注意(例えば、ＡＤＤ／ＡＤＨＤ)薬物、睡眠促進薬物、覚醒促進薬物および疼痛薬物を含む。いくつかの実施態様において、適当な医薬品は抗不安剤である。

10

【００９４】

適当な抗パーキンソン薬物はドーパミン置換療法(例えば、Ｌ－ＤＯＰＡ、カルビドパ、エンタカポンまたはトルカポンのようなＣＯＭＴ阻害剤)、ドーパミンアゴニスト(例えば、Ｄ１アゴニスト、Ｄ２アゴニスト、混合Ｄ１／Ｄ２アゴニスト、プロモクリブチン、ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロール、プラミペキソール、ピペリジルまたはアボメルヒネとドンペリドンの組合せ剤)、ヒスタミンＨ２アンタゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(例えば、セレギリン、ラサギリン、サフィナミドおよびトラニルシプロミン)、ピマバンセリン(非ドーパミン作動性非定型抗精神病剤およびセロトニン５－ＨＴ_{2A}受容体の逆アゴニスト)およびアマンタジンのような特定の非定型抗精神病剤を含む。

20

【００９５】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、レボドパ(カルビドパまたはベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤を含むまたは含まない)、ピペリデン(場合によりその塩酸塩または乳酸塩)およびトリヘキシフェニジル(ベンズヘキシル)塩酸塩のような抗コリン作用剤、エンタカポンまたはトルカポンのようなＣＯＭＴ阻害剤、ＭＡＯＡ／Ｂ阻害剤、抗酸化剤、Ａ_{2a}アデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作用性アゴニスト、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニストならびにアレンテモール、プロモクリブチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリドおよびプラミペキソールのようなドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて使用され得る。ドーパミンアゴニストは薬学的に許容される塩、例えば、アレンテモール臭化水素酸塩、プロモクリブチンメシレート、フェノルドパムメシレート、ナキサゴリド塩酸塩およびペルゴリドメシレートの形態であり得ると理解される。リスリドおよびプラミペキソールは一般に、非塩形態で使用される。

30

【００９６】

適切な抗アルツハイマー薬物は、 α -セクレターゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、コリンエステラーゼ阻害剤(例えばドネペジル、ガランタミンまたはリバスチグミン)、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、イブプロフェン、ビタミンＥおよび抗アミロイド抗体を含むＮＳＡＩＤを含む。いくつかの実施態様において、抗アルツハイマー薬物はメマンチンである。

【００９７】

適切な抗うつ剤および抗不安剤はノルエピネフリン再取り込み阻害剤(三環式三級アミンおよび三環式二級アミンを含む)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(ＳＳＲＩ)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(ＭＡＯＩ)、可逆性モノアミンオキシダーゼ阻害剤(ＲＩＭＡ)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(ＳＮＲＩ)、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(ＣＲＦ)アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン－１受容体アンタゴニスト、非定型抗うつ剤、ベンゾジアゼピン、５－ＨＴ_{1A}アゴニストまたはアンタゴニスト、特に５－ＨＴ_{1A}部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子(ＣＲＦ)アンタゴニストを含む。

40

【００９８】

特に適切な抗うつ剤および抗不安剤はアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキシペリン、イミプラミンおよびトリミプラミン；アモキサピン、デシプラミン、シタロプラム、エ

50

スシタロプラム、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン；フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン；イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン；モクロベミド：ベンラフェキシン；デスベンラフェキシン、デュロキセチン；アプレピタント；ブプロピオン、ピラゾドン、ミルタザピン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジン；アルブラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼブ酸、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびブラゼパム；ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプサピロン、レボキセチン、ボルチオキセチン、クロラゼブ酸、ならびにその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施態様において、適切な抗うつ剤および抗不安剤はチアネプチンまたはその薬学的に許容される塩である。

10

【0099】

適切な抗精神病剤および気分安定剤は、D2アンタゴニスト、5HT2Aアンタゴニスト、非定型精神病剤、リチウムおよび抗痙攣剤を含む。

【0100】

適切な抗精神病剤および気分安定剤は、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、アミスルプリド、ペルフェナジン、チオリダジン、トリフロペラジン、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、ルラシドン、フルペンチキソール、レボメプロマジン、ペリシアジン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、ズクロペンチキソール、オランザピンおよびフルオキセチン、リチウム、カルバマゼピン、ラモトリジン、バルプロ酸、イロペリドン、チオチキセンおよびその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0101】

適切なてんかん薬物療法は、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、クロバザム、レチガビン、ゾニサミド、フェルバメート、エスリカルボアゼピンアセテート、ラコサミド、カルバマゼピン、チアギャビン、エトスクシミド、プロガビド、バルプロ酸、ラモトリジン、プリバラセタム、ルフィナミド、トピラメートおよびペランパネルを含む。

【0102】

適切な注意薬物療法は、メチルフェニデート、アトモキセチン、グアンファシン、D-アンフェタミン、リスデキサンフェタミン、メチルアンフェタミン、およびクロニジンを含む。

30

【0103】

適切な睡眠促進薬物療法は、ラメルテオン、トリアゾラム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ゾルピデム、テマゼパムおよびトラゾドンを含む。

【0104】

適切な覚醒促進薬物療法は、モダフィニル、D-アンフェタミン、カフェインおよびアルモダフィニルである。

【0105】

適切な疼痛薬物療法は、右旋性メトロファン、タペンタドール、ブプレノルフィン、コデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、ナロキセゴール、オキシコドン、トラマドール、ガバペンチン、ジフルプレドナート、プレガバリン、アセチルサリチル酸、プロムフェナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、インドメタシン、ケトロラク、meoxicanおよびナプロキセンを含む。

40

【0106】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は他の療法と組み合わせて使用され得る。適切な療法は精神療法、認知行動療法、電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激、迷走神経刺激および脳深部刺激を含む。

【0107】

要求される正確な量は、対象の種、年齢および一般的状態、状態の重篤度、特定の薬剤、その投与方法などにより、対象間で異なる。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易性および用量の均一性のために、用量単位形態に製剤される。本明細書において使用さ

50

れる表現「用量単位形態」は、処置される対象に適切な薬剤の物理的に分散した単位を示す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医により決定されると理解される。

【0108】

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置される疾患または障害により、ヒトおよび他の動物に経口または経鼻スプレーなどとして経口、直腸、非経腸、嚢内、腔内、腹腔内、局所(粉末、軟膏またはドロップ剤により)、口腔で投与され得る。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために経口または非経腸で、1日あたり対象の体重に対して約0.01mg/kg～約50mg/kgおよび好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投与量で、1日1回以上投与され得る。

10

【0109】

いくつかの実施態様において、2以上の治療剤の組合せ剤は本発明の化合物と併用して投与され得る。いくつかの実施態様において、3以上の治療剤の組合せ剤は本発明の化合物と併用して投与され得る。

【0110】

本発明の化合物と組み合わせられ得る薬剤の他の例は：ビタミンおよび栄養補助食品、制吐剤(例えば5-HT₃受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK₁受容体アンタゴニスト、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピンまたは抗コリン作用剤)、多発性硬化症(MS)治療剤(例えば、ベータインターフェロン(例えば、アボネックス(登録商標)およびレビフ(登録商標)、ダルファムプリジン、アレムツズマブ)、コパキソン(登録商標)およびミトキサントロン)；テトラベナジンのようなハンチントン病治療剤；アルブテロールおよびシングレア(登録商標)のような喘息治療剤；コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリンおよびスルファサラジンのような抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジンのような免疫調節剤および免疫抑制剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗癌剤、イオンチャネルブロッカー、リルゾールのような神経栄養因子、ベータブロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネルブロッカーおよびスタチン、フィブラート、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤およびナイアシンのような心血管疾患治療剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤のような肝疾患治療剤；コルチコステロイド、抗白血病剤および増殖因子のような血液障害治療剤；ガンマグロブリンのような免疫不全障害治療剤；ならびにビグアナイド(メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン)、チアゾリジンジオン(ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン)、スルホニル尿素(トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド)、メグリチナイド(レパグリニド、ナテグリニド)、アルファグルコシダーゼ阻害剤(ミグリトール、アカルボース)、インクレチン模倣剤(エクセナチド、リラグルチド、タスボグルチド)、胃抑制ポリペプチドペプチドアナログ、DPP-4阻害剤(ビルダグリブチン、シタグリブチン、サクサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン)、アミリンアナログ(プラムリンチド)およびインスリンおよびインスリンアナログのような抗糖尿病剤を含む。

20

30

40

【0111】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アンチセンス剤、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体またはsiRNA治療剤と組み合わせて投与される。

【0112】

それらのさらなる薬剤は、本発明の化合物を含む組成物と別個に、複数用量レジメンの一部として投与され得る。あるいは、それらの薬剤は、単一の組成物に本発明の化合物を混合して、単回投与形態で投与され得る。複数用量レジメンの一部として投与されるならば、2つの活性成分は同時に、逐次的にまたは互いに一定期間内に、通常は互いに5時間

50

以内に投与され得る。

【0113】

本明細書で使用される用語「組合せ」、「組み合わせた」およびそれに関連する用語は、本発明による治療剤の同時または逐次投与を示す。例えば、本発明の化合物は別の治療剤とともに、別々の単位投与形態で同時にもしくは逐次的にまたは単回単位用量形態で併用して投与され得る。従って、本発明は式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、さらなる治療剤および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはブークルを含む単回単位用量形態を提供する。

【0114】

単回用量形態を製造するために担体材料と組み合わせられ得る(上記のさらなる治療剤を含む組成物における)本発明の化合物およびさらなる治療剤の療法の量は、処置される宿主および特定の投与様式により変化する。好ましくは、本発明の組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重 / 日の用量の本発明の化合物が投与され得るように製剤されるべきである。

10

【0115】

さらなる治療剤を含むそれらの組成物において、そのさらなる治療剤および本発明の化合物は相乗的に作用し得る。従って、このような組成物におけるさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを使用する単剤療法において必要である量より少ない。このような組成物において、 $0.01 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重 / 日の用量のさらなる治療剤が投与され得る。

20

【0116】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性成分として含む組成物において投与される量より少ない。好ましくは開示される組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性成分として含む組成物において投与される量の約 $50\% \sim 100\%$ の範囲である。

【0117】

いくつかの実施態様において、本発明は少なくとも 1 つの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩ならびに薬学的に許容される担体、アジュバントまたはブークルを含む医薬を提供する。

【0118】

いくつかの実施態様において、本発明は神経および / または精神疾患または障害の処置のための医薬の製造における、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【実施例】

【0119】

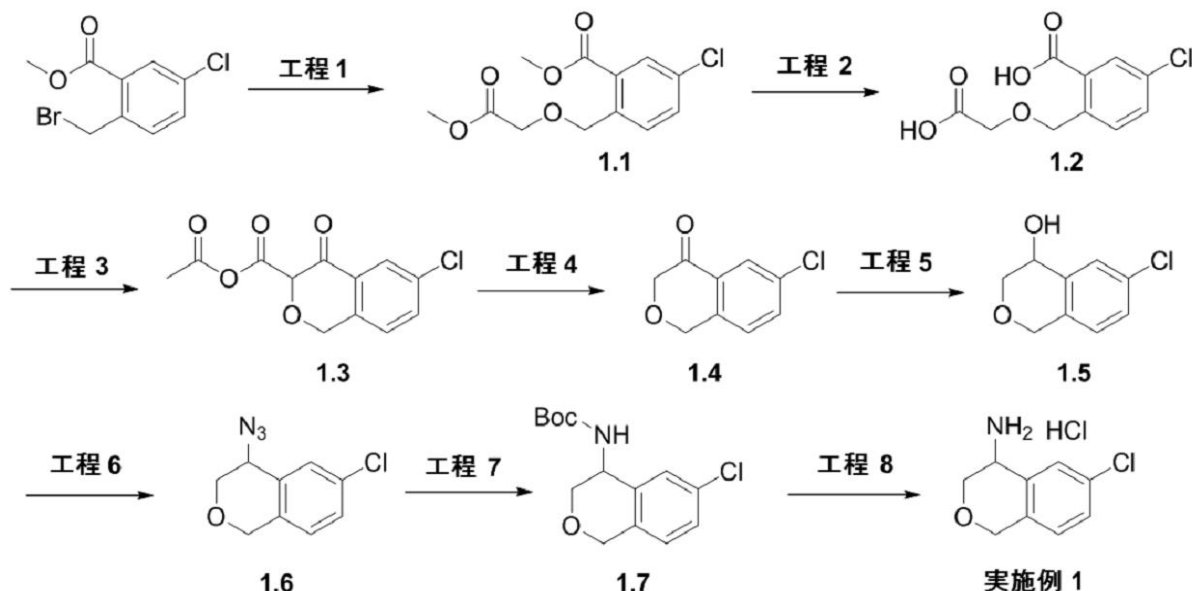
以下の実施例において示されるように、いくつかの実施態様において、化合物は以下の方法により製造される。一般的方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の方法および当業者に既知の他の方法は本明細書に記載の全ての化合物ならびにこれらの各々のサブクラスおよび種に適用され得ると理解される。

【0120】

40

実施例 1 . 6 - クロロイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 2 6】



10

工程 1 . メチル 2 - ヒドロキシアセテート (1.72 g、19.2 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (460 mg、19.2 mmol、95%) で処理した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後氷浴中で冷却した。2.53 g (9.60 mmol) のメチル 2 - (ブロモメチル) - 5 - クロロベンゾエート (Thorarensen, Aら、国際公開第 2004018414 号) の DMF (5 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 0 で 10 分間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) を滴下添加することにより過剰のヒドリドを注意深くクエンチした。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (4 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 × 25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% EtOAc / ヘキサン) による精製により、メチル 5 - クロロ - 2 - ((2 - メトキシ - 2 - オキシエトキシ)メチル)ベンゾエート 1.1 を白色固体 (1.82 g、70%) として得た。MS (ESI): m/z 273 [M + H]。

20

【0121】

30

工程 2 . 化合物 1.1 (1.83 g、6.71 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液を NaOH (1.2 g、30.1 mmol) 水 (7 mL) 溶液で処理し、室温で 1 時間攪拌した。1 M HCl 水溶液の添加により混合物を pH = 3 ~ 4 まで酸性化した。水相を DCM (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 2 - ((カルボキシメトキシ)メチル) - 5 - クロロ安息香酸 1.2 を白色固体 (1.59 g、97%) として得た。LC - MS (ESI): m/z 243 [M - H]。

【0122】

工程 3 . 酢酸カリウム (2.56 g、26.1 mmol) を化合物 1.2 (1.6 g、6.54 mmol) の Ac_2O (30 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 140 に加熱し、2 時間攪拌した。氷水 (100 mL) および Et_2O (100 mL) を反応容器に添加し、得られた二相性混合物を分液漏斗に移した。層を分離し、水相を Et_2O (5 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 6 - クロロ - 4 - オキシイソクロマン - 3 - カルボン酸無水物 1.3 を褐色油状物 (1.02 g、15%) として得て、これをさらに精製することなく使用した。

40

【0123】

工程 4 . 化合物 1.3 (1.02 g、3.83 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液を NaOH (306 mg、7.66 mmol) の水 (10 mL) 溶液で処理した。反応混合物を環境温度で 15 分間攪拌し、その後 EtOAc (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を

50

塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5% EtOAc /ヘキサン)による精製により、6-クロロイソクロマン-4-オン1.4を白色固体(0.505 g、72%)として得た。 ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.03(d、 $J = 1.1$ Hz、1 H)、7.55(dd、 $J = 8.1$ 、2.1 Hz、1 H)、7.21(d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、4.89(s、2 H)、4.38(s、2 H)。

【0124】

工程5. 化合物1.4(506 mg、2.77 mmol)の EtOH (9 mL)溶液に、 NaBH_4 (104 mg、2.77 mmol)を添加した。反応物を環境温度で1時間撹拌した。10
 EtOAc (20 mL)および飽和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)を反応容器に添加し、得られた二相性混合物分液漏斗に移した。相を分離し、水相を EtOAc (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の6-クロロイソクロマン-4-オール1.5を無色油状物(478 mg、94%)として得て、これをさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR(300 MHz、 CDCl_3) 7.47(d、 $J = 2.1$ Hz、1 H)、7.25(d、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、6.98(d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、4.79(d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.66(d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.55(s、1 H)、4.08(dd、 $J = 12.0$ 、3.3 Hz、1 H)、3.88(dd、 $J = 12.0$ 、2.7 Hz、1 H)、3.73(dd、 $J = 14.1$ 、6.9 Hz、1 H)、2.36(b r s、1 H)。

【0125】

工程6. 化合物1.5(480 mg、2.59 mmol)のトルエン(7 mL)溶液をジフェニルホスホリルアジド(853 mg、3.10 mmol)し氷浴中で冷却した。 DBU (777 mg、3.10 mmol)のトルエン(1.5 mL)溶液を添加し、反応物を環境温度で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で直接濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5% EtOAc /ヘキサンから10% EtOAc /ヘキサンのグラジエント溶出)により精製して4-アジド-6-クロロイソクロマン1.6を無色油状物(329 mg、61%)として得た。 ^1H NMR(300 MHz、 CDCl_3) 7.39(d、 $J = 2.1$ Hz、1 H)、7.32(dd、 $J = 8.1$ 、2.1 Hz、1 H)、7.04(d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、4.86(d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.70(d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.24-2.19(m、2 H)、3.97(dd、 $J = 11.4$ 、2.4 Hz、1 H)。

【0126】

工程7. 室温で、化合物1.6(330 mg、1.57 mmol)の THF (15 mL)溶液を LiAlH_4 (59.5 mg、1.57 mmol)で処理した。反応混合物を室温で30分間撹拌した。 Na_2CO_3 (164 mg、1.55 mmol)の水(10 mL)溶液で処理し、 EtOAc (15 mL)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.676 g、3.1 mmol)を添加し、得られた混合物を環境温度で4時間撹拌した。反応容器に水(10 mL)を添加して混合物を希釈し、水相を EtOAc (3×25 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、100% ヘキサンから5% EtOAc /ヘキサンのグラジエント溶出)による精製によりtert-ブチル(6-クロロイソクロマン-4-イル)カルバメート1.7を白色固体(349 mg、78%)として得た。 LC-MS(ESI): m/z 284[M+H]。

【0127】

工程8. 化合物1.7(349 mg、1.23 mmol)の Et_2O (2 mL)溶液を HCl の飽和 Et_2O (5 mL)溶液で処理した。反応混合物を室温で16時間撹拌し、その後減圧下で濃縮した。得られた固体残渣を Et_2O (2×5 mL)で摩砕し、実施例1の化合物を白色固体(165 mg、61%)として得た。 LC-MS(ESI): m/z 184[M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.52(b r s、3 H)、7.64(d、 $J = 1.8$ Hz、1 H)、7.46(dd、 $J = 8.4$ 、2.1 Hz、1 H)、7.2

10

20

30

40

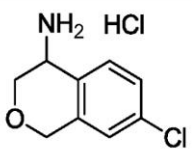
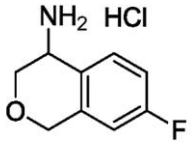
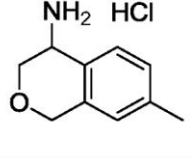
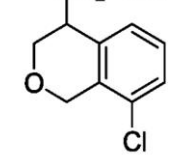
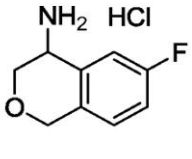
50

4 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1H)、4.83 (d、 $J = 15.9 \text{ Hz}$ 、1H)、4.68 (d、 $J = 15.9 \text{ Hz}$ 、1H)、4.38 (s、1H)、4.14 (dd、 $J = 12.3$ 、 1.8 Hz 、1H)、3.89 (dd、 $J = 12.6$ 、 3.0 Hz 、1H)。

【0128】

【表1】

表1. 適切に置換された出発物質を用いて実施例1に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
2		MS (ESI): m/z 184 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (br s, 3H), 7.58 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz , 1H), 7.32 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.6$, 1.8 Hz , 1H), 3.88 (dd, $J = 12.6$, 2.4 Hz , 1H).
3		MS (ESI): m/z 168 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (br s, 3H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.23–7.12 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.6$, 2.7 Hz , 1H), 4.83 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.6$, 1.8 Hz , 1H), 3.88 (dd, $J = 12.6$, 2.7 Hz , 1H).
4		MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 12.3$, 1.8 Hz , 1H), 3.87 (dd, $J = 12.3$, 2.7 Hz , 1H), 2.30 (s, 3H).
5		MS (ESI): m/z 184 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 3H), 7.60 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (dd, $J = 12.6$, 2.4 Hz , 1H).
6		MS (ESI): m/z 167 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (br s, 2H), 7.43 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.82 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 3.0 Hz , 1H).

10

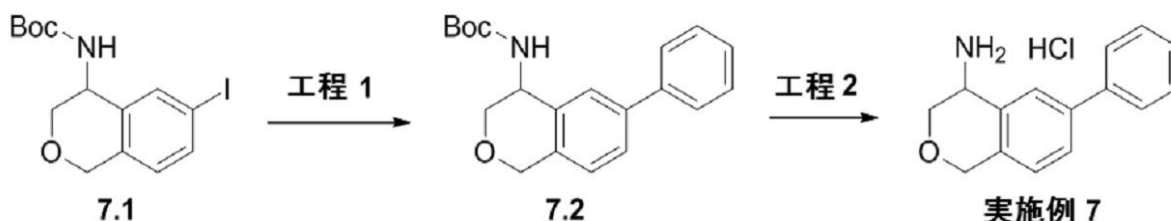
20

30

【0129】

実施例7: 6-フェニルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化27】



40

工程1. 170 mg (0.45 mmol) の tert-ブチル(6-ヨードイソクロマン-4-イル)カルバメート7.1 (メチル 2-(プロモメチル)-5-ヨードベンゾエート (Hayakawa, Iら、国際公開第2011068171号) から実施例1に記載のとおり製造した) の1, 4-ジオキサン(4 mL) 溶液をフェニルボロン酸(110 mg、0.90 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (52.3 mg、0.045 mmol) で処理し、室温で15分間撹拌した。3 M K₂CO₃ 水溶液(0.76 mL、2.3 mmol) を添加し、

50

反応混合物を100 に加熱して5時間撹拌した。室温まで冷却後、混合物を水(5 mL)で希釈し、EtOAc(3 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、1% EtOAc/ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)による精製によりtert-ブチル(6-フェニルイソクロマン-4-イル)カルバメート7.2を白色固体(110 mg、75%)として得た。LC-MS(ESI): m/z 326 [M + H]。

【0130】

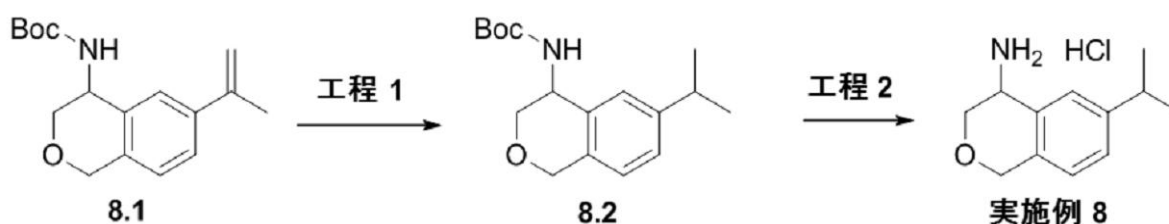
工程2: 実施例7の化合物を実施例1に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 226 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、DMSO) 8.50(s、3H)、7.87(s、1H)、7.11(d、J = 7.5 Hz、3H)、7.53 - 7.37(m、3H)、7.28(d、J = 8.1 Hz、1H)、4.88(d、J = 15.9 Hz、1H)、4.75(d、J = 15.3 Hz、1H)、4.42(s、1H)、4.17(d、J = 12.6 Hz、1H)、3.95(dd、J = 12.3、2.4 Hz、1H)。

10

【0131】

実施例8: 6-イソプロピルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化28】



20

工程1: 10% Pd/C(25 mg)を、250 mg(0.86 mmol)のtert-ブチル(6-(プロパ-1-エン-2-イル)イソクロマン-4-イル)カルバメート8.1(イソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを用いて実施例7に記載のとおり製造した)のCH₃OH(25 mL)溶液に添加した。H₂雰囲気下、反応混合物を室温で16時間撹拌した。セライトパッドによりろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、5% EtOAc/ヘキサン)による精製により、tert-ブチル(6-イソプロピルイソクロマン-4-イル)カルバメート8.2(180 mg、72%)を褐色油状物として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 7.29(s、1H)、7.15(dd、J = 8.1、1.5 Hz、1H)、6.95(d、J = 8.1 Hz、1H)、5.10(d、J = 9.0 Hz、1H)、4.81 - 4.68(m、3H)、4.07(dd、J = 9.0、1.8 Hz、1H)、3.87(dd、J = 12.0、3.0 Hz、1H)、2.95 - 2.86(m、1H)、1.60(s、9H)、0.97(d、J = 7.2 Hz、6H)。

30

【0132】

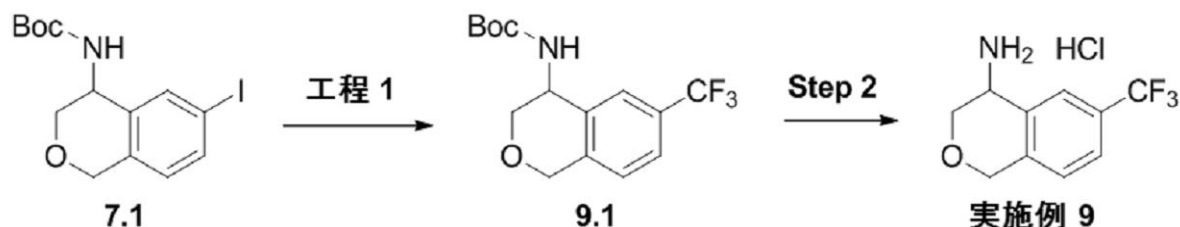
工程2: 実施例8の化合物を実施例1に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 192 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.38(br s、3H)、7.42(s、1H)、7.27(d、J = 8.1 Hz、1H)、7.09(d、J = 8.1 Hz、1H)、4.79(d、J = 15.0 Hz、1H)、4.67(d、J = 15.6 Hz、1H)、4.31(s、1H)、4.14(d、J = 12.3 Hz、1H)、3.87(d、J = 12.6 Hz、1H)、2.91 - 2.86(m、1H)、1.21(d、J = 6.9 Hz、6H)。

40

【0133】

実施例9: 6-トリフルオロメチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化 2 9】



工程 1 . N_2 雰囲気下、化合物 7.1 (227 mg、605 μmol) の無水 DMF (8 mL) をヨウ化銅 (I) (230 mg、1.21 mmol) およびヘキサメチルホスホロアミド (541 mg、3.02 mmol) で処理し、環境温度で 10 分間撹拌した。メチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセテート (580 mg、3.02 mmol) を添加し、反応混合物を 80 に加熱し、6 時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で分配した。水相を EtOAc (2 \times 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% EtOAc / ヘキサンから 10% EtOAc / ヘキサンのグラジエント溶出) による精製により、tert - ブチル (6 - (トリフルオロメチル) イソクロマン - 4 - イル) カルバメート 9.1 を白色固体 (85.0 mg、44%) として得た。MS (ESI) : m/z 340 [M + Na]。

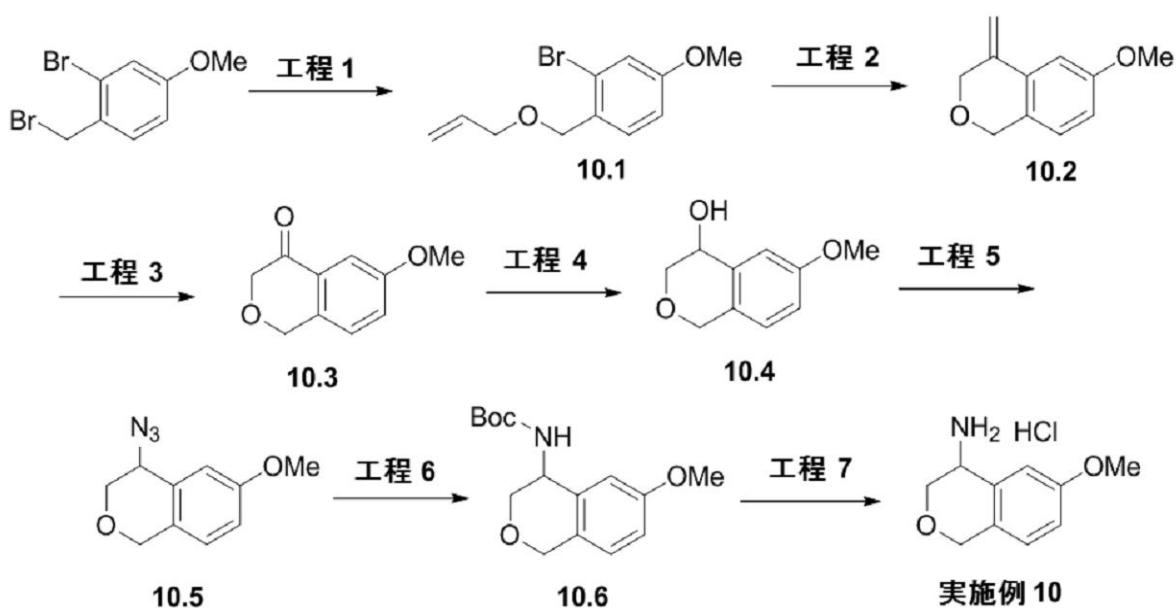
【0134】

工程 2 . 実施例 9 の化合物を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 218 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) δ 8.57 (s、3H)、7.96 (s、1H)、7.75 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.44 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、4.92 (d、 $J = 16.2$ Hz、1H)、4.77 (d、 $J = 15.6$ Hz、1H)、4.95 (s、1H)、4.18 (d、 $J = 12.3$ Hz、1H)、3.93 (dd、 $J = 12.6$ 、2.4 Hz、1H)。

【0135】

実施例 10 : 6 - メトキシイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 3 0】



工程 1 . 0 で、プロブ - 2 - エン - 1 - オール (6.38 g、110 mmol) の DMF (400 mL) 溶液に 95% 水素化ナトリウム (4.38 g、110 mmol) および 2 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 4 - メトキシベンゼン (15.5 g、55.3 mmol) を添加した。得られた懸濁液を室温で 30 分間撹拌した。過剰のヒドリドを水 (200 mL) の

添加によりクエンチし、混合物をEtOAc(3×500mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(2×300mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)により精製し、1-((アリルオキシ)メチル)-2-ブromo-4-メトキシベンゼン10.1を黄色油状物(12.9g、91%)として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.42(d、J = 8.7Hz、1H)、7.10(d、J = 3.3Hz、1H)、6.72(dd、J = 8.7、3.3Hz、1H)、6.05-5.94(m、1H)、5.40(ddd、J = 17.1、3.3、1.5Hz、1H)、5.25(dd、J = 10.5、1.5Hz、1H)、4.57(s、2H)、4.14(m、2H)、3.82(s、3H)。

10

【0136】

工程2. 化合物10.1(12.9g、50.1mmol)のDMF(400mL)溶液に、Cs₂CO₃(19.5g、60.1mmol)、トリフェニルホスフィン(5.90g、22.5mmol)およびPd(OAc)₂(1.68g、7.51mmol)を添加した。反応混合物を90℃で1時間加熱した。水(300mL)およびEtOAc(300mL)を反応容器に添加し、得られた二相性混合物を分液漏斗に移した。層を分離し、水相をEtOAc(2×500mL)で抽出した。有機相を塩水(3×500mL)で洗浄した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)により精製し、6-メトキシ-4-メチレンイソクロマン10.2を黄色油状物(5.70g、64%)として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.64(d、J = 8.7Hz、1H)、6.82(dd、J = 7.2、2.7Hz、1H)、6.56(d、J = 2.7Hz、1H)、5.48(s、1H)、4.91(s、1H)、4.80(s、2H)、4.44(s、2H)、3.82(s、3H)。

20

【0137】

工程3. NaIO₄(20.7g、96.8mmol)およびOsO₄(81.8mg、322μmol)を、12.2(5.7g、32.3mmol)のTHF(200mL)および水(100mL)溶液に添加し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を水(200mL)で希釈し、EtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、5% EtOAc/ヘキサンから10% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)により精製し、6-メトキシイソクロマン-4-オン10.3を白色固体(3.10g、54%)として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.53(s、1H)、7.27(d、J = 6.6Hz、1H)、7.16(d、J = 1.5Hz、1H)、4.87(s、2H)、4.37(s、2H)、3.88(s、3H)。

30

【0138】

工程4. 6-メトキシイソクロマン-4-オール10.4(3.00g、96%)を実施例1に記載のとおり製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.03-6.98(m、2H)、6.88(m、1H)、4.79(ABのA、J_{AB} = 14.7 Hz、1H)、4.66(ABのB、J_{BA} = 14.7 Hz、1H)、4.54(m、1H)、4.12(ABXのA、J_{AB} = 12.0Hz、J_{AX} = 2.7Hz、1H)、3.88(ABXのB、J_{BA} = 12.0Hz、J_{BX} = 2.7Hz、1H)、3.80(s、3H)、2.23(d、J = 9.6Hz、1H)。

40

【0139】

工程5. 4-アジド-6-メトキシイソクロマン10.5(2.70g、79%)を実施例1に記載のとおり製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.01(d、J = 8.1Hz、1H)、6.94-6.90(m、2H)、4.84(ABのA、J_{AB} = 14.7Hz、1H)、4.69(ABのB、J_{BA} = 14.7Hz、1H)、4.33-3.97(m、2H)、3.92(dd、J = 12.9、2.4Hz、1H)、3.85(s、3H)。

【0140】

50

工程 6 . tert - ブチル (6 - メトキシイソクロマン - 4 - イル) カルバメート 1 0 . 6 (2 . 4 9 g 、 6 8 %) を実施例 1 に記載のとおり製造した。LC - MS (ESI) : m/z 316 [M + H]。

【 0 1 4 1 】

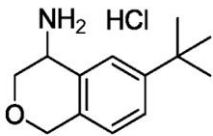
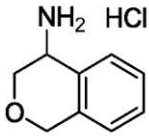
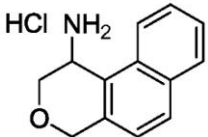
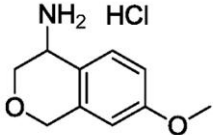
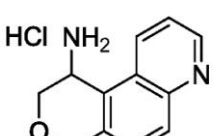
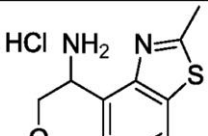
工程 7 . 実施例 1 0 (9 0 . 0 m g 、 9 4 %) の化合物を実施例 1 に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 180 [M + H]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 3H), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.3, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

10

【 0 1 4 2 】

【 表 2 】

表 2. 実施例 1 0 に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
11		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (br s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).
12		MS (ESI): m/z 150 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48-7.34 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 12.9, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.1 Hz, 1H).
13		MS (ESI): m/z 200 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (br s, 3H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.05-4.88 (m, 3H), 4.38 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H).
14		MS (ESI): m/z 180 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).
15		MS (ESI): m/z 201 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.43 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 2H), 5.11 (t, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H).
16		MS (ESI): m/z 221 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

20

30

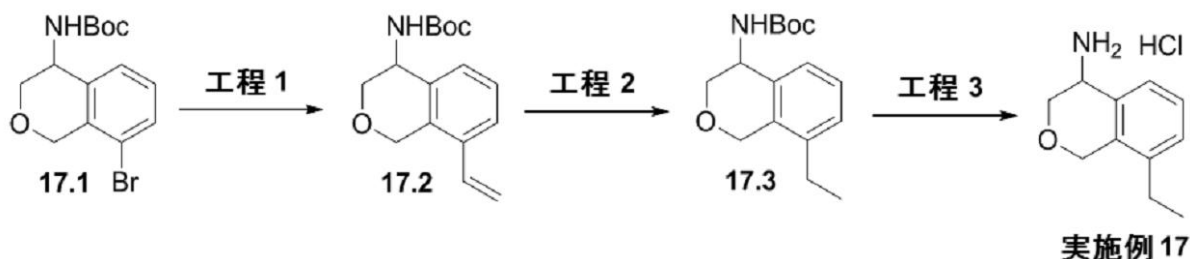
40

【 0 1 4 3 】

実施例 1 7 : 8 - エチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

50

【化 3 1】



工程 1 . ビニルボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 7 に先に記載のとおり、化合物 17.1 (1, 3 - ジブromo - 2 - (プロモメチル)ベンゼンから実施例 10 に先に記載のとおり製造した)から *tert* - ブチル(8 - ビニルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 17.2 を製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.40 - 7.35 (m、2 H)、7.27 - 7.22 (m、1 H)、6.60 (dd、 $J = 18.0$ 、12.0 Hz、1 H)、5.68 (d、 $J = 18.0$ Hz、1 H)、5.36 - 5.30 (m、1 H)、5.11 - 5.08 (m、1 H)、4.90 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、4.75 - 4.67 (m、2 H)、4.03 (dd、 $J = 12.0$ 、3.0 Hz、1 H)、3.83 (dd、 $J = 12.0$ 、3.0 Hz、1 H)、1.46 (s、9 H)。

【0144】

工程 2 . *tert* - ブチル(8 - エチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 17.3 を実施例 8 に先に記載のとおり製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.29 - 7.19 (m、2 H)、7.13 - 7.10 (m、1 H)、5.10 - 5.07 (m、1 H)、4.86 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、4.77 - 4.71 (m、2 H)、4.04 (dd、 $J = 12.0$ 、3.0 Hz、1 H)、3.86 (dd、 $J = 12.0$ 、3.0 Hz、1 H)、2.51 - 2.44 (m、2 H)、1.46 (s、9 H)、1.20 (t、 $J = 9.0$ Hz、3 H)。

【0145】

工程 3 . 実施例 17 の化合物を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 178 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.31 - 7.27 (m、3 H)、5.00 (d、 $J = 18.0$ Hz、1 H)、4.76 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、4.33 (s、1 H)、4.20 (dd、 $J = 15.0$ 、3 Hz、1 H)、3.92 (dd、 $J = 12.0$ 、3 Hz、1 H)、2.58 - 2.50 (m、2 H)、1.21 (t、 $J = 9.0$ Hz、3 H)。

【0146】

実施例 18 : 8 - イソプロピルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 3 2】



イソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 18 の化合物を実施例 17 に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 192 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.41 - 7.31 (m、2 H)、7.26 - 7.23 (m、1 H)、5.08 (d、 $J = 18$ Hz、1 H)、4.81 (d、 $J = 21$ Hz、1 H)、4.32 (s、1 H)、4.19 (dd、 $J = 12.6$ 、1.2 Hz、1 H)、3.92 (dd、 $J = 12.9$ 、2.1 Hz、1 H)、2.86 - 2.48 (m、1 H)、1.26 - 1.20 (m、6 H)。

【0147】

実施例 19 : 2, 4, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ[f]イソクロメン

10

20

30

40

50

- 1 - アミン塩酸塩

【化 3 3】

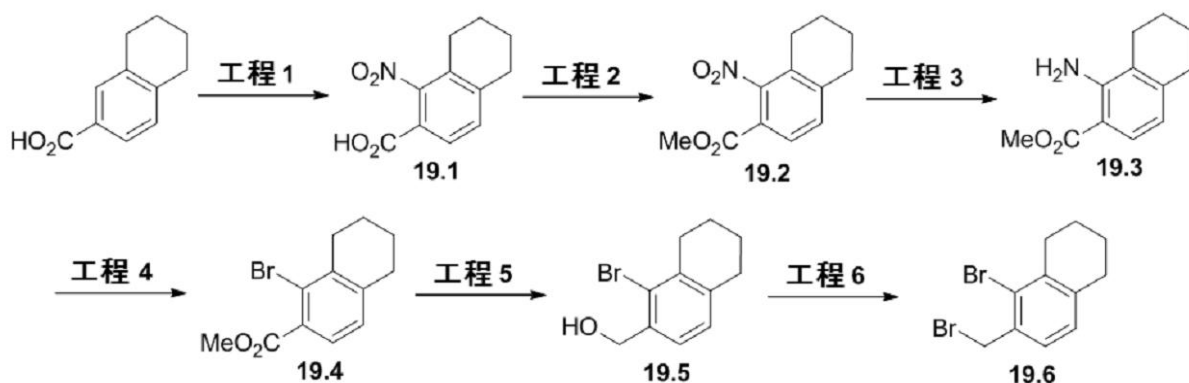


5 - プロモ - 6 - (プロモメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン 19.6 を用いて、実施例 19 の化合物を実施例 10 に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m / z 204 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 8.38 (s、3 H)、7.09 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、6.89 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、4.82 (d、J = 15.6 Hz、1 H)、4.67 (d、J = 15.6 Hz、1 H)、4.36 (d、J = 3.9 Hz、1 H)、4.23 (d、J = 12.3 Hz、1 H)、3.75 (d、J = 12.0 Hz、1 H)、2.92 - 2.84 (m、1 H)、2.73 - 2.65 (m、3 H)、1.83 - 1.60 (m、4 H)。

【0148】

5 - プロモ - 6 - (プロモメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン (19.6) の合成

【化 3 4】



工程 1 . 硝酸 (10.7 mL、240 mmol) を 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 (10.0 g、56.7 mmol) の AcOH (70 mL) および濃 H₂SO₄ (70 mL) 溶液に添加した。反応物を環境温度で 1 時間攪拌し、その後水中に注いだ。得られた沈殿をろ過により回収し、1 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 19.1 を黄色固体 (11.2 g、89%) として得た。MS (ESI) : m / z 220 [M - H]。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 7.75 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.41 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、2.88 - 2.81 (m、2 H)、2.69 - 2.63 (m、2 H)、1.74 (m、4 H)。

【0149】

工程 2 . 化合物 19.1 (5.2 g、11.7 mmol) の CH₃CN (100 mL) 溶液を K₂CO₃ (4.85 g、35.1 mmol) およびヨードメタン (4.98 g、35.1 mmol) で処理した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。混合物をその後水 (100 mL) および EtOAc (600 mL) に分配し有機相を塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100% ヘキサン) により精製し、メチル 1 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレート 19.2 を白色固体 (2.24 g、81%) として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.77 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.26 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、3.89 (s、3 H)、2.87 - 2.85 (m、2 H)、2.72 - 2.66 (m、2 H)、1.83 - 1.81 (m、4 H)。

【0150】

工程 3 . 化合物 19.2 (3.2 g、9.52 mmol) を THF (100 mL) に溶解した。Pd/C (1 g、10%) を添加し、H₂ 雰囲気下、混合物を室温で 8 時間撹拌した。混合物セライトパッドによりろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100% ヘキサン) による精製により、メチル 1 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレート 19.3 を白色固体 (1.80 g、92%) として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.65 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、6.42 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、5.88 (br s、2 H)、3.85 (s、3 H)、2.72 (t、J = 6.3 Hz、2 H)、2.42 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、1.92 - 1.84 (m、2 H)、1.78 - 1.71 (m、2 H)。

【0151】

10

工程 4 . 19.3 (4.3 g、20.9 mmol) の CH₃CN (200 mL) 溶液を氷浴中で冷却し、臭化銅 (I) (5.99 g、41.8 mmol) で処理し、30 分間撹拌した。亜硝酸 tert - ブチル (4.31 g、41.8 mmol) を添加し、氷浴を除去した。フラスコを 40 に加熱し、一晚撹拌した。混合物を氷浴中で冷却し NH₄OH および EtOAc で希釈し、得られた二相性混合物を分離した。水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5% EtOAc / ヘキサン) による精製により、メチル 1 - プロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレート 19.4 を黄色固体 (3.60 g、63%) として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.40 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.06 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、3.91 (s、3 H)、2.80 (t、J = 8.1 Hz、4 H)、1.86 - 1.72 (m、4 H)。

20

【0152】

工程 5 . N₂ 雰囲気下、化合物 19.4 (3.6 g、13.3 mmol) を無水 THF (100 mL) に溶解し、ドライアイス / アセトン浴中で - 78 に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (17.7 mL、26.6 mmol、1.5 M トルエン溶液) を滴下法により添加した。添加完了後、冷浴を除去し、反応混合物を 1 時間かけて室温まで昇温させた。3 M HCl 水溶液 (50 mL) の滴下添加により、過剰のヒドリドをを注意深くクエンチし、二相性混合物を分液漏斗へ移した。水相を EtOAc (3 × 150 mL) で洗浄した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、10% EtOAc / ヘキサン) による精製により、(1 - プロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル)メタノール 19.5 を白色固体 (3.0 g、94%) として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.20 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.06 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、4.73 (d、J = 6.6 Hz、2 H)、2.80 - 2.75 (m、4 H)、2.02 (t、J = 6.6 Hz、1 H)、1.88 - 1.71 (m、4 H)。

30

【0153】

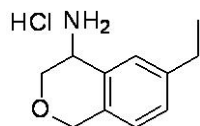
工程 6 . 化合物 19.5 (3.0 g、12.4 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (120 mL) に溶解し氷浴中で冷却した。三臭化リン (0.59 mL、6.20 mmol) を添加し、混合物を 0 で 30 分間撹拌した。反応物を氷水に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 5 - プロモ - 6 - (プロモメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン 19.6 (1.70 g、45%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.10 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.02 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、4.65 (s、2 H)、2.80 - 2.71 (m、4 H)、1.87 - 1.70 (m、4 H)。

40

【0154】

実施例 20 : 6 - エチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 3 5】

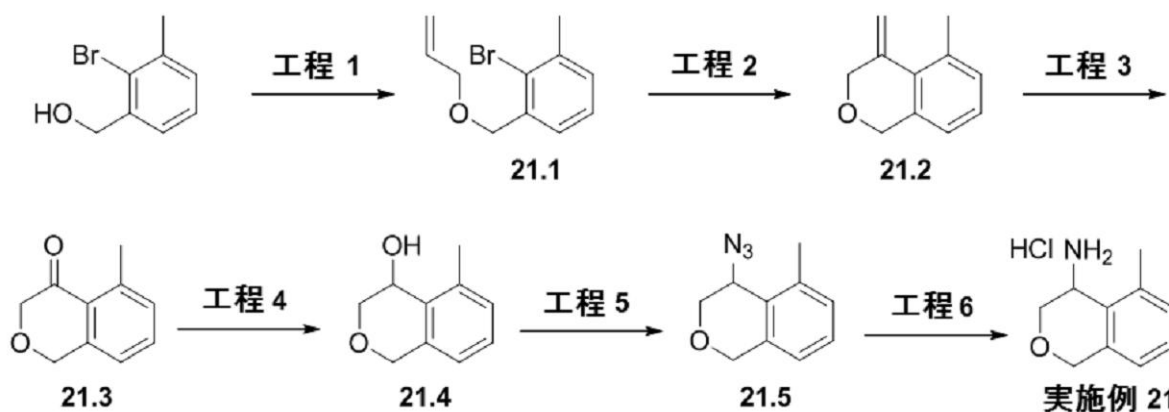


メチル 2 - アミノ - 4 - エチルベンゾエートを用いて、実施例 20 の化合物を実施例 19 に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 178 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) 8.44 (s、3 H)、7.35 (s、1 H)、7.23 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、7.09 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、4.84 (d、 $J = 11.7$ Hz、1 H)、4.70 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.32 (s、1 H)、4.16 (dd、 $J = 12.6$ 、1.8 Hz、1 H)、3.90 (dd、 $J = 12.6$ 、2.7 Hz、1 H)、2.64 - 2.57 (m、2 H)、1.24 - 1.09 (m、3 H)。

【0155】

実施例 21 : 5 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 3 6】



工程 1 . 水素化ナトリウム (771 mg、19.3 mmol、95%) を少量ずつ分割して氷浴で冷却した (2 - ブロモ - 3 - メチルフェニル) メタノール (2.6 g、12.9 mmol) の DMF (35 mL) 溶液に添加した。得られたスラリーを 15 分間攪拌し、3 - ブロモプロピ - 1 - エン (1.70 g、14.1 mmol) を添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (75 mL) の添加により過剰のヒドリドをクエンチし、混合物を Et_2O (3 × 40 mL) に分配した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% ヘキサン) により精製し、1 - ((アリルオキシ)メチル) - 2 - ブロモ - 3 - メチルベンゼン 21.1 を無色油状物 (2.30 g、49%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.36 - 7.34 (m、1 H)、7.28 - 7.18 (m、2 H)、6.08 - 5.95 (m、1 H)、5.38 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、5.25 (d、 $J = 10.5$ Hz、1 H)、4.62 (s、2 H)、4.14 (d、 $J = 5.7$ Hz、2 H)、2.44 (s、3 H)。

【0156】

工程 2 . 5 - メチル - 4 - メチレンイソクロマン 21.2 を実施例 10 に先に記載のように製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.19 - 7.15 (m、2 H)、6.96 - 6.92 (m、1 H)、5.47 (s、1 H)、5.37 (s、1 H)、4.81 (s、2 H)、4.41 (s、2 H)、2.53 (s、3 H)。

【0157】

工程 3 . 5 - メチルイソクロマン - 4 - オン 21.3 を実施例 10 に先に記載のように製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.44 (t、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.21 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.08 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、4.88 (s、2 H)、4.35 (s、2 H)、2.70 (s、3 H)。

【0158】

10

20

30

40

50

工程 4 . 5 - メチルイソクロマン - 4 - オール 2 1 . 4 を実施例 1 に先に記載のように製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.24 - 7.19 (m、1 H)、7.13 (d、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、6.88 (d、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.83 (d、 $J = 15.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.70 (d、 $J = 15.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.60 (d、 $J = 10.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.29 (d、 $J = 12.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、3.81 (dd、 $J = 12.0$ 、3.3 Hz、1 H)、2.48 (s、3 H)、2.23 (dd、 $J = 13.5$ 、7.5 Hz、1 H)。

【0159】

工程 5 . 4 - アジド - 5 - メチルイソクロマン 2 1 . 5 を実施例 1 に先に記載のように製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.26 - 7.24 (m、1 H)、7.18 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、6.94 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.91 (d、 $J = 15.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.74 (d、 $J = 15.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.28 (d、 $J = 12.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.08 (s、1 H)、3.92 (dd、 $J = 12.3$ 、2.1 Hz、1 H)、2.42 (s、3 H)。

10

【0160】

工程 6 . 実施例 2 1 の化合物を実施例 1 に先に記載のように製造した。MS (ESI) : m/z 164 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.26 (s、3 H)、7.29 (t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.15 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、6.99 (d、 $J = 7.8 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.87 (d、 $J = 15.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.72 (d、 $J = 15.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.43 (s、1 H)、4.21 (d、 $J = 12.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、3.80 (dd、 $J = 12.3$ 、1.2 Hz、1 H)、2.39 (s、3 H)。

20

【0161】

【表 3】

表 3. 適切に置換された出発物質を用いて実施例 21 に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
22		MS (ESI): m/z 168 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.44 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H).
23		MS (ESI): m/z 168 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.9, 2.1$ Hz, 1H).
24		MS (ESI): m/z 180 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 9.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).
25		MS (ESI): m/z 180 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H).
26		MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (brs, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).
27		MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.25 (m, 3H), 4.94 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).
28		MS (ESI): m/z 184 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 3H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H).
29		MS (ESI): M/Z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (brs, 3H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).
30		MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (brs, 3H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H).
32		MS (ESI): m/z 214 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H).

10

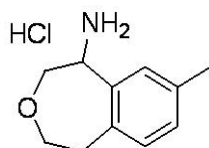
20

30

40

実施例 31 : 8 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[d]オキセピン - 1 - アミン塩酸塩

【化 37】



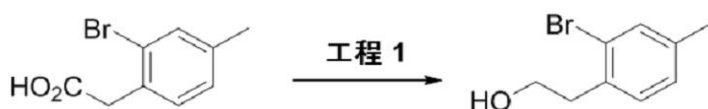
2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタノールを用いて、実施例 31 の化合物を実施例 21 に先に記載のように製造した。MS (ESI) : m/z 178 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.71 (s、1 H)、7.08 - 7.01 (m、2 H)、4.48 (d、 $J = 11.4$ Hz、1 H)、4.37 (s、1 H)、4.16 (d、 $J = 12.6$ Hz、1 H)、3.77 - 3.72 (m、2 H)、3.54 (t、 $J = 11.7$ Hz、1 H)、2.77 - 2.70 (m、1 H)、1.61 (s、3 H)。

10

【0163】

2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタノールの合成

【化 38】



20

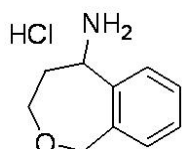
工程 1 . 2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (7.2 g、31.43 mmol) の THF (314 mL) 溶液を氷浴中で 0 に冷却し、滴下法で $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (62.86 mL、62.86 mmol、1 M THF 溶液) を添加した。滴下完了後、反応混合物を 0 で一晩撹拌した。0 での 1 M HCl (20 mL) の滴下により過剰のボランをクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、その後 EtOAc (300 mL) および水 (200 mL) に分配した。有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して 2 - (2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタノールを黄色油状物 (6.7 g、94 %) として得た。MS (ESI) m/z 214、216 [M + H]。

【0164】

実施例 33 : 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 - アミン塩酸塩

30

【化 39】



3 - プロモプロピ - 1 - エンの代わりに 4 - プロモブト - 1 - エンを用いて、実施例 33 の化合物を実施例 21 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 164 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.43 - 7.29 (m、4 H)、4.90 - 4.76 (m、3 H)、4.22 - 4.14 (m、1 H)、4.09 - 4.03 (m、1 H)、2.28 - 2.20 (m、2 H)

40

【0165】

【表 4】

表 4. 適切に置換された 2-ブロモベンジルアルコールを用いて実施例 33 に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
34		MS (ESI+): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 – 7.13 (m, 3H), 4.88 – 4.71 (m, 3H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 2H).
35		MS (ESI+): m/z 214 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.73 – 5.70 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 2H).
36		MS (ESI+): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 3H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 2H).
37		MS (ESI+): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.22–7.13 (m, 3H), 5.12 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 5H).
38		MS (ESI+): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.85 (brs, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 3H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 2H).
39		MS (ESI+): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (brs, 3H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.95 – 7.00 (m, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 4H), 2.31 – 2.20 (m, 1H).
40		MS (ESI+): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (brs, 3H), 7.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H).
41		MS (ESI+): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H).

10

20

30

40

【0166】

実施例 42 : 5, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 40】



50

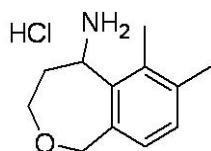
(2 - ブロモ - 3 , 4 - ジメチルフェニル)メタノール(実施例 19 に先に記載のとおりメチル 2 - アミノ - 3 , 4 - ジメチルベンゾエートから製造した)を用いて、実施例 42 の化合物を実施例 21 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 178 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 8.32 (s、3 H)、7.20 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、6.90 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、4.83 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.68 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.48 (s、1 H)、4.24 (d、 $J = 12.8$ Hz、1 H)、3.76 (d、 $J = 11.1$ Hz、1 H)、2.25 (s、6 H)。

【0167】

実施例 43 : 6 , 7 - ジメチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[*c*]オキセピン - 5 - アミン塩酸塩

10

【化 4 1】



プト - 3 - エン - 1 - オールを用いて、実施例 43 の化合物を実施例 42 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 192 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 8.44 (br s、3 H)、7.13 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、6.97 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、5.00 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、4.94 (s、1 H)、4.60 (d、 $J = 15.0$ Hz、1 H)、4.11 - 4.01 (m、1 H)、3.95 - 3.90 (m、1 H)、2.33 (s、3 H)、2.27 (s、3 H)、2.19 - 2.09 (m、2 H)。

20

【0168】

実施例 44 : 5 , 6 - ジクロロイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 4 2】



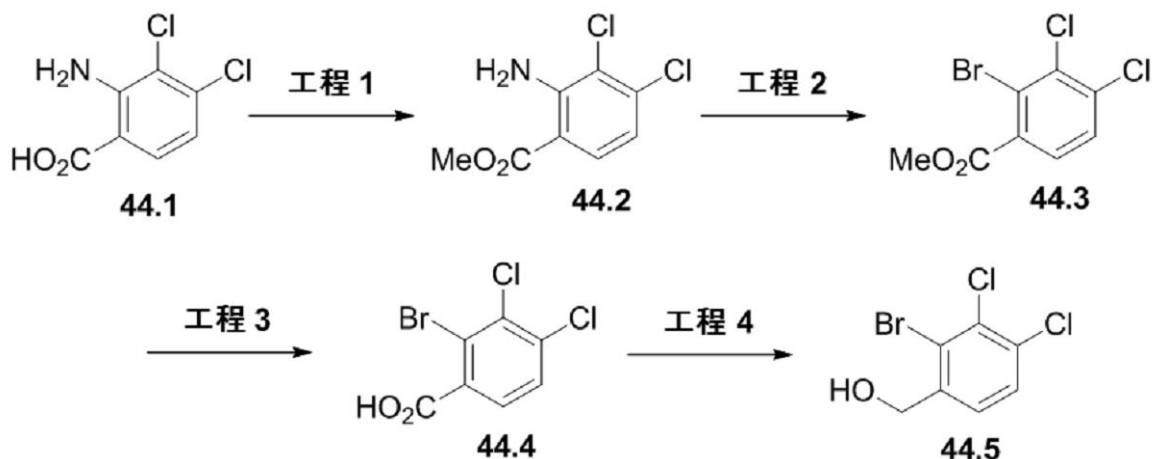
30

以下に記載のとおり製造した(2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロフェニル)メタノール 44.5 を用いて、実施例 44 の化合物を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 218 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 8.62 (s、3 H)、7.72 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、7.26 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、4.90 (d、 $J = 16.2$ Hz、1 H)、4.69 (d、 $J = 16.2$ Hz、1 H)、4.52 (s、1 H)、4.31 (d、 $J = 12.6$ Hz、1 H)、3.82 (d、 $J = 14.7$ Hz、1 H)。

【0169】

(2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロフェニル)メタノール(44.5)の合成

【化 4 3】



10

20

30

40

工程 1 . 2 - アミノ - 3 , 4 - ジクロロ安息香酸 44.1 (13.6 g、66.0 mmol、J. Med. Chem. 1991, 34, 218) を DMF (150 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (45.6 g、330 mmol) およびヨードメタン (11.2 g、79.2 mmol) で処理した。得られたスラリーを室温で 2 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% ヘキサンから 10% EtOAc / ヘキサンのグラジエント溶出) による精製により、メチル 2 - アミノ - 3 , 4 - ジクロロベンゾエート 44.2 を黄色固体 (12.5 g、86%) として得た。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.74 (d、 $J = 8.7$ Hz、1 H)、6.74 (d、 $J = 8.7$ Hz、1 H)、6.47 (br s、2 H)、3.89 (s、3 H)。

【0170】

工程 2 . メチル 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロベンゾエート 44.3 を実施例 19 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.54 (d、 $J = 9.0$ Hz、1 H)、7.49 (d、 $J = 9.0$ Hz、1 H)、3.94 (s、3 H)。

【0171】

工程 3 . 化合物 44.3 (11.1 g、39.0 mmol) を MeOH (250 mL) に溶解し、2 N NaOH 水溶液 (39.2 mL、78 mmol) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。混合物をろ過し、水 (800 mL) で希釈し、3 M HCl 水溶液の添加により pH = 2 に酸性化した。得られた懸濁液を EtOAc (4 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロ安息香酸 44.4 (9.85 g、94%) を得て、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0172】

工程 4 . 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロベンジルアルコール 44.5 を実施例 31 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.47 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、7.39 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、4.75 (s、2 H)。

【0173】

実施例 45 : 5 - クロロ - 6 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 4 4】



2 - アミノ - 3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸から実施例 45 の化合物を実施例 44 に先に記載のとおり製造した (Rewcastle, G. W., et al J. Med.

50

Chem. 1991, 34, 217)。MS(ESI): m/z 170 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 CD_3OD) 7.05(d、 $J = 0.9\text{ Hz}$ 、1 H)、5.00(d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1 H)、4.80(d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1 H)、4.33(s、1 H)、4.25(dd、 $J = 12.9$ 、 1.5 Hz 、1 H)、3.84(dd、 $J = 12.6$ 、 1.8 Hz 、1 H)、2.28(d、 $J = 1.2\text{ Hz}$ 、3 H)。

【0174】

実施例 46：6，8 - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 4 5】



10

2 - アミノ - 4，6 - ジメチル安息香酸から、実施例 46 の化合物を実施例 44 に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 178 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 CD_3OD) 7.07(s、2 H)、4.90(d、 $J = 18\text{ Hz}$ 、1 H)、4.65(d、 $J = 18\text{ Hz}$ 、1 H)、4.27(s、1 H)、4.18(dd、 $J = 12$ 、 3 Hz 、1 H)、3.90(dd、 $J = 12$ 、 3 Hz 、1 H)、2.32(s、3 H)、2.15(s、1 H)。

【0175】

実施例 47：5，8 - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 4 6】



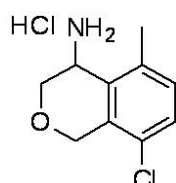
2 - アミノ - 3，6 - ジメチル安息香酸から実施例 47 の化合物を実施例 44 に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 178 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.38(s、3 H)、7.13 - 7.05(m、2 H)、4.82(d、 $J = 15\text{ Hz}$ 、1 H)、4.62(d、 $J = 15\text{ Hz}$ 、1 H)、4.39(s、1 H)、4.25(d、 $J = 12\text{ Hz}$ 、1 H)、3.74(d、 $J = 12\text{ Hz}$ 、1 H)、2.37(s、3 H)、2.09(s、3 H)。

30

【0176】

実施例 48：8 - クロロ - 5 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 4 7】



40

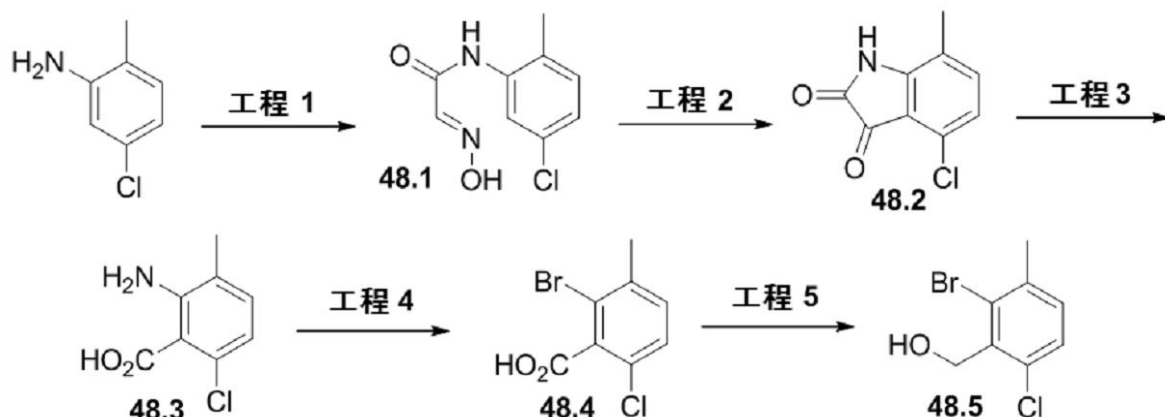
下記の通り製造した(2 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メタノール 48.5 を用いて、実施例 48 の化合物を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 198 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.46(s、3 H)、7.42(d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1 H)、7.23(d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1 H)、4.85(d、 $J = 15\text{ Hz}$ 、1 H)、4.65(d、 $J = 15\text{ Hz}$ 、1 H)、4.46(s、1 H)、4.25(d、 $J = 12\text{ Hz}$ 、1 H)、3.79(d、 $J = 12\text{ Hz}$ 、1 H)、2.41(s、3 H)。

【0177】

(2 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - メチルフェニル)メタノール(48.5)の合成

50

【化 4 8】



10

工程 1 . 5 - クロロ - 2 - メチルアニリン (15 g、105 mmol) の水 (750 mL) 溶液を濃 HCl 水溶液 (50 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (36.4 g、525 mmol)、2, 2, 2 - トリクロロエタン - 1, 1 - ジオール (25.9 g、157 mmol) および Na_2SO_4 (14.9 g、105 mmol) で処理し、2 時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、沈殿をろ過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて (E) - N - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトアミド 48.1 を褐色固体 (61.0 g) として得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0178】

工程 2 . 化合物 48.1 (51 g、239 mmol) をメタンスルホン酸 (350 mL) に溶解し、50 で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を氷水に注いだ。得られた懸濁液をフリットフィルター上で回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて 4 - クロロ - 7 - メチルインドリン - 2, 3 - ジオン 48.2 を褐色固体 (45.0 g、96%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 10.22 (br s、1 H)、7.01 (dd、 $J = 7.8$ 、0.6 Hz、1 H)、6.58 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、2.07 (s、3 H)。

【0179】

工程 3 . 化合物 48.2 (15 g、76.6 mmol) を 0.3 M NaOH 水溶液 (1.5 L) に溶解し、40% 過酸化水素 (150 mL) を滴下添加して処理した。反応物を室温で 4 時間撹拌した。残存固体をろ過により除去した。ろ液を CH_2Cl_2 (3 × 200 mL) で洗浄し、濃 HCl 水溶液で pH = 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc (3 × 350 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 2 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - メチル安息香酸 48.3 を黄色固体 (12.7 g、90%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 7.02 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、6.58 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、2.07 (s、3 H)。

30

【0180】

工程 4 . 化合物 48.3 (14.0 g、75.4 mmol) を EtOH (300 mL) および 48% 臭化水素酸 (75 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。 NaNO_2 (7.79 g、113 mmol) の水 (20 mL) 溶液を滴下法で添加し、得られた混合物を 0 で 20 分間撹拌した。臭化銅 (I) (10.8 g、75.4 mmol) を 1 回で添加し、氷浴を除去し、懸濁液を加熱して 95 で 30 分間撹拌した。室温まで冷却した後、激しく撹拌しながら飽和 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) を添加した。水相を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を水 (30 mL) に溶解し、pH = 10 まで 2 N NaOH 水溶液を添加することにより塩基性にした。水相を CH_2Cl_2 (3 × 200 mL) で洗浄し、pH = 3 まで 5 N HCl 水溶液を添加することにより酸性にし、EtOAc (4 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 2 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - メチル安息香酸 48.4 を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 7.40 - 7.49 (m、2 H)

40

50

、2.36 (s、3H)。

【0181】

工程5.(2-ブロモ-6-クロロ-3-メチルフェニル)メタノール48.5を実施例44に先に記載のとおり製造した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 7.39(d、J=8.4Hz、1H)、7.32(d、J=8.1Hz、1H)、4.75(s、2H)、2.36(s、3H)。

【0182】

実施例49：8-クロロ-6-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化49】



10

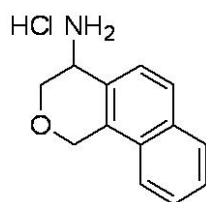
3-クロロ-5-メチルアニリンから、実施例49の化合物を実施例48に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 198 [M+H]. ¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 7.32(s、1H)、7.24(s、1H)、4.95(d、J=15Hz、1H)、4.64(d、J=15Hz、1H)、4.33(s、1H)、4.21(dd、J=12.0、3.0Hz、1H)、3.92(dd、J=12.0、3.0Hz、1H)、2.37(s、3H)。

20

【0183】

実施例50：3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[h]イソクロメン-4-アミン塩酸塩

【化50】



2-ブロモ-1-ナフタレンメタノールから、実施例50の化合物を実施例21に先に記載のとおり製造した(Shaik, F.H. et al, Beilstein J. Org. Chem. 2009, 5)。MS(ESI): m/z 200 [M+H]. ¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.71(d、J=6.6Hz、3H)、7.99-7.85(m、3H)、7.66-7.59(m、3H)、5.38(d、J=15.9Hz、1H)、5.10(d、J=15.9Hz、1H)、4.46(s、1H)、4.30(d、J=12.6Hz、1H)、4.00(dd、J=12.3、2.1Hz、1H)。

30

【0184】

実施例51：2,4,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-1H-7,10-メタノベンゾ[f]イソクロメン-1-アミン塩酸塩

【化51】



40

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン-5-アミンを用いて、実施例51の化合物を実施例48に先に記載のとおり製造した(Ehrenfreund, J.; et al, WO2004035589)。MS(ESI): m/z 216 [M+H]. ¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 7.22(dd、J=7.5、2.4Hz、1H)、6.88(d、J=7.5Hz、1H)、4.97-4.77(m、2H)、4.50(d、J=41.1Hz、1H)、4.36-4.24(m、1H)、3.91(d、J=12.9

50

H z、1 H)、3.64 (d、J = 12.0 H z、1 H)、3.40 - 3.33 (m、1 H)、2.06 - 1.97 (m、2 H)、1.85 - 1.65 (m、1 H)、1.65 - 1.62 (m、1 H)、1.19 - 1.09 (m、2 H)。

【0185】

実施例 52：1, 2, 4, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロピラノ[4, 3-f]クロメン - 1 - アミン塩酸塩

【化 5 2】



10

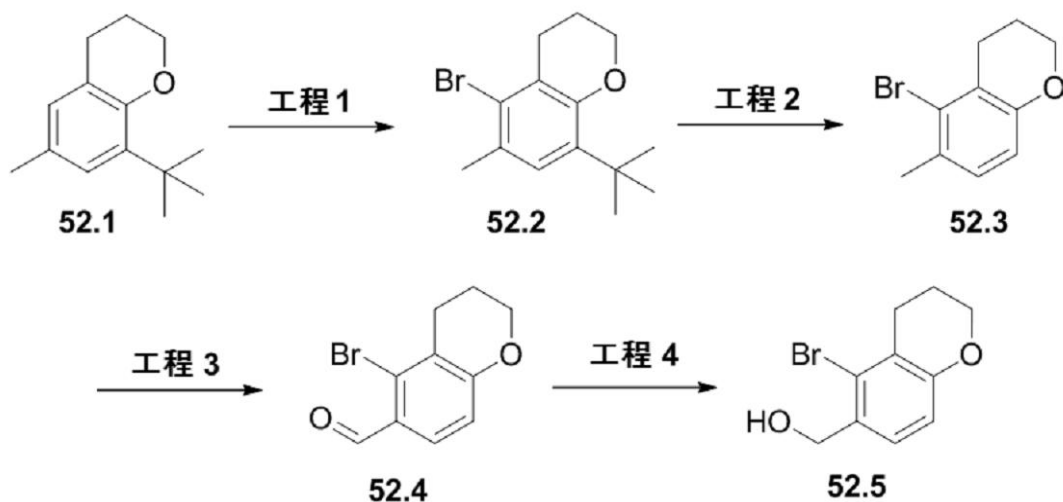
下記のとおり製造した(5 - プロモクロマン - 6 - イル)メタノール 52.5 を用いて、実施例 52 の化合物を実施例 21 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI): m/z 206 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 8.40 (s、3 H)、6.88 (d、J = 8.4 H z、1 H)、6.80 (d、J = 8.4 H z、1 H)、4.79 (d、J = 15.3 H z、1 H)、4.63 (d、J = 15.3 H z、1 H)、4.34 (s、1 H)、4.22 (d、J = 12.6 H z、1 H)、4.16 - 4.06 (m、2 H)、3.74 (d、J = 12.0 H z、1 H)、3.00 - 2.90 (m、1 H)、2.78 - 2.68 (m、1 H)、1.98 - 1.89 (m、2 H)。

20

【0186】

(5 - プロモクロマン - 6 - イル)メタノール (52.5) の合成

【化 5 3】



30

工程 1 . 8 - (tert - ブチル) - 6 - メチルクロマン 52.1 (3.5 g、17.1 mmol、Mao、C. - H.; et al, Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 488) を CH₃CN (50 mL) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (3.04 g、17.1 mmol) で処理した。混合物を 80 に加熱して 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100% ヘキサン) により精製して 5 - プロモ - 8 - (tert - ブチル) - 6 - メチルクロマン 52.2 (2.5 g、52%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.03 (s、1 H)、4.13 (t、J = 5.1 H z、2 H)、2.81 (t、J = 6.6 H z、2 H)、2.37 (s、3 H)、2.08 - 2.00 (m、2 H)、1.41 (s、9 H)。

40

【0187】

工程 2 . 室温で、AlCl₃ (3.65 g、27.4 mmol) を 52.2 (6.5 g、22.9 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に添加し、2 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl 水溶液 (30 mL) の滴下添加により注意深くクエンチした。混合物を CH₂Cl₂ (200 mL) で抽出した。有機相を塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄

50

4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、100%ヘキサン)により精製して5-ブロモ-6-メチルクロマン52.3を緑色油状物(4.50g、86%)として得た。 ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 7.04(d、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1H)、6.78(d、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1H)、4.16(t、 $J = 5.1\text{ Hz}$ 、2H)、2.83(t、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、2H)、2.42(s、3H)、2.09 - 2.03(m、2H)。

【0188】

工程3. 酸化クロム(VI)(9.89g、99.0mmol)を52.3(4.5g、19.8mmol)のAcOH(40mL)および水(20mL)溶液に添加した。反応物を環境温度で2時間攪拌し、水(40mL)で希釈し、EtOAc(200mL)で抽出した。有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液(2×30mL)および塩水(2×30mL)で洗浄し、で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5% EtOAc/ヘキサン)による精製により、5-ブロモクロマン-6-カルボアルデヒド52.4を白色固体(1g、21%)として得た。 ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 10.31(s、1H)、7.75(d、 $J = 8.7\text{ Hz}$ 、1H)、6.87(d、 $J = 8.7\text{ Hz}$ 、1H)、4.24(t、 $J = 5.1\text{ Hz}$ 、2H)、2.85(t、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、2H)、2.13 - 2.06(m、2H)。

10

【0189】

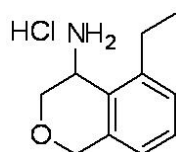
工程4. NaBH_4 (376mg、9.94mmol)を52.4(1.2g、4.97mmol)の CH_3OH (30mL)溶液に1回で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後水(30mL)およびEtOAc(300mL)に分配した。有機相を塩水(2×40mL)、で洗浄し、で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して(5-ブロモクロマン-6-イル)メタノール52.5を無色油状物(1.10g、91%)として得て、これをさらに精製することなく直接使用した。

20

【0190】

実施例53: 5-エチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化54】



30

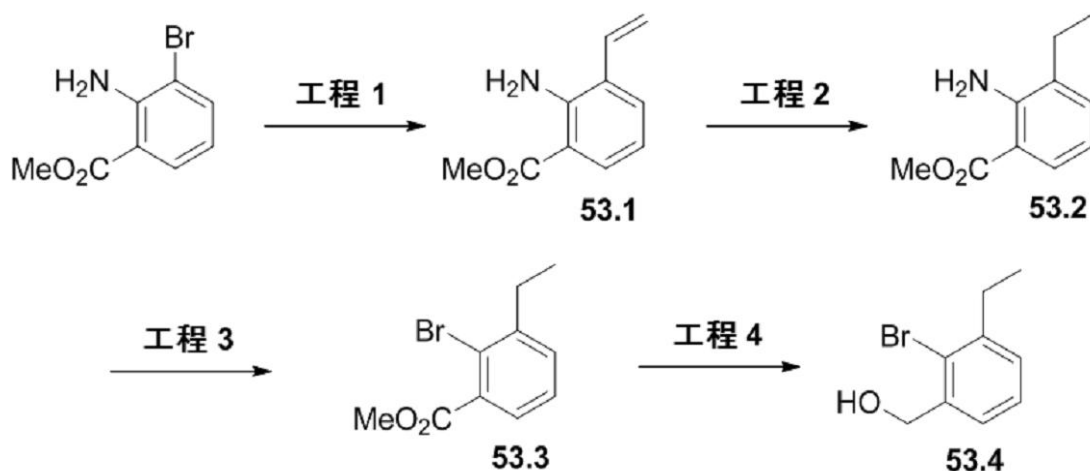
下記のとおり製造した(2-ブロモ-3-エチルフェニル)メタノール53.4を用いて、実施例53の化合物を実施例21に先に記載のとおり合成した。MS(ESI): m/z 178[M+H]。 ^1H NMR(300MHz、 CD_3OD) 7.36(t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.24(d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.00(d、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.95(d、 $J = 15.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.84(d、 $J = 15.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.52(s、1H)、4.25(dd、 $J = 12.0$ 、 3.0 Hz 、1H)、3.92(dd、 $J = 12.0$ 、 3.0 Hz 、1H)、2.85 - 2.66(m、2H)、1.27(t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、3H)。

40

【0191】

(2-ブロモ-3-エチルフェニル)メタノール(53.4)の合成

【化 5 5】



10

20

30

40

50

工程 1 . 2 - アミノ - 3 - ブロモベンゾエートおよびビニルボロン酸ピナコールエステルを用いて、メチル 2 - アミノ - 3 - ビニルベンゾエート 53.1 を実施例 7 に先に記載のとおり製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.84 (d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1 H)、7.38 (d、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、1 H)、6.79 - 6.62 (m、2 H)、5.97 (br s、2 H)、5.62 (dd、 $J = 18.0$ 、 3.0 Hz 、1 H)、5.38 (dd、 $J = 12.0$ 、 3.0 Hz 、1 H)、3.87 (s、3 H)。

【0192】

工程 2 . メチル 2 - アミノ - 3 - エチルベンゾエート 53.2 を実施例 9 に先に記載のとおり合成した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.77 (d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、1 H)、7.20 (d、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、1 H)、6.63 (t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、1 H)、5.89 (br s、2 H)、3.86 (s、1 H)、2.54 - 2.47 (m、2 H)、1.26 (t、 $J = 7.62\text{ Hz}$ 、3 H)。

【0193】

工程 3 . メチル 2 - ブロモ - 3 - エチルベンゾエート 53.3 を実施例 19 に先に記載のとおり製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.45 - 7.42 (m、1 H)、7.36 - 7.25 (m、2 H)、3.92 (s、3 H)、2.87 - 2.80 (m、2 H)、1.24 (t、 $J = 7.5\text{ Hz}$ 、3 H)。

【0194】

工程 4 . (2 - ブロモ - 3 - エチルフェニル)メタノール 53.4 を実施例 19 に先に記載のとおり製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.32 - 7.23 (m、2 H)、7.19 - 7.16 (m、1 H)、4.76 (s、2 H)、2.84 - 2.76 (m、2 H)、2.17 (br s、1 H)、1.23 (t、 $J = 15.0\text{ Hz}$ 、3 H)。

【0195】

実施例 54 : N - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 5 6】



工程 1 . イソクロマン - 4 - オン (200 mg、1.35 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解し、2 M NH_3 の MeOH 溶液 (3.4 mol、6.8 mmol)、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.38 g、1.35 mmol) および NaCNBH_3 (0.34 g、5.4 mmol) で順次処理した。反応混合物を 6 時間還流させて攪拌し、その後室温まで冷却し、さらに

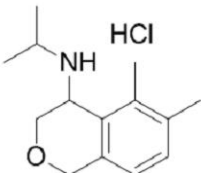
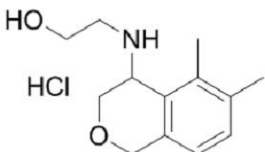
16時間撈拌した。反応混合物をEtOAc(40mL)および飽和Na₂CO₃水溶液(30mL)に分配した。水層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮してN-メチルイソクロマン-4-アミンを無色油状物(100mg、45%)として得て、これを実施例1に先に記載したように実施例54の化合物に変換した。MS(ESI): m/z 164 [M+H]。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 9.37(b r s、1H)、9.20(b r s、1H)、7.57(d、J=7.5Hz、1H)、7.45-7.32(m、2H)、7.21(d、J=7.5Hz、1H)、4.87(d、J=15.6Hz、1H)、4.73(d、J=15.6Hz、1H)、4.42(d、J=13.2Hz、1H)、4.30(b r s、1H)、3.87(dd、J₁=12.9、2.1Hz、1H)、2.56-2.50(m、3H)。

10

【0196】

【表5】

表5. 適切な出発物質を用いて実施例54に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
55		MS (ESI): m/z 220 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.23 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.26 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.38-1.09 (m, 6H).
56		MS (ESI): m/z 222 [M+H]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, J=24.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.88 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.62-4.61 (m, 2H), 4.50 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 3H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.26 (d, J=4.8 Hz, 6H).

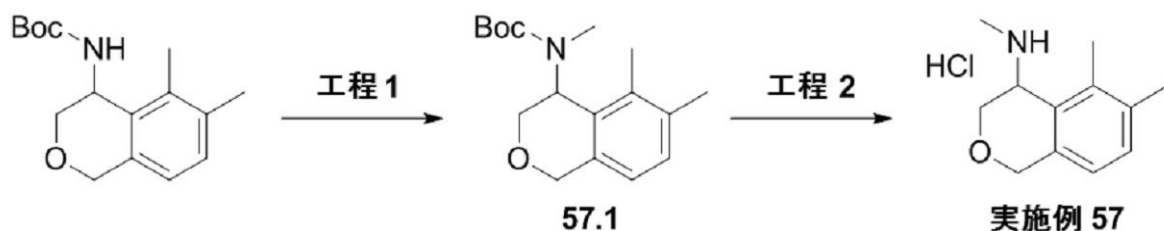
20

【0197】

実施例57. N, 5, 6-トリメチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化57】

30



工程1. tert-ブチル(5, 6-ジメチルイソクロマン-4-イル)カルバメート(400mg、1.44mmol、実施例42に記載のとおり製造した)を無水THF(4mL)に溶解し、鉱油中95%に分散した水素化ナトリウム(103mg、4.31mmol)で室温で処理した。添加完了後、反応混合物を40℃に加熱し、15分間撈拌した。ヨードメタン(817mg、5.76mmol)を添加し、40℃での加熱を一晩継続した。室温まで冷却した後、反応混合物を塩水(15mL)およびEtOAc(10mL)に分配した。水相をEtOAc(2×10mL)で洗浄した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、3% EtOAc/ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)による精製により、tert-ブチル(5, 6-ジメチルイソクロマン-4-イル)(メチル)カルバメート57.1を黄色油状物(400mg、1.37mmol)として得た。MS(ESI): m/z 292 [M+H]。

40

【0198】

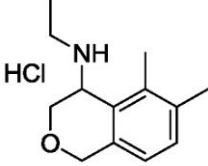
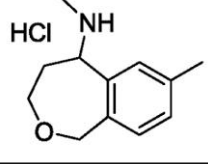
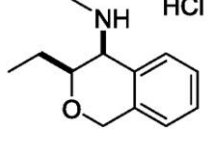
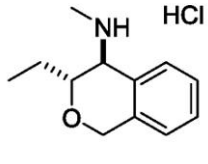
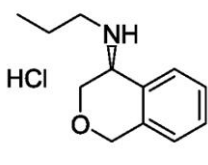
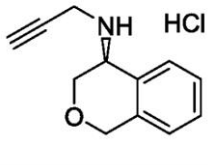
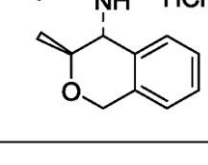
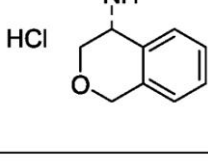
50

工程 2 . 実施例 5 7 の化合物を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) :
m / z 192 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 8.85 (br s、2 H)、7.23 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、6.92 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、4.87 (d、J = 15.3 Hz、1 H)、4.70 (d、J = 15.3 Hz、1 H)、4.47 (d、J = 9.3 Hz、2 H)、3.76 (dd、J = 13.2、1.8 Hz、1 H)、2.62 (s、3 H)、2.26 (s、6 H)。

【 0 1 9 9 】

【表 6 - 1】

表 6. B o c 保護された中間体およびアルキルハライドを用いて実施例 57 に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
58		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 9.0 Hz, 3H).
59		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.26 - 7.16 (m, 3H), 5.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 5H).
258		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
259		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
262		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.2, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 13.2, 1.8 Hz, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
263		MS (ESI): m/z 188 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.09-3.90 (m, 3H), 3.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H).
264		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
265		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.2, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 13.2, 1.8 Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

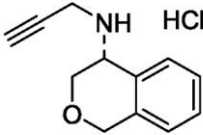
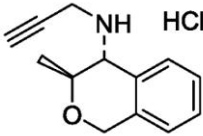
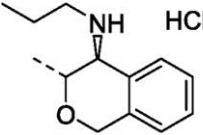
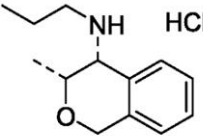
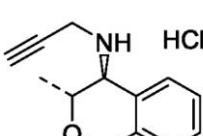
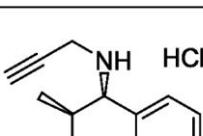
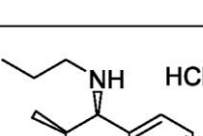
10

20

30

40

【表 6 - 2】

266		MS (ESI): m/z 188 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.08-3.90 (m, 3H), 3.32 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).
267		MS (ESI): m/z 202 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.09 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
268		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
269		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.61-1.41 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
270		MS (ESI): m/z 202 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.09 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
271		MS (ESI): m/z 202 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
272		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (brs, 1H), 9.23 (brs, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.65-2.47 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

10

20

30

40

【 0 2 0 0 】

実施例 60 . N , N - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 5 8】

工程 1 . 実施例 57 の化合物 (2 0 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) を CH_3OH (4 m L) に

50

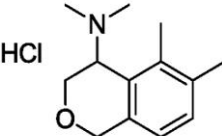
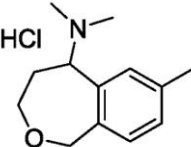
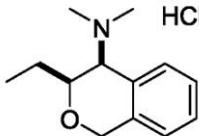
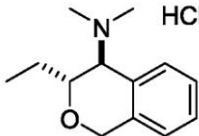
溶解した。パラホルムアルデヒド(93.6 mg、3.12 mmol)、 NaBH_3CN (196 mg、3.12 mmol)および酢酸(187 mg、3.12 mmol)を添加し、反応物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和水溶液 Na_2CO_3 (10 mL)に注ぎ、 EtOAc (4 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、100% EtOAc)による精製により、N,N'-ジメチルイソクロマン-4-アミンを白色油状物(120 mg、56%)として得た。実施例60の化合物を実施例1に先に記載のとおり、灰白色固体として製造した。MS(ESI): m/z 178 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (br s, 1H)、7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.48-7.43 (m, 1H)、7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、4.73-4.65 (m, 2H)、4.49 (s, 1H)、3.85 (dd, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H)、2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H)、2.64 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。

10

【0201】

【表7-1】

表7. 適切なアミンを用いて実施例60に記載のとおり製造した化合物

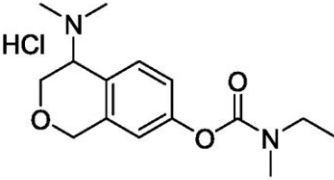
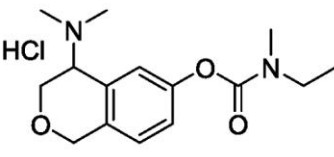
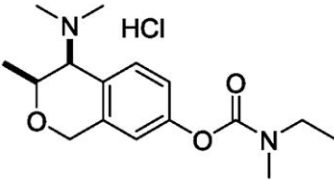
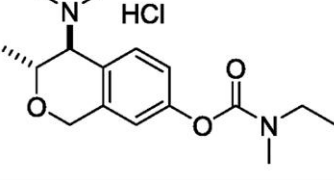
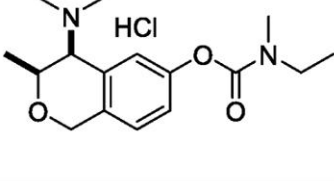
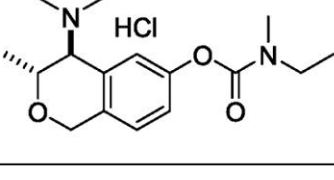
実施例	構造	特性データ
61		MS (ESI): m/z 206 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (d, J = 2.7 Hz, 6H).
62		MS (ESI): m/z 206 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).
260		MS (ESI): m/z 206 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55-7.50 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.86 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
261		MS (ESI): m/z 206 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

30

40

【表 7 - 2】

283		MS (ESI): m/z 279 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 33.9$ Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.17 (dt, $J = 22.5, 6.9$ Hz, 3H).
284		MS (ESI): m/z 279 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.82 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 36.0$ Hz, 3H), 2.82 (s, 6H), 1.20-1.06 (m, 3H).
285		MS (ESI): m/z 293 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.27 (m, 3H), 5.05 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 36.3$ Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (dt, $J = 25.1, 7.2$ Hz, 3H).
286		MS (ESI): m/z 293 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.26 (m, 3H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.58-3.36 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 36.0$ Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 6H).
287		MS (ESI): m/z 293 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.16 (m, 3H), 4.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.57-3.31 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 34.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.24 (dt, $J = 23.7, 7.2$ Hz, 3H).
288		MS (ESI): m/z 293 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.09-7.00 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 34.8$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (dt, $J = 24.6, 7.2$ Hz, 3H).

10

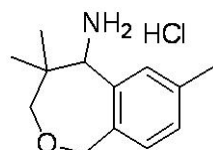
20

30

【0202】

実施例 63 . 4 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 - アミン塩酸塩

【化 59】



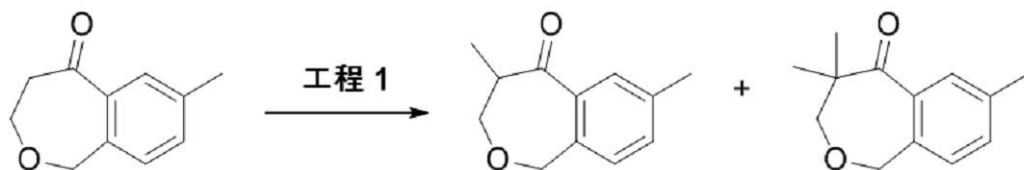
4 , 4 , 7 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 (1 H) - オン (下記のとおりに製造した) を用いて、実施例 63 の化合物を実施例 1 に先に記載のとおりに製造した。MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 - 7.16 (m, 3H), 4.93 - 4.76 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

40

50

【0203】

4, 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オンおよび4, 4, 7 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オンの合成
【化60】



工程1 . 1.2 g (6.8 mmol) の 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オン(実施例34に先に記載のとおり製造した)のDMF(100 mL)をヨードメタン(9.63 g、67.9 mmol)および炭酸セシウム(11.0 g、33.9 mmol)で処理した。反応物を50℃に加熱して2時間攪拌しEtOAc(250 mL)および水(300 mL)に分配した。有機相を塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサンのグラジエント溶出)による精製により、4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オンを無色油状物(550 mg、43%)として、および4, 4, 7 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オン(320 mg、23%)を無色油状物として得た。

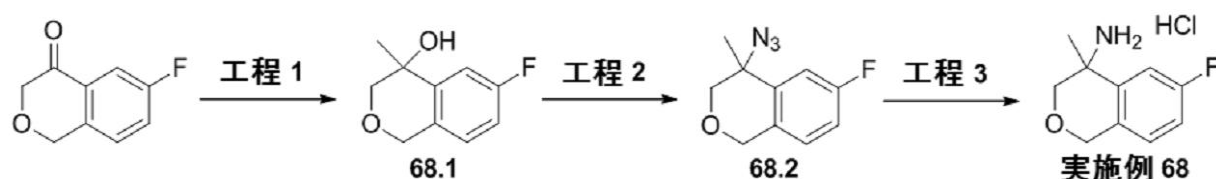
4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オン : MS(ESI) : m/z 190 [M + H]。

4, 4, 7 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5(1H) - オン : MS(ESI) : m/z 204 [M + H]。

【0204】

実施例68 . 6 - フルオロ - 4 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化61】



工程1 . 6 - フルオロイソクロマン - 4 - オン(420 mg、2.52 mmol、実施例6に記載のとおり製造した)のジエチルエーテル(40 mL)溶液を氷浴中で冷却し、臭化メチルマグネシウム(3.78 mL、3.78 mmol、1 M THF 溶液)で処理した。反応物を0℃で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(60 mL)およびEtOAc(40 mL)を反応容器に添加し、得られた二相性混合物を分液漏斗に移した。層を分離させ、水相をEtOAc(2 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して6 - フルオロ - 4 - メチルイソクロマン - 4 - オール68.1を黄色油状物(455 mg、99%)として得た。GC - MS(ESI)m/z 182 [M + H]。

【0205】

工程2 . 化合物68.1(250 mg、1.37 mmol)をトルエン(6 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。アジドトリメチルシラン(394 mg、3.42 mmol)およびBF₃ - Et₂O(1.24 g、4.11 mmol)を添加し、氷浴を除去し、反応物を30℃で2日間攪拌した。NH₄OHをゆっくり添加することにより、反応物を注意深くクエンチし、EtOAc(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサン)による精製により、4 - アジド - 6 - フルオロ - 4 - メチルイソクロマン68.2を黄色油状物(240 mg、84%)として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.38 (d, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.78 (d, 1H), 1.72 (d, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.52 (d, 1H), 1.45 (d, 1H), 1.38 (d, 1H), 1.32 (d, 1H), 1.25 (d, 1H), 1.18 (d, 1H), 1.12 (d, 1H), 1.05 (d, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.60 (s, 3H), 0.55 (s, 3H), 0.50 (s, 3H), 0.45 (s, 3H), 0.40 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

0 MHz、CDCl₃) 7.19 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.05 - 6.99 (m、2 H)、4.86 (d、J = 15.0 Hz、1 H)、4.74 (d、J = 14.7 Hz、1 H)、4.05 (d、J = 11.7 Hz、1 H)、3.78 (d、J = 12.0 Hz、1 H)、1.49 (s、3 H)。

【0206】

工程3．化合物68.2 (240 mg、1.15 mmol)をTHF (10 mL)に溶解し、氷浴中で冷却し、LiAlH₄ (87.2 mg、2.30 mmol)で1回で処理した。氷浴を除去し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。水(0.5 mL)および水性2 M NaOH (0.5 mL)を添加することにより、過剰のヒドリドを注意深くクエンチした。得られた混合物を1 M HCl水溶液(40 mL)およびCH₂Cl₂ (50 mL)に分配した。水相をCH₂Cl₂ (2 × 50 mL)で洗浄し、その後1 M NaOH水溶液(40 mL)の添加により塩基性にした。水相をCH₂Cl₂ (4 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の6-フルオロ-4-メチルイソクロマン-4-アミンを得て、これを分取HPLCにより精製し、実施例1に先に記載のとおり白色固体(67 mg、27%)としての実施例68の化合物に変換した。MS(ESI): m/z 182 [M+H]。¹H NMR(300 MHz、CD₃OD) 7.39 (dd、J = 9.9、2.4 Hz、1 H)、7.24 - 7.15 (m、2 H)、4.94 (d、J = 15.2 Hz、1 H)、4.83 (d、J = 15.3 Hz、1 H)、4.06 (d、J = 12.6 Hz、1 H)、3.82 (d、J = 12.6 Hz、1 H)、1.66 (s、3 H)。

10

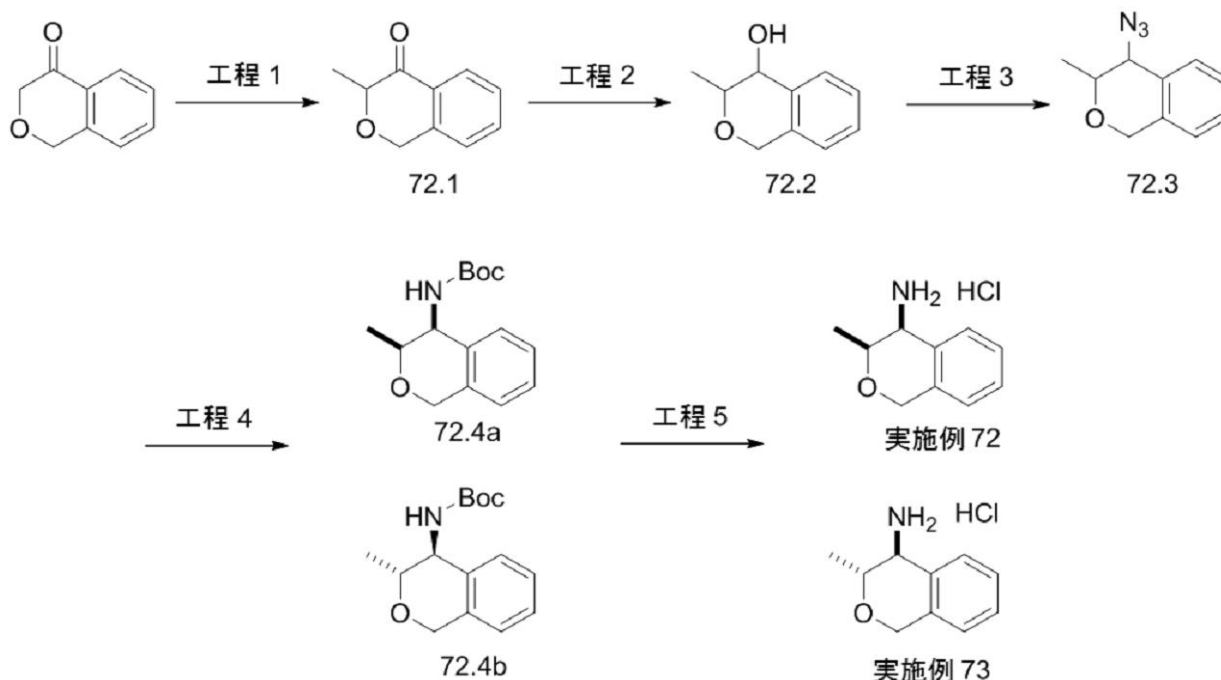
20

【0207】

実施例72．cis-3-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

実施例73．trans-3-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化62】



30

40

工程1．イソクロマン-4-オン(実施例12に先に記載のとおり製造した)およびヨードメタンを用いて、3-メチルイソクロマン-4-オン72.1を実施例69に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 163 [M+H]。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 8.05 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.59 - 7.53 (m、1 H)、7.49 - 7.39 (m、1 H)、7.21 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、5.18 (s、2 H)、4.28 (q、J = 6.6 Hz、1 H)、1.75 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

【0208】

工程2．3-メチルイソクロマン-4-オール72.2を実施例1に先に記載のとおり製造した。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 7.56 - 7.45 (m、1 H)

50

、7.34 - 7.24 (m、2 H)、7.07 - 7.01 (m、1 H)、4.89 - 4.82 (m、2 H)、4.46 - 4.40 (m、0.5 H)、4.40 - 4.25 (m、0.5 H)、4.15 - 4.13 (m、0.5 H)、3.69 - 3.64 (m、0.5 H)、1.44 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

【0209】

工程3.4 - アジド - 3 - メチルイソクロマン72.3 実施例1に先に記載のとおり製造した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.45 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.43 - 7.24 (m、2 H)、7.02 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.80 (d、J = 2.7 Hz、2 H)、4.11 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、3.80 - 3.76 (m、1 H)、1.44 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

10

【0210】

工程4.室温で、LiAlH₄ (119 mg、3.15 mmol)を化合物72.3 (200 mg、1.05 mmol)のTHF (10 mL)溶液に1回で添加し、反応物を1時間撹拌した。1 M NaOH水溶液 (5 mL)、二炭酸ジ - tert - ブチル (916 mg、4.20 mmol)およびNa₂CO₃ (333 mg、3.15 mmol)を反応容器に添加し、二相性混合物を2時間激しく撹拌した。分液漏斗に移した後、混合物を水 (20 mL)およびEtOAc (100 mL)に分配した。有機相を塩水 (40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、100% ヘキサンから5% EtOAc / ヘキサンのグラジエント溶出)による精製により、tert - ブチル ((3S, 4S) - 3 - メチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート72.4aを白色固体として (90.0 mg、32%)、tert - ブチル ((3R, 4S) - 3 - メチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート72.4bを白色固体 (70.0 mg、25%)として得た。

20

Rac - tert - ブチル ((3S, 4S) - 3 - メチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート72.4a TLC高Rf値。MS (ESI): m/z 286 [M + Na]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.45 7.42 (m、1 H)、7.28 - 7.25 (m、2 H)、7.03 - 7.00 (m、1 H)、4.95 4.81 (m、1 H)、4.82 (s、2 H)、4.64 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、3.91 - 3.84 (m、1 H)、1.46 (s、9 H)、1.34 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

Rac - tert - ブチル ((3R, 4S) - 3 - メチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート72.4b TLC低Rf値。MS (ESI): m/z 286 [M + Na]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.42 - 7.37 (m、1 H)、7.28 - 7.21 (m、2 H)、7.02 - 7.00 (m、1 H)、4.81 (s、2 H)、4.79 - 4.65 (m、2 H)、3.72 - 3.67 (m、1 H)、1.48 (s、9 H)、1.38 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

30

【0211】

工程5.実施例72および実施例73の化合物を実施例1に先に記載のとおり製造した。

実施例72. MS (ESI): m/z 164 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 7.42 - 7.33 (m、3 H)、7.18 (d、J = 6.9 Hz、1 H)、4.99 - 4.83 (m、2 H)、4.25 (s、1 H)、4.03 - 4.05 (m、1 H)、1.40 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

40

実施例73. MS (ESI): m/z 164 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) 7.46 - 7.37 (m、3 H)、7.21 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、4.97 - 4.78 (m、2 H)、4.37 - 4.20 (m、2 H)、1.33 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

【0212】

実施例74. cis - 4, 7 - ジメチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ[c]オキセピン - 5 - アミン塩酸塩

【化 6 3】



4,7-メチル-3,4-ジヒドロベンゾ[*c*]オキセピン-5(1H)-オン(実施例 6 3 に記載のとおり製造した)を用いて、実施例 7 4 の化合物を実施例 7 2 に記載のとおり製造した。MS(E SI): m/z 192 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 CD_3OD) 7.23 - 7.06(m、3H)、5.07(d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1H)、4.79(d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1H)、4.28(s、H)、4.21 - 4.15(m、1H)、3.61 - 3.54(m、1H)、2.52 - 2.44(m、1H)、2.38(s、3H)、0.93(d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、3H)。

10

【0213】

実施例 7 5 . *trans*-4,7-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*c*]オキセピン-5-アミン塩酸塩

【化 6 4】



4,7-メチル-3,4-ジヒドロベンゾ[*c*]オキセピン-5(1H)-オン(実施例 6 3 に記載のとおり製造した)を用いて、実施例 7 5 の化合物を実施例 7 2 に記載のとおり製造した。MS(E SI): m/z 192 [M+H]。 ^1H NMR(300 MHz、 CD_3OD) 7.20 - 7.17(m、2H)、7.11(s、1H)、4.82 - 4.69(m、3H)、4.10 - 4.05(m、1H)、3.88 - 3.82(m、1H)、2.50 - 2.41(m、1H)、2.40(s、3H)。0.94(d、 $J = 6.9\text{ Hz}$ 、3H)。

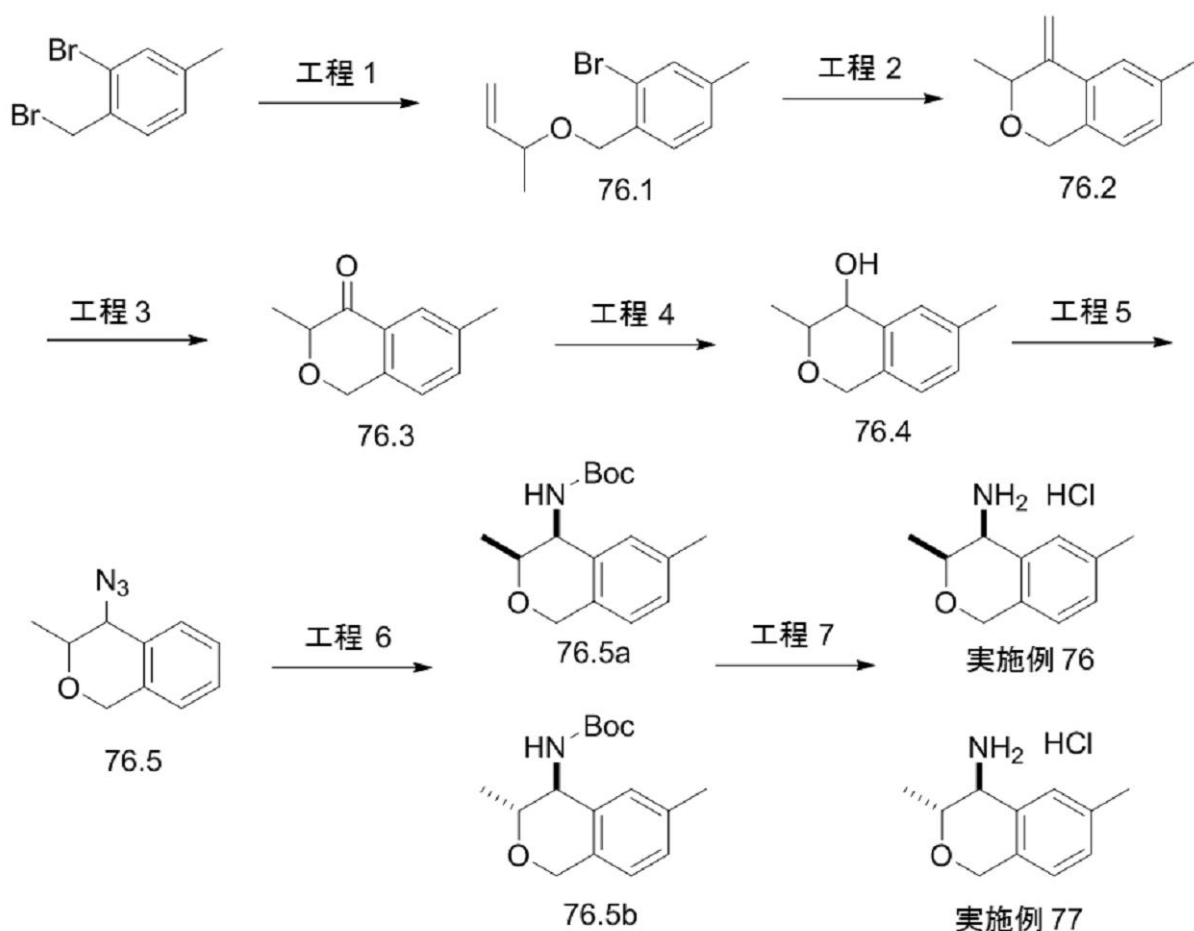
20

【0214】

実施例 7 6 . *cis*-3,6-ジメチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

実施例 7 7 . *trans*-3,6-ジメチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化 6 5】



10

20

30

40

50

工程 1 . 2 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 4 - メチルベンゼンおよびブト - 3 - エン - 2 - オールを用いて、2 - ブロモ - 1 - ((ブト - 3 - エン - 2 - イルオキシ)メチル) - 4 - メチルベンゼン 76.1 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 256 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.38 (s、1 H)、7.37 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、7.12 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、5.89 - 5.78 (m、1 H)、5.29 - 5.18 (m、2 H)、4.57 (d、 $J = 12.9$ Hz、1 H)、4.45 (d、 $J = 12.9$ Hz、1 H)、2.33 (s、3 H)、1.33 (d、 $J = 6.3$ Hz、3 H)。

【0215】

工程 2 . 3, 6 - ジメチル - 4 - メチレンイソクロマン 76.2 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 175 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.49 (s、1 H)、7.08 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、6.95 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、5.63 (d、 $J = 0.9$ Hz、1 H)、5.07 (d、 $J = 1.5$ Hz、1 H)、4.82 (d、 $J = 6.9$ Hz、2 H)、4.45 - 4.36 (m、1 H)、2.37 (s、3 H)、1.51 (d、 $J = 6.6$ Hz、3 H)。

【0216】

工程 3 . 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - オン 76.3 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 177 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.86 (s、1 H)、7.37 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.11 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、4.91 (s、2 H)、4.25 (q、 $J = 6.6$ Hz、1 H)、2.41 (s、3 H)、1.50 (d、 $J = 6.6$ Hz、3 H)。

【0217】

工程 4 . 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - オール 76.4 を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.30 - 7.24 (m

、1 H)、7.14 - 7.06 (m、1 H)、6.95 - 6.90 (m、1 H)、4.78 - 4.76 (m、2 H)、4.01 - 4.35 (m、0.75 H)、4.25 - 4.21 (m、0.25 H)、3.80 - 3.77 (m、0.25 H)、3.68 - 3.60 (m、0.75 H)、2.37 (s、3 H)、1.42 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

【0218】

工程5.4 - アジド - 3, 3 - ジメチルイソクロマン 76.5 を実施例1に先に記載のとおり製造した。

【0219】

工程6. 化合物76.5 (500 mg、2.46 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、PPh₃ (645 mg、2.46 mmol) で処理した。反応物を室温で30分間撹拌した。水(10 mL)を添加し、溶液を60 で12時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を1 M HCl 水溶液(30 mL)およびEtOAc(50 mL)に分配した。水相をEtOAc(2 × 30 mL)で洗浄した。水相をNa₂CO₃(521 mg、4.92 mmol)の添加により塩基性にし、その後二炭酸ジ - tert - ブチル(1.07 g、4.92 mmol)およびTHF(40 mL)で処理した。二相性混合物を室温で30分間激しく撹拌し、その後水(30 mL)およびEtOAc(50 mL)に分配した。水相をEtOAc(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサンから97% EtOAc / ヘキサンのグラジエント溶出)による精製により、tert - ブチル - (cis - 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 76.5a を白色固体(300 mg、44%)として、およびtert - ブチル - (trans - 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 76.5b を白色固体(170 mg、25%)として得た。

10

20

tert - ブチル - (cis - 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 76.5a TLC 高Rf値。MS(ESI): m/z 300 [M + Na]。

tert - ブチル - (trans - 3, 6 - ジメチルイソクロマン - 4 - イル)カルバメート 76.5b TLC 低Rf値。MS(ESI): m/z 300 [M + Na]。

【0220】

工程7. 実施例76および実施例77の化合物を実施例1に先に記載のとおり製造した。

30

実施例76. MS(ESI): m/z 178 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、DMSO - d₆) 8.27 (br s、3 H)、7.31 (s、1 H)、7.21 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.06 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、4.86 - 4.71 (m、2 H)、4.17 (d、J = 4.5 Hz、1 H)、3.97 - 3.91 (m、1 H)、2.31 (s、3 H)、1.31 (d、J = 6.6 Hz、3 H)。

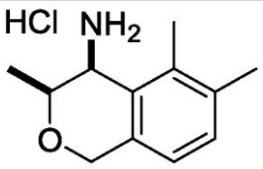
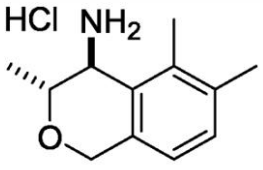
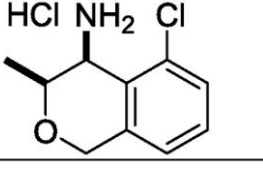
実施例77. MS(ESI): m/z 178 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、DMSO - d₆) 8.5 (br s、3 H)、7.41 (s、1 H)、7.19 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.07 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.71 (s、2 H)、4.11 (d、J = 3.6 Hz、2 H)、2.31 (s、3 H)、1.27 (d、J = 6.3 Hz、3 H)。

【0221】

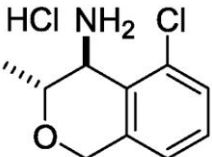
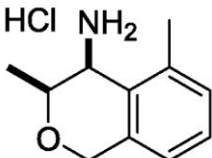
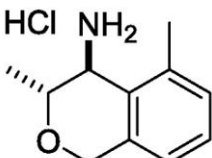
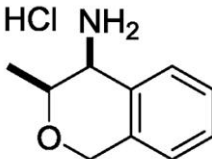
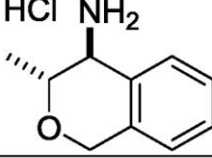
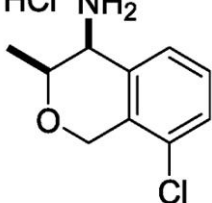
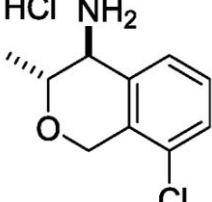
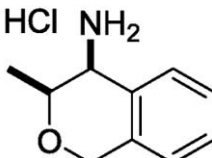
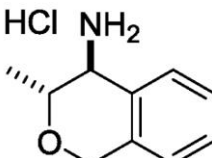
40

【表 8 - 1】

表 8. 適切に置換された出発原料を用いて実施例 76 に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
78		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (brs, 3H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
79		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (brs, 3H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.74-4.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.43-4.33 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
80		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.47-7.31 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 1H), 5.01-4.78 (m, 2 H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6 Hz, 3H).

【表 8 - 2】

実施例	構造	特性データ
81		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (brs, 3H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 3$ Hz, 6 Hz, 1H), 4.85-4.71 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6$ Hz, 3H).
82		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (brs, 3H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.92-4.76 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
83		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 9$ Hz, 3H).
84		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
85		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
86		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
87		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 4.90 - 4.73 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
88		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (brs, 3H), 7.43 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).
89		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (brs, 3H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 4.81- 4.71 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 8 - 3】

実施例	構造	特性データ
90		MS (ESI): m/z 214 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H).
91		MS (ESI): m/z 214 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 - 5.10 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H).
92		MS (ESI): m/z 232 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
93		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
94		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
95		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
96		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
97		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (brs, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 4.82 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.22 - 4.21 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
98		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (brs, 3H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 8 - 4】

実施例	構造	特性データ
194		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
196		MS (ESI): m/z 218 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 4H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
197		MS (ESI): m/z 218 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 4H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
212		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.42 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
213		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.42 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
214		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 4.88-4.78 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
215		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.35 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
216		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.43 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.45-4.27 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
217		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.42 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
219		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

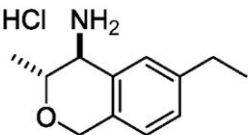
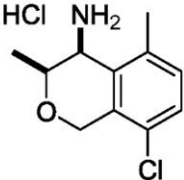
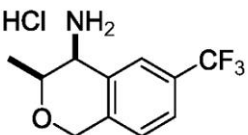
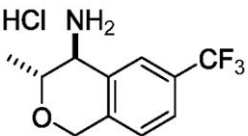
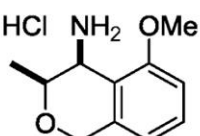
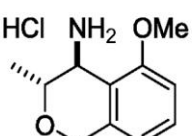
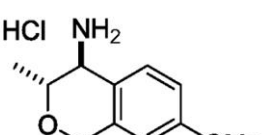
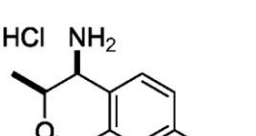
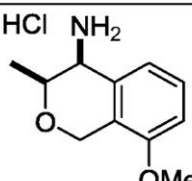
10

20

30

40

【表 8 - 5】

実施例	構造	特性データ
220		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).
225		MS (ESI): m/z 212 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
228		MS (ESI): m/z 232 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
229		MS (ESI): m/z 232 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
230		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.38 (brs, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
231		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 2H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
232		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (brs, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
233		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.90-4.85 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
234		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$, 4.2 Hz, 2H), 4.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

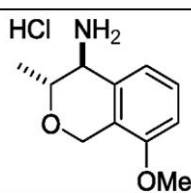
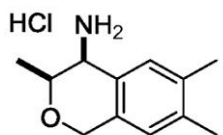
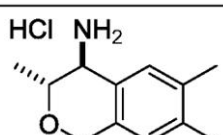
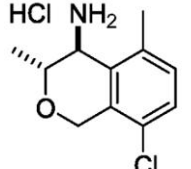
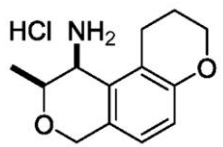
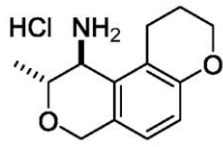
10

20

30

40

【表 8 - 6】

実施例	構造	特性データ
235		MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
237		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
238		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.81-4.67 (m, 2H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
200		MS (ESI): m/z 212 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
248		MS (ESI): m/z 220 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (br.s., 3H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
249		MS (ESI): m/z 220 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.38-4.2 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

10

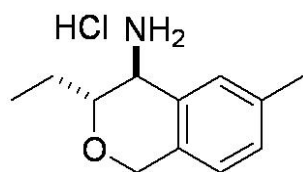
20

30

【0222】

実施例 99 . trans - 3 - エチル - 6 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 66】



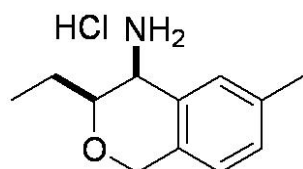
40

ペント - 1 - エン - 3 - オールを用いて、実施例 99 の化合物を実施例 76 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (br.s., 3H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.77 - 1.51 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H)。

【0223】

実施例 100 . cis - 3 - エチル - 6 - メチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 6 7】



ペント - 1 - エン - 3 - オールを用いて、実施例 100 の化合物を実施例 76 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 0.99 (t, J = 5.4 Hz, 3H)。

10

【0224】

【表 9 - 1】

表 9. 適切に置換された出発物質を用いて実施例 99 および 100 に記載のとおり製造した化合物

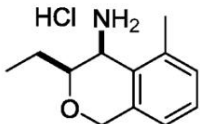
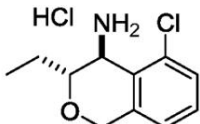
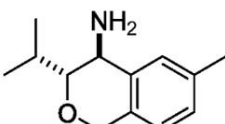
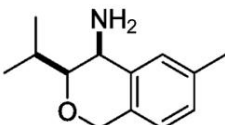
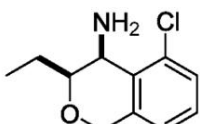
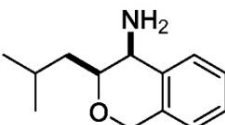
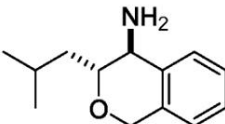
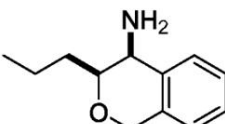
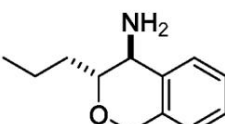
実施例	構造	特性データ
198		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
199		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43-7.32 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
201		MS (ESI): m/z 196 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27-7.13 (m, 3H), 4.99 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
202		MS (ESI): m/z 196 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30-7.11 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 1.76-1.45 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
207		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例	構造	特性データ
208		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.81-1.59 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
209		MS (ESI): m/z 212 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.48 (brs, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
210		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1), 4.79 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
211		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
218		MS (ESI): m/z 212 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.55 (brs, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
223		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.30 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.26 (brs, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
224		MS (ESI): m/z 206 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.29 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.30-4.13 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H).
250		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (brs, 3H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
251		MS (ESI): m/z 192 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (brs, 3H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

実施例 101.3, 3-ジメチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

2-メチルブト-3-エン-2-オールを用いて、実施例 101 の化合物を実施例 76 に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 178 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

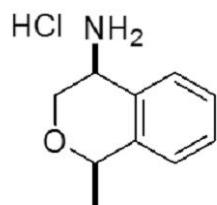
【0226】

実施例 104. cis-1-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

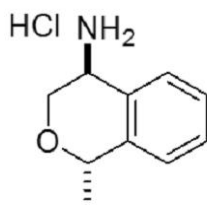
実施例 105. trans-1-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩

【化68】

10



実施例 104



実施例 105

1-(1-(アリルオキシ)エチル)-2-ブロモベンゼン(1-(2-ブロモフェニル)エタノールを用いて実施例 21 に先に記載のとおり製造した)を用いて、実施例 104 およ

20

び実施例 105 の化合物を実施例 76 に先に記載のとおり製造した。
実施例 104. cis-1-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩 MS(ESI): m/z 164 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (br s, 3H), 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 2.7, 1H), 4.17 (dd, J = 2.7 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

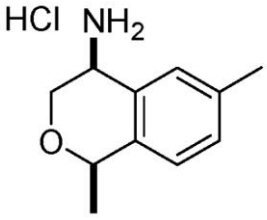
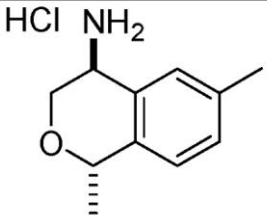
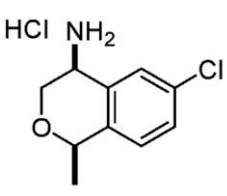
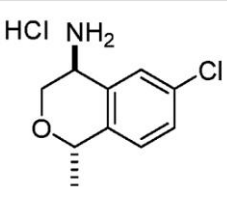
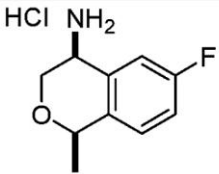
実施例 105. trans-(1S, 4S)-1-メチルイソクロマン-4-アミン塩酸塩。MS(ESI): m/z 164 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (br s, 3H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 4.78 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.21 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 2.1 Hz, 12.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

30

【0227】

【表 10 - 1】

表 10. 適切に置換された出発物質を用いて実施例 104 および 105 に記載のとおり製造した化合物

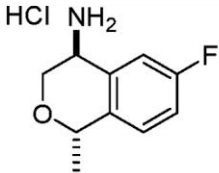
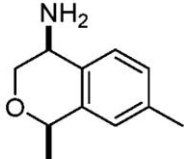
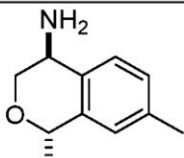
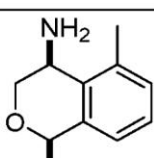
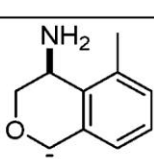
実施例	構造	特性データ
106		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (brs, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
107		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (brs, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 (dd, $J = 1.8$ Hz, 12.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
203		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (brs, 3H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.39 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
204		MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (brs, 3H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
205		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.26-7.13 (m, 3H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.2, 2.1$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

10

20

30

【表 10 - 2】

実施例	構造	特性データ
206		MS (ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
221		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 13.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 13.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
222		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 12.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
226		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 13.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 13.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
227		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

10

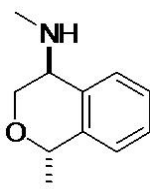
20

【0228】

30

実施例 236 . *trans* - N , 1 - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 69】



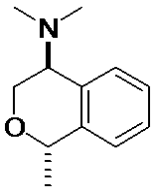
実施例 236 の化合物を実施例 57 に先に記載のとおり合成した。MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.86 (dd, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

40

【0229】

実施例 239 . *cis* - N , N , 1 - トリメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 7 0】



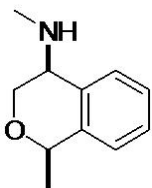
実施例 239 の化合物を実施例 60 に先に記載のとおり合成した。MS (ESI) : m/z 192 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.59 - 7.47 (m, 2 H)、7.44 - 7.37 (m, 2 H)、4.90 - 4.84 (m, 1 H)、4.64 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H)、4.40 (s, 1 H)、3.97 (dd, $J = 14.1$ 、2.4 Hz, 1 H)、2.95 (s, 3 H)、2.90 (s, 3 H)、1.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)。

10

【0230】

実施例 240 . *cis* - N , 1 - ジメチルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 7 1】



実施例 240 の化合物を実施例 57 に先に記載のとおり合成した。MS (ESI) : m/z 178 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.51 - 7.41 (m, 2 H)、7.38 - 7.33 (m, 1 H)、7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、5.18 - 5.11 (m, 1 H)、4.23 - 4.11 (m, 3 H)、2.74 (s, 3 H)、1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

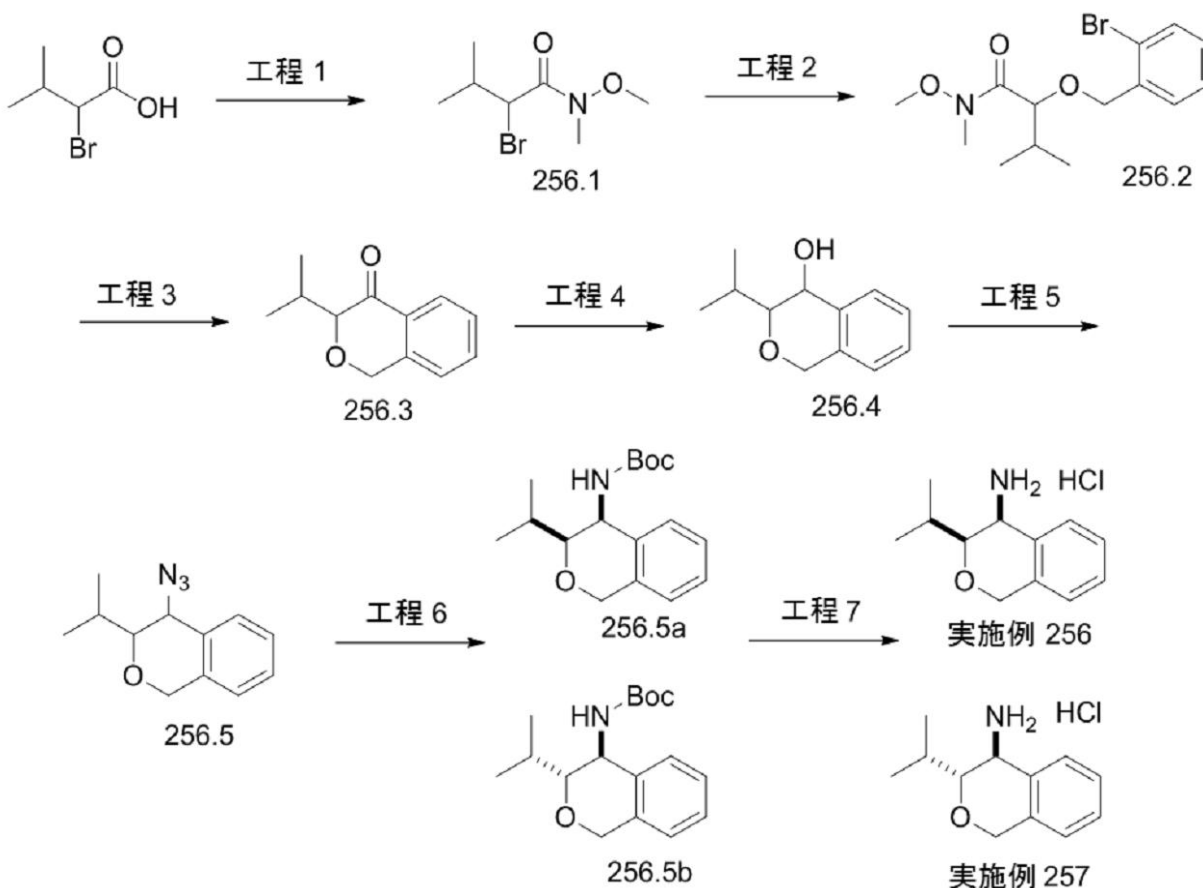
20

【0231】

実施例 256 . *cis* - 3 - イソプロピルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

実施例 257 . *trans* - 3 - イソプロピルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化 7 2】



10

20

工程 1 . 2 - ブロモ - 3 - メチルブタン酸 (5 g、27.6 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液を氷浴中で冷却し、1,1-カルボニルジイミダゾール (4.68 g、28.9 mmol)。氷浴を除去し、反応混合物を環境温度で 15 分間撹拌した。N, O - ジメチルヒドロキシルアミン (1.76 g、28.9 mmol) を反応混合物に添加し環境温度での撹拌を 2 時間維持した。水 (100 mL) を反応容器に添加し、得られた二相性混合物を分液漏斗に移した。有機相を 10% クエン酸水溶液 (2 x 100 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (2 x 100 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 2 - ブロモ - N - メトキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド 256.1 を黄色油状物 (2.80 g、粗製物) として得た。GC - MS : m/z 223、225 [M + H]。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)

30

4.51 (d、 $J = 9.3 \text{ Hz}$ 、1H)、3.78 (s、3H)、3.24 (s、3H)、2.36 - 2.28 (m、1H)、1.16 (d、 $J = 6.9 \text{ Hz}$ 、3H)、0.98 (d、 $J = 6.9 \text{ Hz}$ 、3H)。

【0232】

工程 2 . (2 - ブロモフェニル)メタノール (3.47 g、18.6 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を氷浴中で冷却し、水素化ナトリウム (743 mg、18.6 mmol、鉱油中 95%) で処理した。得られたスラリーを 30 分間撹拌し、その後化合物 256.1 (2.8 g、12.4 mmol) と処理した。反応物を環境温度で 1 時間撹拌し、その後 H_2O (100 mL) および EtOAc (100 mL) に分配した。水相を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液 (2 x 100 mL) で洗浄し無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% ヘキサングラジエントから 10% EtOAc / ヘキサン (90%)) により精製して 2 - ((2 - ブロモベンジル)オキシ) - N - メトキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド 256.2 を無色油状物 (4.05 g、12.2 mmol) として得た。MS (ESI) : m/z 330 [M + H]、

40

50

【0233】

工程3．化合物256.2(4.5g、13.6mmol)のTHF(100mL)溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却し、tert-ブチルリチウム(33.9mL、1.7Mペンタン溶液)で処理した。反応液をドライアイス/アセトン浴中で10分間撹拌した。過剰の塩基を飽和NH₄Cl水溶液の滴下添加によりクエンチした。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(100mL)およびEtOAc(100mL)に分配した。水相をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100%ヘキサン)により精製して3-イソプロピルイソクロマン-4-オン256.3を黄色油状物(600mg、3.15mmol)として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 8.03(d、J=7.8Hz、1H)、7.57-7.52(m、1H)、7.40(t、J=7.5Hz、1H)、7.21(d、J=7.8Hz、1H)、4.95(d、J=15.0Hz、1H)、4.86(d、J=15.0Hz、1H)、3.97-3.94(m、1H)、2.60-2.53(m、1H)、1.15(d、J=7.5Hz、3H)、0.98(d、J=7.5Hz、3H)。

10

【0234】

工程4．3-イソプロピルイソクロマン-4-オール256.4を実施例1に先に記載のとおり製造した。GC-MS：m/z 192[M+H]。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.54-7.52(m、0.4H)、7.43-7.30(m、0.6H)、7.31-7.23(m、2H)、7.04-6.99(m、1H)、4.90-4.49(m、3H)、3.33(dd、J=7.5、4.5Hz、0.4H)、3.08(dd、J=9.6、1.2Hz、0.6H)、2.13-2.07(m、1H)、1.94(d、J=10.5Hz、0.6H)、1.81(d、J=9.0Hz、0.4H)、1.22-1.02(m、6H)。

20

【0235】

工程5．4-アジド-3,イソプロピルイソクロマン256.5を実施例1に先に記載のとおり製造した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.46-7.43(m、1H)、7.34-7.27(m、2H)、7.06-7.03(m、1H)、4.83-4.72(m、2H)、4.33(d、J=7.5Hz、1H)、3.50-3.46(m、1H)、2.11-2.04(m、1H)、1.08-1.02(m、6H)。

30

【0236】

工程6．化合物256.5aおよび256.5bを実施例73に先に記載のとおり製造した。

tert-ブチル-(cis-3-イソプロピルイソクロマン-4-イル)カルバメート256.5a TLC高Rf値。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.49-7.46(m、1H)、7.25-7.22(m、2H)、7.00-6.97(m、1H)、5.02-4.72(m、4H)、3.17(dd、J=9.6、1.8Hz、1H)、1.91-1.83(m、1H)、1.42(s、9H)、1.08(d、J=6.6Hz、3H)、0.99(d、J=6.6Hz、3H)。

tert-ブチル-(trans-3-イソプロピルイソクロマン-4-イル)カルバメート256.5b TLC低Rf値。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.39-7.36(m、1H)、7.24-7.20(m、2H)、6.99-6.96(m、1H)、4.86-4.69(m、4H)、3.32(dd、J=6.9、5.1Hz、1H)、1.94-1.92(m、1H)、1.50(s、9H)、1.05(d、J=6.9Hz、6H)。

40

【0237】

工程7．実施例256および実施例257の化合物を実施例1に先に記載のとおり製造した。

実施例256．MS(ESI)：m/z 292[M+H]。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 7.49-7.36(m、3H)、7.23(d、J=7.8Hz、1H)、5.07(d、J=15.6Hz、1H)、4.94(d、J=15.6Hz、1H)、4.53(s、1H)、3.40(dd、J=10.2、1.2Hz、1H)、1.92-1.85(m、1

50

H)、1.20(d、J = 6.3 Hz、3 H)、1.09(d、J = 6.6 Hz、3 H)。

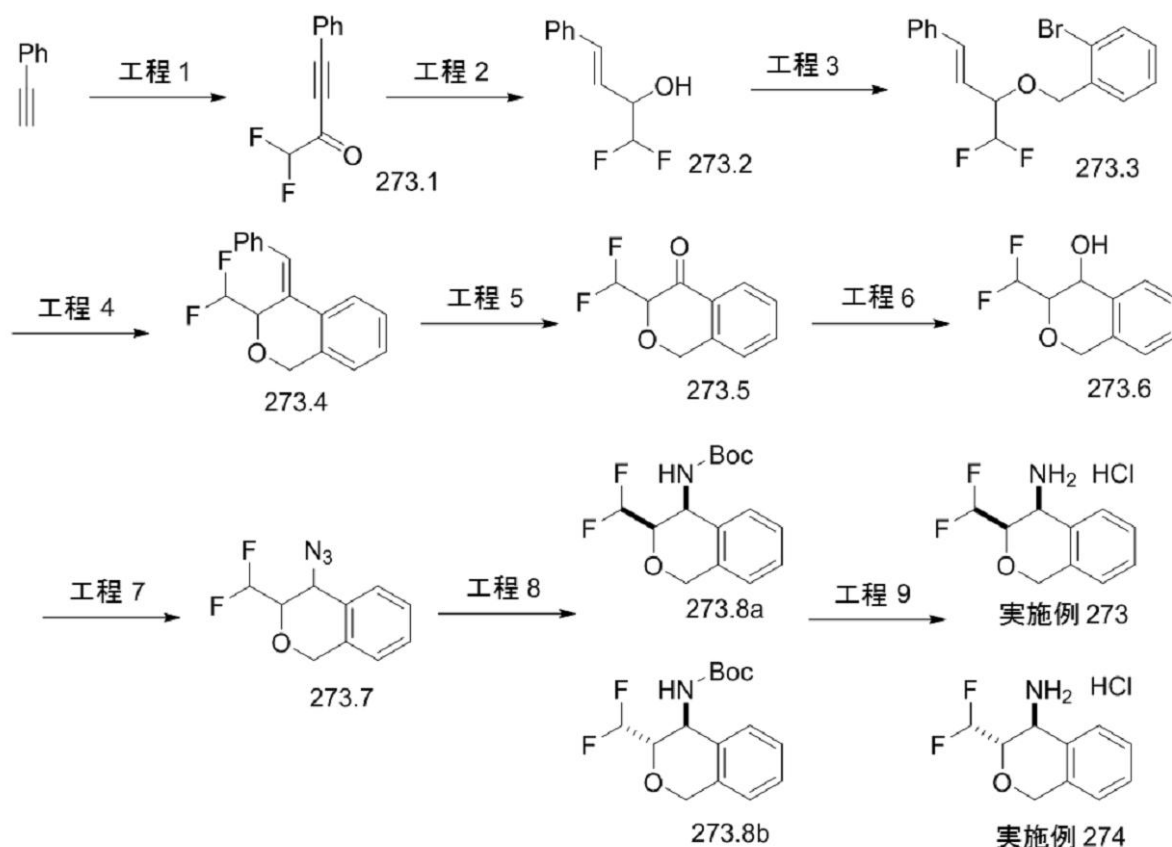
実施例 257 . MS(ESI): m/z 292 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、CD₃OD) 7.49 - 7.38(m、3 H)、7.23(d、J = 7.2 Hz、1 H)、4.88(s、2 H)、4.47(d、J = 2.1 Hz、1 H)、3.66(dd、J = 9.9、2.1 Hz、1 H)、1.87 - 1.80(m、1 H)、1.14(d、J = 6.6 Hz、3 H)、0.98(d、J = 6.6 Hz、3 H)。

【0238】

実施例 273 . cis - 3 - イソプロピルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

実施例 274 . trans - 3 - イソプロピルイソクロマン - 4 - アミン塩酸塩

【化73】



工程 1 . N₂ 雰囲気下、フェニルアセチレン(4 g、39.1 mmol)の無水THF(50 mL)溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。ブチルリチウム(18.7 mL、46.9 mmol)を滴下法で添加し、反応物を -78℃ で30分間撹拌した。メチル 2,2-ジフルオロアセテート(5.16 g、46.9 mmol)のTHF(5 mL)溶液を添加し、三フッ化ホウ素エーテル錯体(5.91 mL、46.9 mmol)を添加した。冷浴を除去し、反応物を環境温度で12時間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)を反応容器に添加し、反応混合物をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(2 x 80 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、100% ヘキサン)による精製により、1,1-ジフルオロ-4-フェニルブト-3-イン-2-オン273.1を黄色油状物(5.50 g、30.5 mmol)として得た。GC-MS: m/z 180 [M + H]。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 7.67(d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.57 - 7.52(m、1 H)、7.46 - 7.41(m、2 H)、5.88(t、J = 54.0 Hz、1 H)。

【0239】

工程 2 . 化合物 273.1(5.5 g、30.5 mmol)をTHF(100 mL)に溶解し氷浴中で冷却した。LiAlH₄(1.73 g、45.7 mmol)を分割してゆっくりと添加

し、反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。過剰のヒドリドを H_2O (1.8 mL)、15 % $NaOH$ (1.8 mL) の滴下添加によりクエンチした。室温で 0.5 時間撹拌後、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮して (E) - 1, 1 - ジフルオロ - 4 - フェニルブト - 3 - エン - 2 - オール 273.2 を無色油状物 (5.30 g、28.7 mmol) として得た。GC - MS : m/z 184 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)

7.44 - 7.27 (m、5 H)、6.82 (d、 $J = 15.9$ Hz、1 H)、6.25 - 6.18 (dd、 $J = 15.9$ 、6.3 Hz、1 H)、5.72 (td、 $J = 56.1$ 、4.2 Hz、1 H)、4.53 - 4.43 (m、1 H)、2.25 (d、 $J = 5.1$ Hz、1 H)。

【0240】

工程 3 . 化合物 273.3 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.58 - 7.50 (m、2 H)、7.49 - 7.43 (m、1 H)、7.39 - 7.25 (m、4 H)、7.21 - 7.15 (m、2 H)、6.81 (d、 $J = 15.9$ Hz、1 H)、6.18 (dd、 $J = 16.2$ 、7.5 Hz、1 H)、5.84 - 5.64 (m、1 H)、4.79 - 4.63 (m、2 H)、4.23 - 4.19 (m、1 H)。

【0241】

工程 4 . 化合物 273.4 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.66 - 7.62 (m、1 H)、7.44 - 7.38 (m、3 H)、7.35 - 7.29 (m、3 H)、7.25 - 7.16 (m、1 H)、7.08 - 7.05 (m、1 H)、6.06 - 5.67 (td、 $J = 54.9$ 、5.4 Hz、1 H)、5.20 - 5.11 (m、1 H)、5.01 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.83 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)。

【0242】

工程 5 . 化合物 273.5 を実施例 10 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 8.06 (d、 $J = 6.9$ Hz、1 H)、7.65 - 7.59 (m、1 H)、7.48 - 7.43 (m、1 H)、7.29 - 7.24 (m、1 H)、6.37 (td、 $J = 53.4$ 、1.8 Hz、1 H)、5.14 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、5.02 (d、 $J = 15.3$ Hz、1 H)、4.51 - 4.41 (m、1 H)。

【0243】

工程 6 . 化合物 273.6 を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.58 (d、 $J = 7.2$ Hz、0.5 H)、7.43 (d、 $J = 6.9$ Hz、0.5 H)、7.35 - 7.30 (m、2 H)、7.09 - 7.02 (m、1 H)、6.24 - 5.86 (m、1 H)、4.98 - 4.65 (m、3 H)、3.81 - 3.74 (m、1 H)、2.34 (d、 $J = 6.6$ Hz、0.5 H)、2.12 (d、 $J = 9.9$ Hz、0.5 H)。

【0244】

工程 7 . 化合物 273.7 を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.51 - 7.48 (m、0.5 H)、7.43 - 7.32 (m、2.5 H)、7.15 - 7.06 (m、1 H)、6.22 - 5.82 (m、1 H)、5.04 (d、 $J = 15.3$ Hz、0.5 H)、4.91 - 4.86 (m、1.5 H)、4.62 (d、 $J = 7.8$ Hz、0.5 H)、4.34 (s、0.5 H)、3.96 - 3.88 (m、1 H)。

【0245】

工程 8 . 化合物 273.8 a および 273.8 b を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。

tert - ブチル - (cis - 3 - (ジフルオロメチル)イソクロマン - 4 - イル)カルバメート 273.8 a TLC 高 Rf 値。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.44 - 7.41 (m、1 H)、7.34 - 7.22 (m、2 H)、7.05 - 7.00 (m、1 H)、6.11 - 5.73 (m、1 H)、4.99 - 4.95 (m、2 H)、4.88 - 4.81 (m、2 H)、3.91 - 3.85 (m、1 H)、1.44 (s、9 H)。

tert - ブチル - (trans - 3 - (ジフルオロメチル)イソクロマン - 4 - イル)カルバメート 273.8 b TLC 低 Rf 値。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.42 - 7.40 (m、1 H)、7.32 - 7.26 (m、2 H)、7.04 - 7.01 (m、1 H)

10

20

30

40

50

、6.16 - 5.78 (m、1 H)、5.02 - 4.95 (m、1 H)、4.90 - 4.89 (m、2 H)、4.85 - 4.80 (m、1 H)、3.84 - 3.80 (m、1 H)、1.44 (s、9 H)。

【0246】

工程7. 実施例273および実施例274の化合物を実施例1に先に記載のとおり製造した。

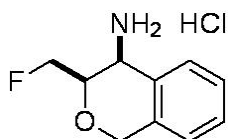
実施例273. MS(ESI): m/z 200 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.51 - 7.45 (m、2 H)、7.42 - 7.38 (m、1 H)、7.25 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、6.19 (td、 $J = 54.0$ 、3.9 Hz、1 H)、5.15 (d、 $J = 15.6$ Hz、1 H)、5.02 (d、 $J = 15.6$ Hz、1 H)、4.67 (s、1 H)、4.34 - 4.24 (m、1 H)。

10

実施例274. MS(ESI): m/z 200 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.54 - 7.40 (m、3 H)、7.25 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、6.13 (td、 $J = 54.3$ 、5.1 Hz、1 H)、5.00 (s、2 H)、4.64 (d、 $J = 2.4$ Hz、1 H)、4.37 - 4.27 (m、1 H)。

【0247】

実施例275. cis-3-(フルオロメチル)イソクロマン-4-アミン塩酸塩
【化74】

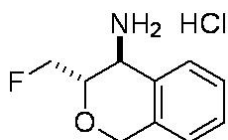


20

エチル 2-フルオロアセテートを用いて、実施例275の化合物を実施例273に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.41 (s、3 H)、7.52 - 7.50 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.44 - 7.31 (m、2 H)、7.21 - 7.19 (d、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、5.0 - 4.85 (m、2.5 H)、4.83 - 4.68 (m、1 H)、4.62 - 4.56 (m、0.5 H)、4.45 (s、1 H)、4.21 - 4.15 (d、 $J = 17.1$ Hz、1 H)。

【0248】

実施例276. cis-3-(フルオロメチル)イソクロマン-4-アミン塩酸塩
【化75】



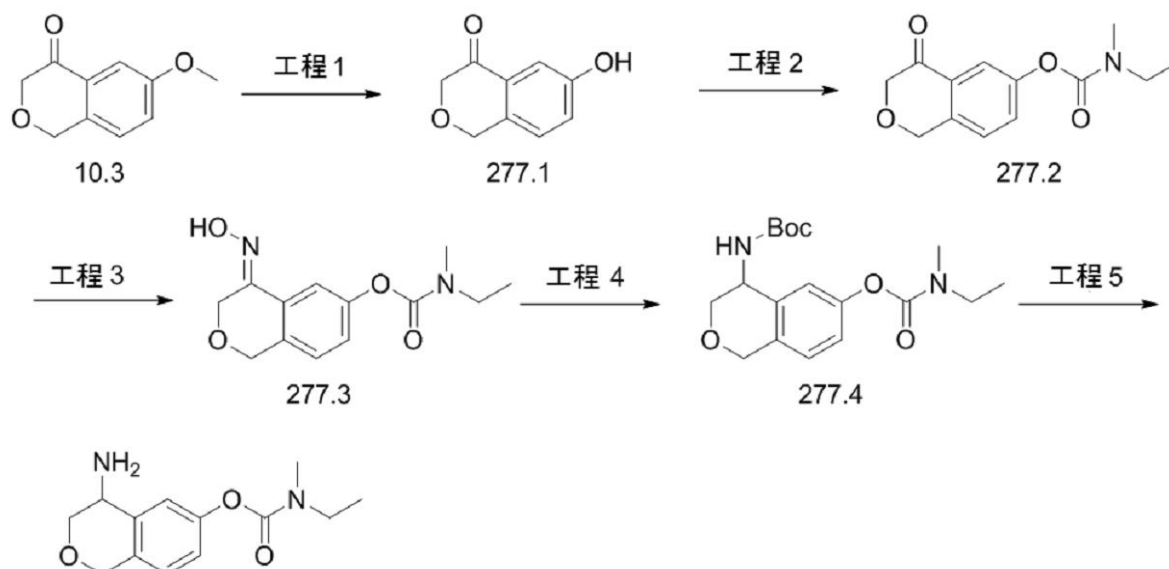
エチル 2-フルオロアセテートを用いて、実施例276の化合物を実施例274に先に記載のとおり製造した。MS(ESI): m/z 182 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.8 (s、3 H)、7.68 - 7.66 (m、1 H)、7.38 - 7.34 (m、2 H)、7.21 - 7.20 (m、1 H)、4.91 - 4.61 (m、4 H)、4.44 (s、1 H)、4.29 - 4.17 (m、1 H)。

40

【0249】

実施例277. 4-アミノイソクロマン-6-イル エチル(メチル)カルバメート塩酸塩

【化 7 6】



実施例 277

工程 1 . N_2 雰囲気下、6 - メトキシイソクロマン - 4 - オン 10.3 (1 g、5.61 mmol) を無水 DMF (3 mL) に溶解し、ナトリウムエタンチオラート (841 mg、8.41 mmol) で処理した。反応混合物を 140 °C およびに加熱し、その温度で 15 分間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を H_2O (15 mL) および EtOAc (10 mL) に分配した。水相を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。水相を 1 N HCl 水溶液で pH = 2 まで酸性化し、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 6 - ヒドロキシイソクロマン - 4 - オン 277.1 を褐色油状物 (696 mg、4.24 mmol) として得て、これをさらに精製することなく使用した。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.45 (d、 $I = 2.1$ Hz、1 H)、7.15 - 7.07 (m、2 H)、4.84 (s、2 H)、4.35 (s、2 H)。

【0250】

工程 2 . 化合物 277.1 (696.5 mg、4.23 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液をエチル(メチル)カルバミン酸クロライド (1.02 g、8.46 mmol) および K_2CO_3 (876 mg、6.34 mmol) で処理した。反応混合物を 55 °C に加熱し、その温度で 5 時間加熱した。減圧下で濃縮後、残渣を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、10% EtOAc / ヘキサンから 75% EtOAc / ヘキサングラジエント溶出) による精製により、4 - オキシイソクロマン - 6 - イル エチル(メチル)カルバメート 277.2 を黄色油状物 (230 mg、0.922 mmol) として得た。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.76 (s、1 H)、7.37 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、7.23 (d、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、4.89 (s、2 H)、4.36 (s、2 H)、3.50 - 3.40 (m、2 H)、3.04 (d、 $J = 24.3$ Hz、3 H)、1.28 - 1.11 (m、3 H)。

【0251】

工程 3 . 化合物 277.2 (230 mg、922 μ mol) を MeOH (3 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (319 mg、4.60 mmol) およびピリジン (2 mL) で処理した。反応混合物を 65 °C に加熱し、その温度で 30 分間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を H_2O (10 mL) で希釈した。1 N HCl 水溶液で pH を 5 ~ 6 に調整し、混合物を EtOAc (15 mL) に分配した。水相を EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の 4 - (ヒドロキシイミノ)イソクロマン - 6 - イル エチル

(メチル)カルバメート 277.3 を無色油状物 (228 mg、862 μmol) として得て、これをさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.67 (s、1H)、7.10 (s、2H)、4.78 (s、2H)、4.67 (s、2H)、3.51 - 3.38 (m、2H)、3.03 (d、 $J = 22.5\text{ Hz}$ 、3H)、1.29 - 1.22 (m、3H)。

【0252】

工程4．化合物 277.3 (228 mg、862 μmol) の MeOH (5 mL) 溶液を含むフラスコに H_2 を流した。Raney Ni (0.5 mL) を添加し、 H_2 風船下、反応混合物を環境温度で3時間撹拌した。(Boc) $_2$ O (375 mg、1.72 mmol) を添加し、混合物を環境温度で5時間撹拌した。ニッケル触媒をセライトパッドによるろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% EtOAc / ヘキサンから20% EtOAc グラジエント溶出) による精製により、4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) イソクロマン - 6 - イル エチル (メチル) カルバメート 277.4 を無色油状物 (132 mg、376 μmol) として得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 7.16 (s、1H)、7.04 - 6.95 (m、2H)、5.08 (d、 $J = 8.7\text{ Hz}$ 、1H)、4.81 - 4.65 (m、3H)、4.02 (dd、 $J = 14.7$ 、2.7 Hz、1H)、3.85 (dd、 $J = 14.7$ 、3.0 Hz、1H)、3.45 - 3.39 (m、2H)、3.02 (d、 $J = 21.9\text{ Hz}$ 、3H)、1.46 (s、9H)、1.26 - 1.14 (m、3H)。

10

【0253】

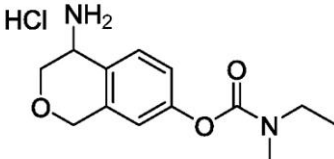
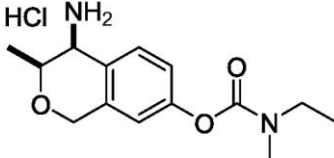
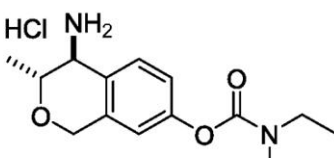
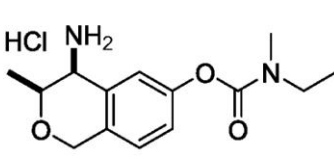
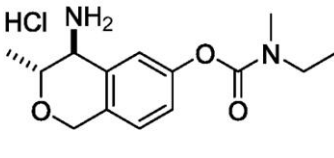
工程5．実施例 277 の化合物を実施例 1 に先に記載のとおり製造した。MS (ESI) : m/z 251 [M + H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) 7.24 - 7.12 (m、3H)、4.98 (d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1H)、4.75 (d、 $J = 15.3\text{ Hz}$ 、1H)、4.33 (s、1H)、4.19 (d、 $J = 12.9\text{ Hz}$ 、1H)、3.94 (dd、 $J = 12.9$ 、2.1 Hz、1H)、3.53 - 3.35 (m、2H)、3.05 (d、 $J = 31.8\text{ Hz}$ 、3H)、1.19 (dt、 $J = 24.0$ 、7.2 Hz、3H)。

20

【0254】

【表 1 1】

表11. 適切に置換された出発物質を用いて実施例277に記載のとおり製造した化合物

実施例	構造	特性データ
278		MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (brs, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
279		MS (ESI): m/z 265 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (brs, 3H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 36.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12 (dt, $J = 24.5, 7.2$ Hz, 3H).
280		MS (ESI): m/z 265 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (brs, 3H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 36.0$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.13 (dt, $J = 24.4, 6.9$ Hz, 3H).
281		MS (ESI): m/z 265 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.16 (m, 3H), 4.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.57-3.31 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 34.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.24 (dt, $J = 23.7, 7.2$ Hz, 3H).
282		MS (ESI): m/z 265 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.09-7.00 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 34.8$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (dt, $J = 24.6, 7.2$ Hz, 3H).

10

20

30

【0255】

ラセミ化合物のキラル分離のための一般的方法。

特定のカラムおよび共溶媒系を用いた分取 $\text{Thar SFC} - 80$ 系上の SFC (超臨界 CO_2 流体クロマトグラフィー) を用いて、ラセミアミンまたは N-Boc 保護アミン中間体についてキラル分離を実施した。 CO_2 総流量は背圧 100 パールで 60 ~ 80 g / 分であった。さらなる実施例化合物は特定のカラムおよび溶媒系を用いて順相分取 HPLC により分離した。

40

【0256】

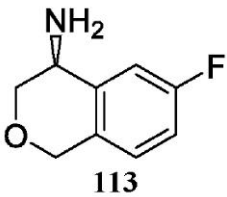
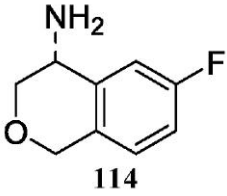
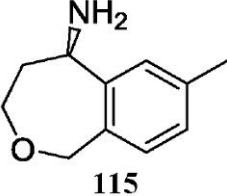
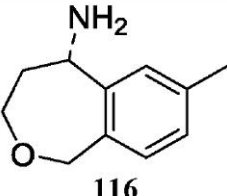


より高速で移動するエナンチオマー (FME) はより早く溶出するエナンチオマーであり、より低速で移動するエナンチオマー (SME) はより遅く溶出するエナンチオマーである。分離したエナンチオマーの単離後、 Boc 保護基を除去し (必要ならば)、実施例 1 に先に記載のとおり HCl 塩を形成させた。表 12 の化合物は全て、先に記載されたラセミ体のキラル分離により製造された単一のエナンチオマーである。例えば、実施例 111 および 112 は実施例 12 のそれぞれのエナンチオマーである。各実施例は単一のエナンチオマーであるが、絶対立体配置は最終的に証明されていない。

【0257】

【表 1 2 - 1】

実施例	分離条件	分析データ
 111	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 65:35 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS(ESI): m/z 150 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36-7.49 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H)
 112	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 65:35 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS(ESI): m/z 150 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36-7.49 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H)

【表 1 2 - 2】

実施例	分離条件	分析データ
 113	SFC AD 20×250mm, 5μm 75:25 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS(ESI): <i>m/z</i> 168 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28-7.18 (m, 3H), 4.94 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.5 Hz, 1H).
 114	SFC AD 20×250mm, 5μm 75:25 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS(ESI): <i>m/z</i> 168 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28-7.18 (m, 3H), 4.94 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.5 Hz, 1H).
 115	SFC AD 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 177 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H), 4.82 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 2H).
 116	SFC AD 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 177 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 3H), 4.82 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H).
 117	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 60:30 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 183 [M-16]. ¹ H-NMR of freebase (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.00-3.97 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H).
 118	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 60:40 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 183 [M-16]. ¹ H-NMR of freebase (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.00-3.97 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H).

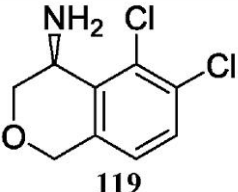
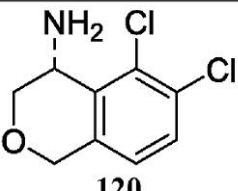
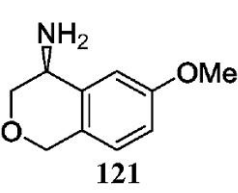
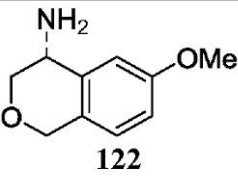
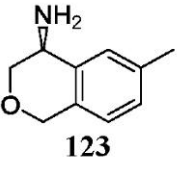
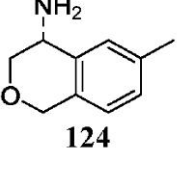
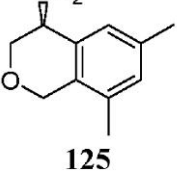
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

実施例	分離条件	分析データ
 119	SFC AD 20×250mm, 5 μ m 60:30 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): m/z 218 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 13.0, 1.8 Hz, 1H).
 120	SFC AD 20×250mm, 5 μ m 60:40 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): m/z 218 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 13.0, 1.9 Hz, 1H).
 121	SFC AD 20×250mm, 5 μ m 75:25 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 180 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 12.8, 1.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
 122	SFC AD 20×250mm, 5 μ m 75:25 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 180 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 4.85 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
 123	SFC AY 20×250mm, 5 μ m 90:10 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).
 124	SFC AY 20×250mm, 5 μ m 90:10 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).
 125	HPLC AS-H 20×250, 10 μ m 95:5 ヘキササン/EtOH (0.1%DEA) FME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

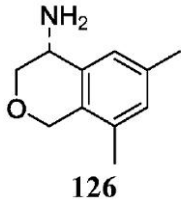
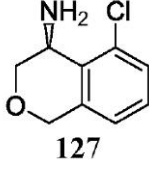
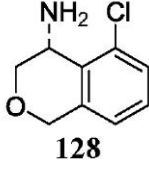
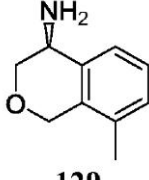
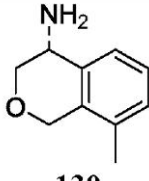
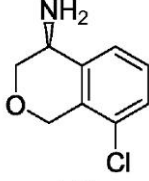
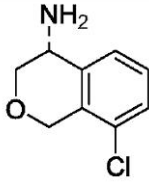
10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

実施例	分離条件	分析データ
 126	HPLC AS-H 20×250, 10μm 95:5 Hexanes/EtOH (0.1%DEA) SME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.11 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.23 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
 127	SFC AD 20×250mm, 5μm 70:30 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) SME	MS (ESI): m/z 184.0 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.42 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1 H), 5.00-4.78 (m, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 4.33 (dd, J = 12.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1 H).
 128	SFC AD 20×250mm, 5μm 70:30 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) FME	MS (ESI): m/z 184.0 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.42 (m, 2 H), 7.18-7.20 (m, 1 H), 4.99-4.78 (m, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 4.34-4.31 (m, 1 H), 3.93 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 1 H).
 129	SFC AY 20×250mm, 5μm 50:50 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) FME	MS (ESI): m/z 164.1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (br s, 3 H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.28 (s, 1 H), 4.22 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H).
 130	SFC AY 20×250mm, 5μm 50:50 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) SME	MS (ESI): m/z 164.1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (br s, 3 H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.28 (s, 1 H), 4.20 (dd, J = 12.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H).
 131	SFC OJ 20×250mm, 5μm 70:30 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) FME	MS (ESI): m/z 184 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (br s, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.61 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H).
 132	SFC OJ 20×250mm, 5μm 70:30 CO_2/MeOH (0.5% NH_3) SME	MS (ESI): m/z 184 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (br s, 3H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.61 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H).

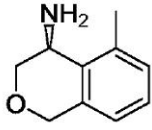
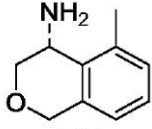
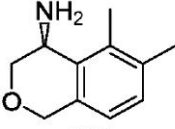
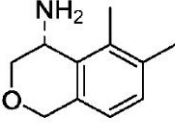
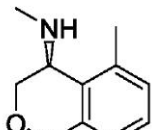
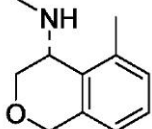
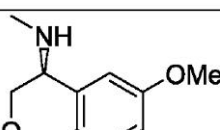
10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

実施例	分離条件	分析データ
 133	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (br s, 3H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.68 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).
 134	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (br s, 3H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87-4.68 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
 135	SFC AD 20×250mm, 5μm 55:45 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 12.5, 1.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
 136	SFC AD 20×250mm, 5μm 55:45 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 12.5, 1.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
 137	SFC AY 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /EtOH (0.1% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 13.1, 1.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
 138	SFC AY 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /EtOH (0.1% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 13.1, 1.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
 139	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) FME	MS (ESI) m/z 194 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 4.76 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.3, 0.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 13.3, 1.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).


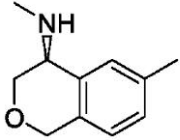
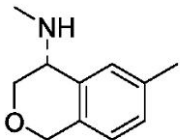
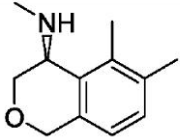
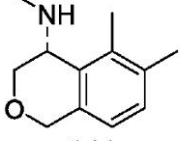
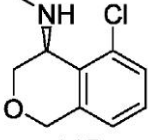
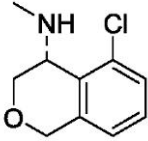
10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

実施例	分離条件	分析データ
 140	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) SME	MS (ESI): m/z 194 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.2, 1.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 13.2, 1.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).
 141	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) FME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
 142	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) SME	MS (ESI): m/z 178 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
 143	SFC AY-H 4.6×250mm, 5μm 80:20 CO_2 /EtOH (1% NH_3) FME	MS (ESI): m/z 192 [M + H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.53~4.43 (m, 2H), 3.91~3.82 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).
 144	SFC AY-H 4.6×250mm, 5μm 80:20 CO_2 /EtOH (1% NH_3) SME	MS (ESI): m/z 192 [M + H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 15.2, 1.9 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 12.9, 0.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).
 145	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 80:20 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) FME	MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 13.1, 1.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
 146	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 80:20 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) SME	MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).

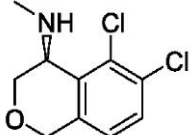
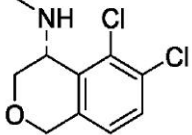
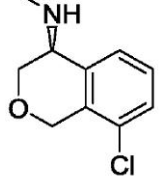
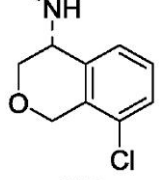
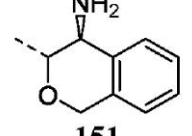
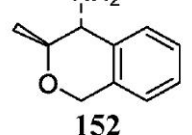
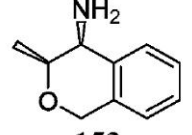
10

20

30

40

【表 12 - 7】

実施例	分離条件	分析データ
 147	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) FME	MS (ESI): m/z 232 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).
 148	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% DEA) SME	MS (ESI): m/z 232 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).
 149	SFC AY 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /EtOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 13.2, 1.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).
 150	SFC AY-H 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /EtOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 198 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 (dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 13.2, 1.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).
 151	SFC OD 4.6×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (m, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.2, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
 152	SFC OD 4.6×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
 153	SFC IC 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) FME	MS (ESI): m/z 164 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45-7.34 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

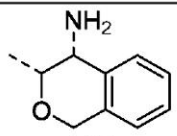
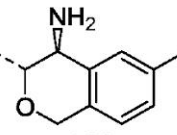
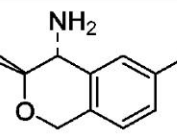
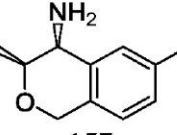
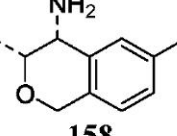
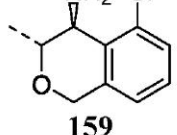
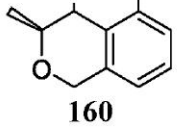
10

20

30

40

【表 1 2 - 8】

実施例	分離条件	分析データ
 154	SFC IC 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.5% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 164 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47-7.34 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> =15.6 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
 155	SFC AD 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 2H), 4.27 (qd, <i>J</i> =6.7, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
 156	SFC AD 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (qd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
 157	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキササン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =15.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> =6.6, 1.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).
 158	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキササン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =15.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> =6.6, 1.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).
 159	SFC IC 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 198 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).
 160	SFC IC 20×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 198 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.53-4.39 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).

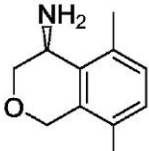
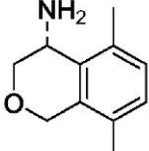
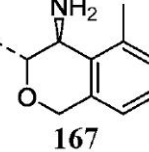
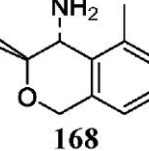
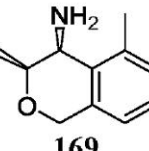
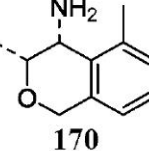
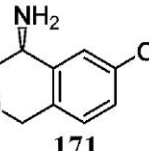
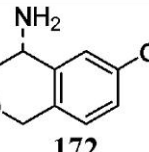
10

20

30

40

【表 12 - 9】

実施例	分離条件	分析データ
 165	SFC AY 30×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (bs, 3 H), 7.10 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 20 Hz, 2 H), 4.80 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1 H), 4.61 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 4.27 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H).
 166	SFC AY 30×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (bs, 3 H), 7.09 (m, 2 H), 4.81 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1 H), 4.61 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1 H), 4.39 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.72 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H).
 167	SFC IC 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
 168	SFC IC 4.6×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
 169	HPLC AY-H 20×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
 170	HPLC AY-H 20×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
 171	SFC OD 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 194 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.25 (tt, <i>J</i> = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
 172	SFC OD 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 194 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.13 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).

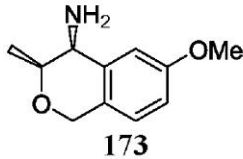
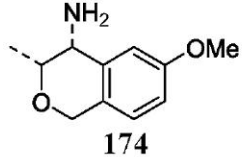
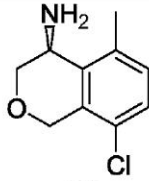
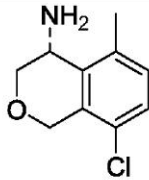
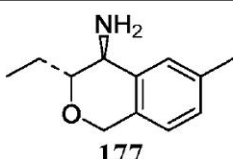
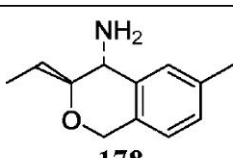

10

20

30

40

【表 12 - 10】

実施例	分離条件	分析データ
 173	SFC AD 4.6×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 194 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
 174	SFC AD 4.6×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 194 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.12 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
 175	SFC IC 30×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 198 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 2.48-2.47 (m, 3H).
 176	SFC IC 30×250mm, 5μm 80:20 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 198 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 12.4, 1.2 Hz, 1H), 2.47-2.46 (m, 3H).
 177	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 175 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.10-1.06 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
 178	SFC AD-H 20×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 175 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.10-1.06 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
 179	HPLC AY-H 50×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 192 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

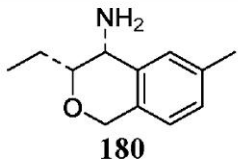
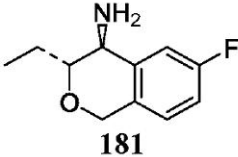
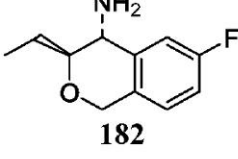
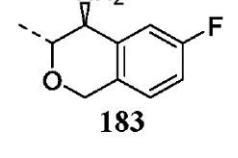
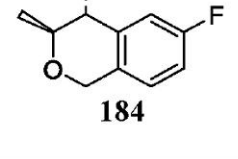
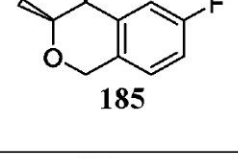
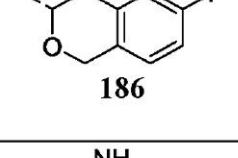
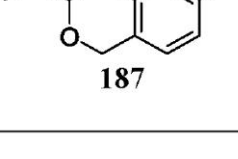
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 1】

実施例	分離条件	分析データ
 180	HPLC AY-H 50×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 192 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27–7.25 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.75–3.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.76–1.66 (m, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 181	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 196 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30–7.20 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 1.70–1.56 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 182	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 196 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27–7.18 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 1.70–1.54 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 183	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 182 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26–7.20 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.27–4.22 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
 184	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 196 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26–7.19 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.28–4.22 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).
 185	SFC IC 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 182 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27–7.17 (m, 3 H), 4.96 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H), 4.85 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H), 4.32 (s, 1 H), 4.07–4.02 (m, 1 H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H).
 186	SFC IC 20×250mm, 5μm 85:15 CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 182 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.27–7.17 (m, 3 H), 4.96 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1 H), 4.85 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H), 4.32 (s, 1 H), 4.07–4.02 (m, 1 H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H).
 187	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 196 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26–7.18 (m, 3H), 5.03 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.86–4.83 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 1.79–1.65 (m, 2H), 1.16–1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

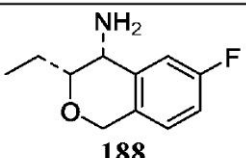
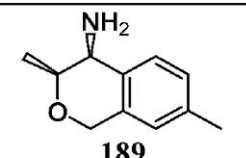
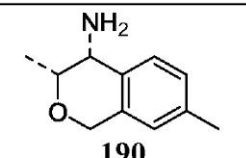
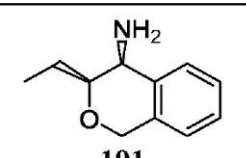
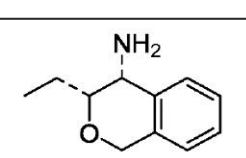
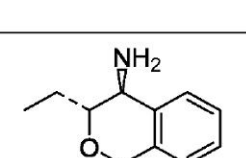
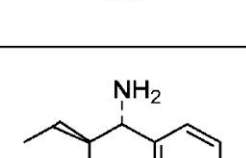
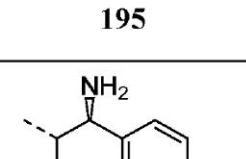
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 2】

実施例	分離条件	分析データ
 188	SFC IC 30×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (0.1% NH ₄ OH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 196 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.26-7.18 (m, 3H), 5.03 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.86-4.83 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.16-1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
 189	SFC AY-H 4.7×100mm, 5μm EtOH (1% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.95-4.82 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
 190	SFC AY-H 4.7×100mm, 5μm EtOH (1% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.95-4.82 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
 191	HPLC AY 20×250mm, 10μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 192	HPLC AY 20×250mm, 10μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M+H]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 193	SFC OD-H 20×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (1% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48-7.36 (m, 3H), 7.21-7.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.09-1.07 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
 195	SFC OD-H 20×250mm, 5μm 90:10 CO ₂ /MeOH (1% NH ₃) SME	MS (ESI): <i>m/z</i> 161 [M-16]. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.21-7.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.11-1.07 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
 252	SFC OZ 20×250mm, 5μm 75:25 CO ₂ /EtOH (1% NH ₃) FME	MS (ESI): <i>m/z</i> 178 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

【表 12 - 13】

実施例	分離条件	分析データ
 253	SFC OZ 20×250mm, 5μm 75:25 CO ₂ /EtOH (1% NH ₃) SME	MS (ESI): m/z 178 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ d 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (d, J = 2.4 Hz, 3H).
 254	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) FME	MS (ESI): m/z 178 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.22-7.21 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.8 Hz, 3H).
 255	HPLC AY-H 4.6×250mm, 5μm 90:10 ヘキサン/EtOH (0.1% Et ₂ NH) SME	MS (ESI): m/z 178 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 7.22-7.21 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.8 Hz, 3H).

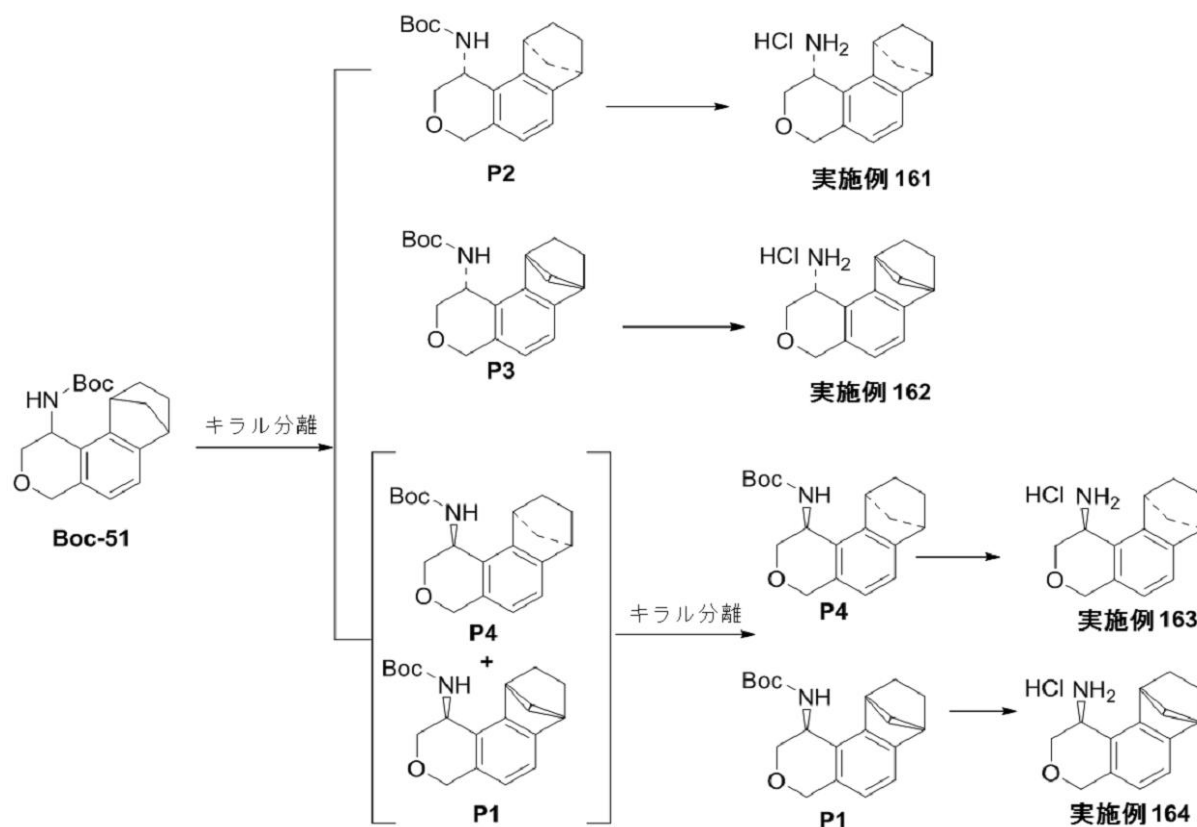
10

20

【0258】

tert - ブチル (2, 4, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 1H - 7, 10 - メタノベンゾ - [f]イソクロメン - 1 - イル)カルバメートのキラル分離

【化77】



30

40

AD 20×250mm、5μmカラムおよび85:15 CO₂/MeOH/0.5% NH₃の移動相を用いて、キラル分離のための一般的な方法に先に記載のとおり、上の化合物 Boc - 51 (実施例 51 に先に記載のとおり製造した)を、エナンチオマー (P1 および P4) とそれぞれのエナンチオマー P2 と P3 の混合物から成る3つのピークに分

50

離した。P 1 と P 4 の混合物をさらに、W h e l k 2 0 × 2 5 0 mm、5 μ m カラムおよび 8 5 : 1 5 C O₂ / M e O H (0 . 5 % N H₃) の移動相を用いて、S F C によりエナンチオマー P 1 および P 4 にさらに分離した。

【 0 2 5 9 】

それぞれの B o c 保護エナンチオマーを脱保護し、実施例 1 に先に記載のとおり、対応する H C l 塩に変換した。

【 0 2 6 0 】

実施例 1 6 1 . A D カラム上の F M E、M S (E S I) : m / z 2 1 6 [M + H]。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 7 . 2 2 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、6 . 8 7 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、4 . 8 9 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 7 9 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 5 6 (s、1 H)、4 . 3 2 (d d、J = 1 2 . 8、1 . 2 H z、1 H)、3 . 9 1 (d、J = 1 2 . 8、2 . 0 H z、1 H)、3 . 6 1 (s、1 H)、3 . 4 1 (d、J = 2 . 0 H z、1 H)、2 . 0 6 - 2 . 0 1 (m、2 H)、1 . 7 3 - 1 . 7 0 (m、1 H)、1 . 6 4 - 1 . 6 1 (m、1 H)、1 . 2 0 - 1 . 1 5 (m、2 H)。

実施例 1 6 2 . A D カラム上の S M E、M S (E S I) : m / z 2 1 6 [M + H]。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 7 . 2 0 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、6 . 8 7 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、4 . 9 4 (d、J = 1 5 . 6 H z、1 H)、4 . 7 7 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 4 3 (s、1 H)、4 . 2 5 (d d、J = 1 2 . 8、0 . 8 H z、1 H)、3 . 9 1 (d d、J = 1 2 . 8、2 . 0 H z、1 H)、3 . 6 6 (s、1 H)、3 . 3 9 (s、1 H)、1 . 9 6 - 1 . 9 9 (m、2 H)、1 . 8 4 - 1 . 8 1 (m、1 H)、1 . 6 5 - 1 . 6 2 (m、1 H)、1 . 1 0 - 1 . 0 6 (m、2 H)。

実施例 1 6 3 . W h e l k カラム上の F M E、M S (E S I) : m / z 2 1 6 [M + H]。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 7 . 2 0 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、6 . 8 7 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、4 . 9 4 (d、J = 1 5 . 6 H z、1 H)、4 . 7 7 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 4 3 (s、1 H)、4 . 2 5 (d d、J = 1 2 . 8、0 . 8 H z、1 H)、3 . 9 1 (d d、J = 1 2 . 8、2 . 0 H z、1 H)、3 . 6 6 (s、1 H)、3 . 3 9 (s、1 H)、1 . 9 9 - 1 . 9 6 (m、2 H)、1 . 8 4 - 1 . 8 1 (m、1 H)、1 . 6 5 - 1 . 6 2 (m、1 H)、1 . 1 0 - 1 . 0 6 (m、2 H)。

実施例 1 6 4 . W h e l k カラム上の S M E、M S (E S I) : m / z 2 1 6 [M + H]。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 7 . 2 2 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、6 . 8 7 (d、J = 7 . 6 H z、1 H)、4 . 8 9 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 7 9 (d、J = 1 5 . 2 H z、1 H)、4 . 5 6 (s、1 H)、4 . 3 2 (d d、J = 1 2 . 8、1 . 2 H z、1 H)、3 . 9 1 (d d、J = 1 2 . 8、2 . 0 H z、1 H)、3 . 6 1 (s、1 H)、3 . 4 1 (d、J = 2 . 0 H z、1 H)、2 . 0 6 - 2 . 0 1 (m、2 H)、1 . 7 3 - 1 . 7 0 (m、1 H)、1 . 6 4 - 1 . 6 1 (m、1 H)、1 . 2 0 - 1 . 1 5 (m、2 H)。

【 0 2 6 1 】

実施例 2 8 9

インビボ生物学的研究

神経薬理学的アッセイ (S m a r t C u b eTM)

提供される化合物の神経および精神疾患および障害の処置のための有用性を示すために、S.L. Roberds et al., Front. Neurosci. 2011 Sep 9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds") に記載の神経薬理学的スクリーニングを用いて実施例化合物を評価した。Roberdsに報告されているように、精神疾患は一般に、細胞 - 細胞伝達または回路の障害に起因するため、インタクトな系は疾患に関連するエンドポイントにおける改善を検出するのに有用である。これらのエンドポイントは一般的に、自然の行動に関するものであり、しばしば人間観察および解釈が必要である。精神疾患に関連する行動的影響に対する複数の化合物の試験を簡略化するために、PsychoGenics社(タリタウン、ニューヨーク、「PGI」)は、化合物で処置したマウスの行動をデジタルビデオで撮り、コンピュータアルゴリズムで解析する自動化システムであるSmartCubeTMを開発した(D. Brunner et al., Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112)。PGI解析システムは、試験化合物の行動シ

10

20

30

40

50

グネチャと、広範な多様な参照化合物を用いて得られた行動シグネチャを比較するために、SmartCube™からのデータを使用する(データベースの組成物ならびに方法のバリデーションはRoberdsに記載されている)。この方法では、試験化合物の神経薬理学的効果は、抗精神病剤、抗不安剤および抗うつ剤のような化合物の主な分類に対する類似性により予測され得る。

【0262】

SmartCube™システムは、投与された用量で試験化合物の活性が所定の分類の神経薬理学的剤と一致する可能性を示す活性シグネチャを示す(例えば、Roberds、図2および3を参照)。試験化合物は複数の分類の薬剤に対して同時に比較され;従って、個別の可能性がそれぞれの測定された行動的效果(例えば、抗不安剤活性、鎮痛剤活性など)について生じる。下の表において、これらの可能性はそれぞれの測定された行動的效果について次の通り報告される。

10

【表13】

LOQ ≤	+	< 5 %
5 % ≤	++	< 25 %
25 % ≤	+++	< 50 %
50 % ≤	++++	

ここで、LOQは定量化の検出限界である。

20

【0263】

提供された化合物をPharmasolve™(N-メチル-2-ピロリドン)、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールの混合物に溶解し、行動試験の15分前に腹腔内注射した。それぞれの化合物について、3種の異なる用量で注射液を投与した。測定されたそれぞれの行動的效果について、最も効果的な用量についての結果を示す。下の表において、DP:抗うつ;AX:抗不安;SD:催眠鎮静;PS:抗精神病;MS:気分安定;AD:ADHD;CE:向知性剤;AG:鎮痛剤;UN:性質不明CNS活性である。

【0264】

表中の多数の化合物の効力はSmartCube™システムにおいてもまた、決定した。完全な用量-応答曲線を得るために必要ならば用量範囲を増大または減少させたが、試験化合物を1kgあたり0.3mg、1mg、3mg、10mgおよび30mg(mpk)の用量レベルで規定どおりに試験した。化合物の最小有効用量(MED)は化合物の効力の測定である。MEDはSmartCubeにおいて50%以上の全活性を有する(mpkにおける)用量として定義した。化合物の効力を次の方法で区別したmpkにおける効力値とともに、次の表に示す。

30

【表14】

MED mpk範囲	BIN
≤ 3mpk	A
> 3~10mpk	B
> 10~≤ 30mpk	C
> 30mpk	D

40

【0265】

【表 1 5 - 1】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
1	+	++	++	++	+	+	++	++	++	C
2	+	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
3	++	++	++	+	+	+	+	++	+++	C
4	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	C
5	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	A
6	++	++	++	+	+	+	+	++	++++	B
7	++	++	+	++	++	+	++	+	+++	C
8	++	++	+++	++	+	+	++	++	++	C
9	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
10	++	++	++	+++	+	+	+++	++	++	B
11	++	+	++	+	+	+	++	+	+	C
12	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
13	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
14	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D

10

20

【表 15 - 2】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
16	+	+++	+	++	+	+	++	++	+++	C
17	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	C
18	++	++	++	++	+	+	++	+++	+	C
19	+	+++	++	++	+	+	++	++	+++	C
20	++	+++	++	+++	+	+	++	++	++	B
21	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
22	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
23	++	+++	+	++	+	+	++	++	++	C
24	++	++	++	++	+	+	+	+	+	C
25	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
26	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
27	++	++	+	++	++	+	++	++	+++	B
28	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
29	++	++	+	+	+	+	+	+++	+	C
30	+	+	+	+	+	+	+	++	+	D
31	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
32	++	++	++	++	+	+	+	++	+	C
33	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
34	+	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
35	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	B
36	++	++	++	++	+	+	+++	++	++	B
37	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
38	++	++	+	++	+	+	+	++	+++	C
39	++	+++	+	+	+	+	++	++	++++	B
40	+	+++	+	++	+	+	++	++	++	B
41	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
42	++	++	++	+++	+	+	++	+++	+++	A
43	+	+++	++	++	+	+	++	++	+	C
44	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
45	++	+++	++	++	+	+	++	++	++++	B
46	+	++	++	+	+	+	++	++	++++	A
47	++	++	+	++	++	+	++	++	++++	A
48	+	+++	++	++	+	+	+++	++	++	A
49	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
50	+++	++	+	++	+	+	++	++	++	C
51	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
52	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	B

10

20

30

40

【表 1 5 - 3】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
53	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
54	++	++	+	++	+	+	+	++	+++	C
55	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
56	++	++	+	+	+	+	++	+++	+	C
57	++	++	++	++	+	+	+++	++	+++	B
58	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
59	++	++	++	++	+	+	++	+++	+++	B
60	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	C
61	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	C
62	++	++	+	++	++	+	+++	++	++++	B
63	++	++	+	+	+	+	++	++	++	C
68	++	++	+	++	+	+	++	++	++	C
72	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
73	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	A
74	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
75	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
76	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
77	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
78	++	++	+	+++	+	+	++	++	++++	B
79	++	+++	++	++	+	+	++	++	++	B
80	+	+++	++	++	+	+	+	++	+++	A
81	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	A
82	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	A
83	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
84	++	++++	+	++	+	+	++	++	+++	B
85	++	++	+	+	+	+	++	+++	+++	B
86	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
87	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
88	+	+++	++	++	+	+	++	++	+++	A
89	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
90	++	+++	++	+	+	+	++	++	+	C
91	+	+	++	++	+	+	++	++	+++	C
92	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
93	++	+++	+	++	+	+	+	++	+	C
94	+	++	+	+	+	+	+	++	++	C
95	++	++	+	+++	+	+	++	++	+++	A
96	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	A

10

20

30

40

【表 1 5 - 4】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
97	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
98	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
99	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	B
100	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
101	++	+++	++	++	+	+	+	++	+	C
104	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
105	++	++	+	++	++	+	++	++	+++	C
106	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
107	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
111	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
112	++	++	+	++	+	+	+++	++	+	C
113	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
114	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
115	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	B
116	++	++	+++	++	+	+	++	++	+++	B
117	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	B
118	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	B
119	++	+++	++	++	+	+	++	++	++++	A
120	++	+++	++	++	+	+	++	++	++	B
121	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	A
122	++	+++	++	++	+	+	+++	++	+++	A
123	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	A
124	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
125	++	++	++	++	+	+	++	+	++++	A
126	++	++	+	+++	+	+	++	++	++++	A
127	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
128	++	++	+	++	+	+	+++	++	+++	A
129	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
130	++	++	++	+++	+	+	++	++	++++	B
131	++	++	++	++	++	+	+++	+	+++	A
132	++	+++	++	++	+	+	+++	++	+++	A
133	++	++	+	+++	+	+	++	++	++++	A
134	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
135	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	A
136	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
137	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
138	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B

10

20

30

40

【表 15 - 5】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
139	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
140	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	C
141	++	+++	+	++	++	+	++	++	+++	B
142	++	++	+	+	+	+	++	++	++++	B
143	++	++	++	+	+	+	++	+++	++	B
144	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
145	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
146	+	+++	+	+	+	+	++	++	++	B
147	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	B
148	++	++	++	++	++	+	++	++	+++	B
149	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
150	+	++	+	++	+	+	+	++	++++	B
151	++	+++	++	++	+	+	++	++	++	B
152	++	+++	+	++	+	+	++	++	+++	A
153	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
154	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
155	++	++++	++	++	+	+	++	++	++	B
156	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	B
157	++	++	+	+++	++	+	++	++	++++	A
158	++	++	++	+++	+	+	++	++	++	B
159	+++	+++	+	+	+	+	+	+	++	B
160	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
161	++	+++	+	++	+	+	++	++	++	B
162	+	+++	+	++	+	+	++	++	+++	B
163	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	B
164	+	+++	++	++	+	+	++	++	+++	B
165	++	++	+	++	+	+	++	+	++++	B
166	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
167	+	++	+	++	+	+	+	++	++++	A
168	++	++	+	+++	+	+	++	+	++++	B
169	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
170	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
171	++	+++	++	++	+	+	++	++	+++	A
172	+	++	+	++	+	+	+	++	+++	C
173	+	++	+	+	+	+	++	++	++++	B
174	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
175	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A

10

20

30

40

【表 15 - 6】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
176	++	++	+	++	+	+	++	+	++++	B
177	+	++++	+	++	+	+	++	++	++++	A
178	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	C
179	+++	++	+	++	+	+	++	+	++++	A
180	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
181	+	++	++++	++	+	+	++	++	++++	A
182	++	++	+	++++	+	+	++	+	++++	A
183	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
184	++	++	+	++	+	+	++	+	++++	A
185	+	+++	+	++	+	+	++	++	++++	A
186	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
187	+	++	+	++++	+	+	++	++	++++	A
188	++	++	+	++	+	+	+	++	++++	A
189	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	C
190	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
191	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
192	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	A
193	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
194	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
195	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
196	+	++	+	++	+	+	++	+	+++	C
197	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
198	++	++	+	++++	+	+	++	+	+++	A
199	+	++++	++	++	+	+	++	++	++++	A
200	++	+++	+	++	+	+	++	++	++++	B
201	+	++	+	++	+	+	++	+	++++	B
202	++	+++	+	++	+	+	++	++	++++	A
203	++	++	++	++++	+	+	++	++	++++	B
204	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
205	++	+++	++	++	+	+	++	+	+++	B
206	++	++++	+	++	+	+	++	++	+++	B
207	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
208	++	+++	+	++	++	+	++	+	+++	B
209	++	++	++	++	+	+	++	+++	+++	B
210	+	++	+	+	+	+	++	++	++++	B
211	++	++	++++	++	+	+	+	+	++++	B
212	+	++	+	+	+	+	+	++	++++	C

10

20

30

40

【表 1 5 - 7】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
213	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
214	++	++	++	++	+	++	++	++	++++	B
215	++	+++	++	++	+	+	++	++	++++	B
216	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	B
217	++	+++	+	++	+	+	++	+	++++	C
218	+	++	+	++	+	+	++	+	++++	A
219	+	++	+	+	+	+	++	++	++++	B
220	+	++++	+	+	+	+	++	++	++++	B
221	++	++	+	++	+	+	+	+	++++	B
222	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
223	++	++	++	+	+	+	+	+	+++	B
224	+	++	++	+	+	+	+++	++	++	C
225	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	B
226	++	++	+	+++	+	+	++	+	++	C
227	+	++	+	++	+	+	+	++	++++	B
228	++	++	+	++	+	+	+	++	+++	C
229	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
230	+	++	+	++	+	+	++	+	++++	B
231	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
232	+	++	+	+	+	+	+	++	++	C
233	+	++	+	+	+	+	++	++	+	D
234	+	+++	++	++	+	+	++	++	++	C
235	+	++	+	+	+	+	+	+	+	D
236	++	++	+	++	+	+	+	++	++++	B
237	+	++	+++	++	+	+	+	+	++	C
238	+	++	+	++	+	+	++	+	++++	C
239	++	++	+	++	+	++	++	++	+++	B
240	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
248	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
249	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
250	+	++	++	++	++	++	+	+	+	B
251	+	++	++	++	++	++	+	+	++	B
252	++	+	++	++	++	+	+	+	++++	A
253	++	+	++	++	++	+	+	+	++	B
254	+	+	++	+	+	+	+	+	++	B
255	+	+	++	+	+	+	+	+	++	C
256	+	++	++	+++	++	++	+	+	++	B

10

20

30

40

【表 15 - 8】

実施例	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	効力
257	++	+	+++	++	++	+	+	+	++	B
258	++	+	++	+	++	+	+	+	+	B
259	++	+	+++	+	+	+	+	+	++	C
260	+	+	++	+	++	++	+	+	+	B
261	++++	+	++	+	+	++	+	+	++	C
262	++	+	++	+	+	+	+	+	++	C
263	+	+	++	+	+	+	+	+	+	A
264	++	++	++	+++	++	++	+	+	+	B
265	++	+	++	+	+	+	+	+	+	B
266	+	+	++	+	++	+	+	+	+	B
267	++	+	++	+	++	+	+	+	++	A
268	+	++	++	+++	++	++	+	+	++	B
269	++	+	++	+	++	+	+	+	++	B
270	++	++	++	+	++++	++	+	+	++	A
271	++	++	++	+	+++	++	+	+	++	B
272	+	++	++	++	++	+	+	+	++	B
273	++	+	+++	+	++	+	+	++	++	A
274	++	+	++	++	+++	+	+	+	++	A
275	+	+	+++	+	++	+	+	+	++	B
276	+	+	++	+	++	+	+	+	+	B
277	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
278	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
279	++	+	++	++	+++	+	+	+	++	B
280	++	+	++	+	++	+	++	+	+	B
281	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
282	+	+	++	+	+	+	+	+	+	D
283	++	++	++	++	+++	++	+	+	++	B
284	++	++	++	++	+++	+	+	+	+	C
285	++	++	+	++++	++++	++	+	+	++	B
286	++	+	++	+	++	+	+	+	++	C
287	+	+	++	+	+	+	+	+	+	D
288	++	+	++	+	+	+	+	+	+	D

【0266】

ビー玉覆い隠し試験

試験化合物の抗不安活性を評価するために、ビー玉覆い隠しアッセイを使用する。ガラスビー玉を含む新しいケージにマウスを入れた後、マウスはビー玉を覆い隠す。抗不安剤および抗うつ剤の急性投与は、非鎮静用量でこの活性を低下させる。Jackson Laboratoriesからの雄性C57B1/6Jマウスを本試験に使用し、試験前の少なくとも1時間、実験室に慣れさせた。マウス(1群あたりn=10)に無菌水または試

10

20

30

40

50

験化合物を腹腔内 (i.p.) または胃管栄養法により経口で (p.o.)、または陽性対照のクロルジアゼポキシド (15 mg / kg、i.p.) を 10 mL / kg 注入体積で投与し、処置前の 30 分間もとのケージに戻した。その後、マウスを個々に堅い木の床敷きおよび 4 x 5 列に配置した 20 個の黒いビー玉を含む清潔なケージに入れた。30 分の試験期間後、覆い隠されたビー玉の数をカウントした。少なくとも 3 分の 2 が敷藁に押し込まれたならば、覆い隠されたと考えた。オーバーヘッドカメラおよび Video Tracker ソフトウェア (ViewPoint Life Sciences Software、フランス) を用いて距離移動を測定することにより、自発運動活性をモニタリングした。ビークル条件と比較した埋められたビー玉の数における減少は、抗不安薬剤様の効果を示す。

【表 16】

マウスにおけるガラス玉覆い隠しに対する化合物の効果。

化合物	用量	覆い隠されたビー玉
111	3mg/kg(p.o.)	—
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
123	3mg/kg(p.o.)	—
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
114	1mg/kg(p.o.)	—
	3mg/kg(p.o.)	+
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
117	1mg/kg(p.o.)	—
	3mg/kg(p.o.)	+
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
118	3mg/kg(p.o.)	—
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
124	3mg/kg(p.o.)	—
	10mg/kg(p.o.)	+
	30mg/kg(p.o.)	+
152	1mg/kg(i.p.)	—
	3mg/kg(i.p.)	—
	10mg/kg(i.p.)	+
157	1mg/kg(i.p.)	—
	3mg/kg(i.p.)	—
	10mg/kg(i.p.)	+
160	1mg/kg(i.p.)	—
	3mg/kg(i.p.)	—
	10mg/kg(i.p.)	+
170	1mg/kg(i.p.)	—
	3mg/kg(i.p.)	—
	10mg/kg(i.p.)	+
195	1mg/kg(i.p.)	—
	3mg/kg(i.p.)	—
	10mg/kg(i.p.)	+

—：覆い隠されたビー玉における減少なし

＋：覆い隠されたビー玉における顕著な減少(ビークルに対して $P < 0.05$)

【0267】

ストレス誘発性高体温アッセイ

自律神経系が介在するストレス誘発性高体温(SIH)は、ストレスおよび/または不安を誘発する状況の前またはそれに曝されている間に起こることがよく知られている。多くのヒトの不安障害において、それは病理学の不可欠な部分として起こり、そしてしばしば

10

20

30

40

50

疾患(例えば、DSM-IVで定義されている全般性不安障害)の代表的な症状と考えられている。齧歯類において、抗不安薬物、例えばブスピロンまたはクロルジアゼポキシド(CDP)の急性投与は、取扱い、騒音、暑さ、新奇性または疼痛のようなストレス要因に対するSIH応答を減少させることが知られている。本試験は同一の動物において10分間隔で繰り返される2回の直腸温度の測定を含む。試験日前に、Envigoからの雄性Sprague-Dawleyラット(1群あたり $n = 10$)を予定した消灯約1時間前に実験室に入れ、一晩、食餌および水を自由に摂取させて単独で飼育した。試験の朝に、動物に初めにビークルを注射するか、試験化合物を胃管栄養法により経口投与するか、またはCDP(10 mg/kg 、i.p.)を投与した。注射の1時間後、各動物を保持ケージから出し、動物を仰臥位に保持し、その間直腸プローブを約0.5 cmの長さで動物の直腸にゆっくりと挿入することにより直腸温度を測定した。直腸プローブを、0.1 の誤差で温度の読み取りを提供するPhysiTempデジタル温度計(Fisher Scientific)に接続した。プローブを約5秒間または体温が安定に達するまで動物の体内に留めた。この温度をベースライン直腸温度(T_1)として記録した。動物を即時に保持ケージに戻し、10分間隔の後に、 T_1 の測定と同様の方法を用いて2回目の直腸温度(T_2)を測定した。各挿入前に、直腸プローブをアルコールパッドで清浄化し、無菌K-Yゼリーで潤滑した。全てのSIH試験を午前8:00~午前11:00の間に実施した。2回目および1回目の温度読み取りの温度における差異(デルタ T 、 T)としてSIH応答を計算した。ビークル条件と比較した T における減少は、抗不安薬剤様の応答を示す。

10

20

【表17】

ラットにおけるストレス誘発性高熱(SIH)に対する化合物の効果。

化合物	用量(mg/kg , PO)	デルタ $T(\Delta T)$
152	0.3 mg/kg	—
	1 mg/kg	+
	3 mg/kg	+
	10 mg/kg	+
	30 mg/kg	+
157	1 mg/kg	—
	3 mg/kg	+
	10 mg/kg	+
	30 mg/kg	+
170	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	+
	30 mg/kg	+

30

—:デルタ $T(\Delta T)$ における減少なし+:デルタ $T(\Delta T)$ における顕著な減少(ビークルに対して $P < 0.05$)

40

【0268】

アンフェタミン誘発性自発運動アッセイ

アンフェタミン(AMPH)のような覚醒剤は、擬似的な躁病様または精神病様の状態を誘発するためにしばしば使用される。齧歯類へのAMPH投与は水平自発運動、垂直の立ち上がりおよび代表的な常同行動を増加させ、ハロペリドールのような典型的な精神病薬物は、これらの行動を減少させる。Jackson Laboratoriesからの雄性C57BL/6Jマウスにおける試験化合物の抗躁病/抗精神病様効果を評価した。試験前の少なくとも1時間、実験室に順化させた。マウス(1群あたり $n = 10$)にビークルまたは試験化合物を胃管栄養法により経口投与(10 mL/kg 注入体積)し、ベースライン活性測定の30分間、新たなオープンフィールド(OF)チャンバー(Med Asso

50

c i a t e s) に別々に入れた。水または AMPH (4 m g / k g 、 i . p . 、 1 0 m L / k g) をその後マウスに注射し、刺激誘発性行動 (総移動距離、直立および常同) に対する試験化合物の効果を測定する 6 0 分間の試験時間の間、同一の別々の OF チャンバーに戻した。ピークル + AMPH 条件と比較した総移動距離における減少は、抗躁病 / 抗精神病薬物様の応答を示す。

【表 1 8】

マウスにおけるアンフェタミン誘発性自発運動に対する化合物の効果。

化合物	用量(P O、m g / k g)	総移動距離(c m)
1 1 1	3 m g / k g 化合物 + AMPH	#
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+
1 2 3	3 m g / k g 化合物 + AMPH	#
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+
1 1 4	3 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+
1 1 7	3 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+
1 1 8	3 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+
1 2 4	3 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	1 0 m g / k g 化合物 + AMPH	—
	3 0 m g / k g 化合物 + AMPH	+

: 総移動距離における顕著な増加(ピークル + AMPH 群に対して $P < 0.05$)

— : 総移動距離における変化なし

+: 総移動距離における顕著な減少(ピークル + AMPH 群に対して $P < 0.05$)

【 0 2 6 9 】

尾懸垂試験

尾懸垂試験 (T S T) は、潜在的な (ヒト) 抗うつ薬物についての齧歯類スクリーニング試験である。それは動物が嫌悪刺激 (ストレス性) 刺激を積極的に回避するとの仮説に基づく。回避が不可能ならば、動物は最終的に試みを停止する (「 絶望状態 」) 。 T S T において、マウスは、頭を下向きにして身体が空中にぶら下げるように、尾によりぶら下げられる。マウスは、初めは顔を上に上げ、固体表面によじ登ろうと奮闘する。奮闘するのを止め、動かずにぶら下がるとき、動物は「絶望状態」と考えられる。より短い不動期間は抗うつ剤様の活性の特徴である。従って、より長い不動期間はうつ様の状態を示すと考えられる。抗うつ薬物が、動物が動かずにいる時間を減少させることが示されている。一般には、L. Steru et al., Psychopharmacology (Berl). 1985;85(3):367-70; B. Thierry et al., Psychopharmacology 1986;90:284-85を参照。

【 0 2 7 0 】

方法。J a c k s o n L a b o r a t o r i e s からの成熟雄性 A J マウスにピークル (無菌水) または試験化合物を胃管栄養法により経口で、または陽性対照のデシプラミン (2 0 m g / k g 、 i . p .) を 1 0 m L / k g 注入体積で尾懸垂試験に供する 3 0 分前に投与した。本試験において、尾部のおよそ中央から尾部の先端まで約 2 c m のテープ長で尾部に装着した一片の透明 (S c o t c h (登録商標)) テープにより、不動の時間消費を測定

する 10 分間、尾懸垂チャンバー(33×33×31.75 cm 寸法の白色ポリ塩化ビニル性の小部屋)にマウスを入れた。ピークル条件と比較した全不動時間の減少は、抗うつ薬物様の応答を示す。

【表 19】

マウスにおける尾懸垂試験(TST)における化合物の効果。

化合物	用量(PO、mg/kg)	平均全不動時間(秒)
111	3mg/kg	—
	10mg/kg	—
	30mg/kg	—
123	3mg/kg	—
	10mg/kg	—
	30mg/kg	—
114	3mg/kg	—
	10mg/kg	—
	30mg/kg	+
117	3mg/kg	—
	10mg/kg	+
	30mg/kg	—
118	3mg/kg	—
	10mg/kg	—
	30mg/kg	—
124	3mg/kg	—
	10mg/kg	—
	30mg/kg	—

—：平均全不動時間における減少なし

＋：平均全不動時間における顕著な減少(ピークルに対して $P < 0.05$)

【0271】

驚愕プレパルス抑制 聴覚驚愕は外部聴覚刺激に対する無条件反射応答である。驚愕プレパルス抑制 (PPI) は、驚愕刺激前の低強度の聴覚刺激の存在により引き起こされる驚愕応答における減少を示す。PPI パラダイムはヒトおよび齧歯類の試験からの結果の類似性のため、統合失調症および抗精神病行動の試験に使用される。PPI は、統合失調症において観察される感覚運動ゲーティングの欠陥の評価の方法としておよび潜在的な抗精神病薬物のスクリーニングのために使用されてきた。フェンシクリジン (PCP) のような多様な精神異常薬物は、PPI を障害し得る。マウスにおいて、ハロペリドールのような抗精神病薬物は PPI を増加させ、クロザピンは PCP により誘発される PPI の障害を回復させ得る。

【0272】

Jackson Laboratories からの雄性 C57Bl/6J マウスをホワイトノイズ (70 dB) 馴化の 5 分間、PPI チャンバー (Med Associates) に入れた。馴化期間の後、試験期間を開始した。期間は 6 回の驚愕刺激のみの提示の馴化ブロックで開始され、10 回の PPI ブロックが続く、これらの各々は 6 回の異なるタイプの試験から成る。試験タイプは：「ヌル」(刺激なし)、「驚愕」(120 dB)、「驚愕とプレパルス」(暗雑音から 4 dB、8 dB および 12 dB 高い、すなわち、74 dB、78 dB、または 82 dB) および「プレパルス」(82 dB) であった。試験タイプは各ブロック内に無作為の順序で存在した。各試験は、ベースライン運動を記録する 50 ミリ秒の無刺激期間で開始した。これにその後の 20 ミリ秒の期間が続く、この間にプレパルス刺激を与え、プレパルスへの応答を測定した。さらに 100 ミリ秒後、驚愕刺激を 40

ミリ秒間与え、応答が驚愕開始から100ミリ秒間記録された。応答を1ミリ秒ごとにサンプリングした。試験間の間隔を平均15秒(10～20秒範囲)で変化させた。「驚愕」試験において、基本的な聴覚驚愕応答を測定した。全ての「驚愕」試験(すなわち、最初の馴化ブロックを除く)の平均驚愕応答として基本的な聴覚驚愕応答を計算した。「驚愕とプレパルス」試験において、基本的な驚愕応答の割合として正常な驚愕の抑制の程度を計算し、表した。

【0273】

マウスをピークルまたは試験化合物で胃管栄養法により経口的に、または10 mL/kgの注入体積でハロペリドール(1 mg/kg、i.p.)で、PPI試験の30分前に処理した。PPI筐体は、各試験の後に浄化した。ピークル条件と比較したパーセントPPIにおける減少は、抗精神病薬物様応答を示す。

10

【表20】

マウスにおけるプレパルス阻害(PPI)に対する化合物の効果。

化合物	用量(PO、mg/kg)	効果
111	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	+++
123	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	—
114	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	—
117	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	+++
118	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	—
124	3 mg/kg	—
	10 mg/kg	—
	30 mg/kg	—

20

30

— : PPIにおける変化無し

+: 1つのプレパルス強度でのPPIにおける顕著な増加(ピークルに対して $P < 0.05$)

++ : 2つのプレパルス強度でのPPIにおける顕著な増加(ピークルに対して $P < 0.05$)

+++ : 3つのプレパルス強度でのPPIにおける顕著な増加(ピークルに対して $P < 0.05$)

40

【0274】

前頭全皮質および側坐核のインビボ微小透析

インビボ微小透析は、動物への試験化合物の投与後の特定の脳領域における神経伝達物質の細胞外濃度を評価するために使用される生物学的サンプリング技術である。例えばドーパミン(DA)、ノルエピネフリン(NE)、セロトニン(5-HT)および/またはアセチルコリン(ACh)のような脳神経伝達物質系の機能不全は、ヒト老化、アルツハイマー病(AD)および注意欠陥多動性障害(ADHD)において観察され得る認知欠陥(例えば、記

50

憶機能障害、不注意など)に関連している。ドネペジルおよびメチルフェニデートのような、前頭前皮質(PFC)におけるDA、NE、5-HTおよび/またはAChの細胞外濃度を増加させる薬物はヒトおよび動物における認知欠陥を回復させ得る。

【0275】

イソフルラン(2%、800 mL/分 O₂)を用いて、Jackson Laboratoriesからの成熟雄性C57BL/6マウス(1群あたりn=6)に麻酔した。局所麻酔のためにブピバカイン/エピネフリンを使用し、手術前後/手術後鎮痛のためにカルプロフェンを使用した。動物定位フレーム(Kopf instruments、米国)に入れて、I型微小透析プローブ(ポリアクリロニトリル膜、Brain Link、オランダ)PFC(2 mm 曝露膜; プローブの先端を: 十字縫合に対して後方(AP)= +2.0 mm、中央線に対して外側(L)= -0.5 mmおよび硬膜に対して腹側(V)= -3.3 mmに調整し、歯状棒を0.0 mmに設置する)およびNAcc(プローブの先端を: 十字縫合に対して後方(AP)= +0.8 mm、中央線に対して外側(L)= +0.9 mmおよび硬膜に対して腹側(V)= -4.2 mmに調整し、歯状棒を0.0 mmに設置する(Paxinos and Franklin, 2001))に挿入した。外科手術後、動物をケージ内で別々に飼育し、食餌および水を適宜提供した。外科手術の1日後に、インビボ微小透析試験を実施した。試験日に、微小透析プローブを柔軟性のあるPEEKチューブを微小かん流ポンプ(Harvard PHD 2000シリンジポンプ、Holliston、MAまたは類似のもの)に接続した。微小透析プローブを147 mM NaCl、3.0 mM KCl、1.2 mM CaCl₂および1.2 mM MgCl₂を含む人工脳脊髄液(aCSF)と流速1.5 μL/分でかん流させた。自動フラクションコレクター(820 Microsampler、Univentor、Maltaまたは類似のもの)により、微小透析サンプルを0.02 M ギ酸(FA)および0.04% アスコルビン酸の超純粋溶液(15 μL)を予め含んだポリスチレン製ミニバイアルに30分間回収した。ピークルまたは試験化合物の投与(i.p.、5 mL/kg 注入体積)前に、4つの基準サンプルを回収した。ピークルまたは化合物投与後に、サンプルをさらに240分間回収した。全ての透析試料は分析を待って-80℃で保存した。試験後、マウスを屠殺し、プローブ検査のために脳組織を回収した。内部標準として目的の分析物の標識同位体を用いたタンデム質量分析(MS/MS)検出を用いたHPLCによって決定されるように、各透析サンプルをDA、NE、5-HTおよびAChの濃度について分析した。データを、各投与後時点を平均基本排出量=100%で割ることによって計算された、基礎排出量の百分率として表した。ピークル条件と比較したPFCにおけるDA、NE、5-HTおよび/またはAChの投与後パーセント基本排出量における増加は、潜在的な認知強化薬物様の応答を示す。神経伝達物質濃度において観察された変化のグラフ表示を図に示す。

【表21-1】

マウスにおけるPFCおよびNAccにおける神経伝達物に対する化合物の効果。

化合物	用量(mg/kg, IP)	PFC[DA] (図1)	PFC[5-HT] (図2)	PFC[NE] (図3)	PFC[ACh] (図4)
152	10mg/kg	+	+	+	+
157	30mg/kg	+	+	+	-
170	30mg/kg	+	-	+	-

-:細胞外濃度における変化なし(ピークルに対してP < 0.05)

+:細胞外濃度における顕著な増加(ピークルに対してP < 0.05)

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

化合物	用量(mg/kg, IP)	PFC[DA] (図1)	PFC[5-HT] (図2)	PFC[NE] (図3)	PFC[ACh] (図4)
152	10mg/kg	+	+	+	+
157	30mg/kg	+	+	+	—
170	30mg/kg	+	—	+	—

—:細胞外濃度における変化なし(ベークルに対して $P < 0.05$)

+:細胞外濃度における顕著な増加(ベークルに対して $P < 0.05$)

【 0 2 7 6 】

【表 2 2】

略語一覧

5-HT	5-ヒドロキシトリプトファン(セロトニン)	
Ac h	アセチルコリン	
AcN	アセトニトリル	
aCSF	人工脳脊髄液	
AMPH	アンフェタミン	
AP	前後	
°C	セルシウス度	10
CDP	クロルジアゼポキシド	
cm	センチメートル	
DA	ドーパミン	
FA	脂肪酸	
g	グラム	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IP	腹腔内	
L	外側	
LC	液体クロマトグラフィー	
μL	マイクロリットル	20
MD	微小透析	
mg/kg	ミリグラム毎キログラム	
mL	ミリリットル	
mm	ミリメートル	
mM	ミリモル濃度	
min/Min	分	
MRM	多重反応モニタリング	
MS	マススペクトロメトリー	
MSq	平均面積	
NAcc	側坐核	30
NE	ノルエピネフリン	
nM	ナノモル濃度	
P	p 値	
PCP	フェンシクリジン	
PPI	プレパルス抑制	
%	パーセント	
PFC	前頭前皮質	
pmol	ピコモル	
PSIG	重量ポンド毎平方インチ	40
QC	品質制御	
sec	秒	
SEM	平均標準誤差	
SIH	ストレス誘発性高体温	
TST	尾懸垂試験	
V	腹側	
UP	超高純度	

【0 2 7 7】

審査により、医薬組成物および化学化合物についての特許請求の範囲から現在除外され 50

ていないさらなる種および属が、本出願において本発明者らにとって特許性がないことが判明するかもしれない。その場合において、出願人の請求の範囲における種と属のその後の除外は、特許審査の所産であり、発明者の概念または彼らの発明の記載の反映ではないと考えられるべきである。組成物態様において、本発明は、公共財産である化合物を除く全ての式 I の化合物である。

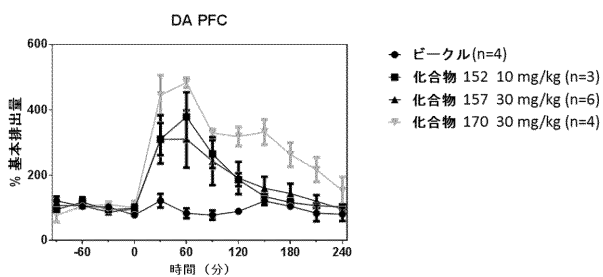
【 0 2 7 8 】

特定の実施態様の变化が為され、それはなお特許請求の範囲の範囲内に含まれ得るため、本発明は上記の本発明の特定の実施態様に限定されるものではないと理解されるべきである。

【 図 1 】

Figure 1

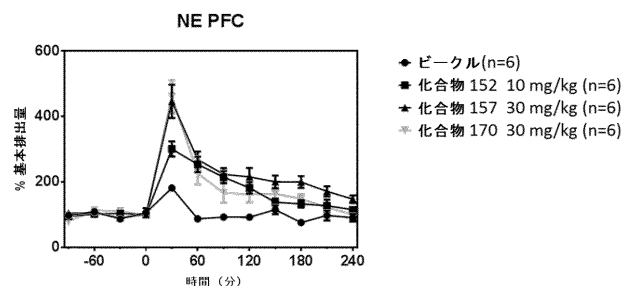
PFCにおけるDA放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのDA濃度として表したデータ)



【 図 3 】

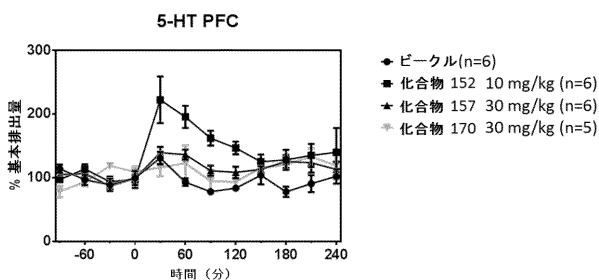
Figure 3

PFCにおけるNE放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのNE濃度として表したデータ)



【 図 2 】

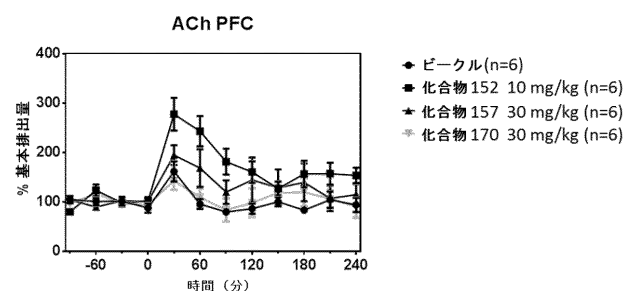
PFCにおける5-HT放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としての5-HT濃度として表したデータ)



【 図 4 】

Figure 4

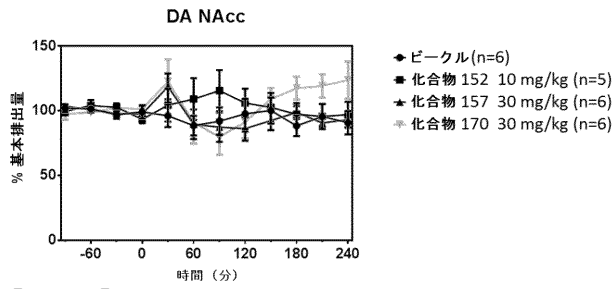
PFCにおけるACh放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのACh濃度として表したデータ)



【 図 5 】

Figure 5

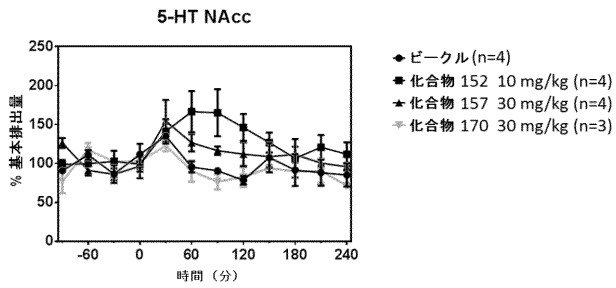
NAccにおけるDA放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのDA濃度として表したデータ)



【 図 6 】

Figure 6

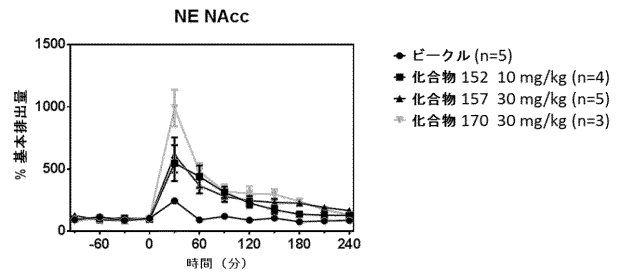
NAccにおける5-HT放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としての5-HT濃度として表したデータ)



【 図 7 】

Figure 7

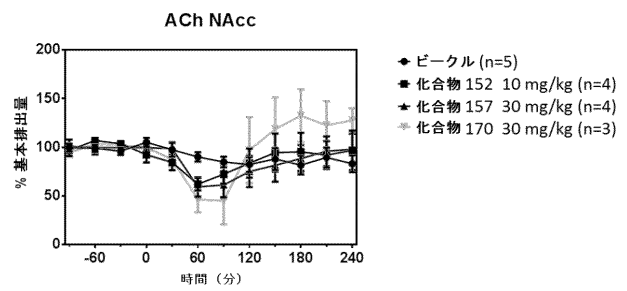
NAccにおけるNE放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのNE濃度として表したデータ)



【 図 8 】

Figure 8

NAccにおけるACh放出に対する化合物の効果
(ベースライン±SEMの%としてのACh濃度として表したデータ)



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/44511
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 45/06, A61P 43/00, A61K 31/55 (2017.01) CPC - A61K 45/06, C07D 417/06, A61K 31/554, A61K 31/55		
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)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2000/078742 A1 (Astrazeneca Uk Limited) 28 December 2000 (28.12.2000); p1, p4, p18, p29,	1-2, 6, 19-20
Y	US 2005/0267199 A1 (Hom et al.) 01 December 2005 (01.12.2005); para[0015], para[0825], para[1149]	1-6, 13, 16-21, 47-48
Y	US 2005/0032873 A1 (Hatzenbuehler et al.) 10 February 2005 (10.02.2005); p51, para[0008], para[0474]	1-5, 13, 16-18, 21, 47-48
A	Bianchi et al. 'Model Studies Towards Stephaoxocanes: Construction of the 2-Oxa-4-aza-phenalane Core of Stephaoxocandine and Elettisine', European Journal of Organic Chemistry, 04 December 2003 (04.12.2003), Vol.2003, page4731-4736; p4732	1-6, 13, 16-21, 47-48
A	US 2007/0185144 A1 (Zhong et al.) 09 August 2007 (09.08.2007); entire document	1-6, 13, 16-21, 47-48
A	US 2005/0239832 A1 (John et al.) 27 October 2005 (27.10.2005); entire document	1-6, 13, 16-21, 47-48
A	US 5,656,658 A (Hammarberg et al.) 12 August 1997 (12.08.1997); entire document	1-6, 13, 16-21, 47-48
A	US 7,414,066 B2 (Lim et al.) 19 August 2008 (19.08.2008); entire document	1-6, 13, 16-21, 47-48
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent 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 25 September 2017		Date of mailing of the international search report 21 DEC 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/44511

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6, 13, 16-21, 47-48

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/44511

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-21, 47-51 directed to a method for treating a neurological or psychiatric disease or disorder, or neuropsychiatric or behavior symptoms in a neurological disease or disorder, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject an effective amount of a compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of formula I will be searched to the extent that it encompasses the method for treating a neurological or psychiatric disease or disorder, or neuropsychiatric or behavior symptoms in a neurological disease or disorder, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject an effective amount of a compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: q1 is 0; q2 is 0, and the sum of q1 plus q2 is 0; R1, R2 and R3 are H; R4a, R4b, R7a, and R7b are H; R8, R9, R10 and R11 are H. It is believed that claims 1-6, 13, 16, 17(in part), 18-19, 20(in part), 21, 47-48 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be the method comprising administering the compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: q1 is 1; q2 is 0, and the sum of q1 plus q2 is 1; R1 is H; R2 and R3 are aliphatic (C1-C8)hydrocarbyl; R4a, R4b, R7a, and R7b are H; R5a and R5b are halogen; R8, R9, and R11 are H; and R10 is (C1-C6)alkoxy (i.e., claims 1-6, 9(in part), 12, 16, 18-19, 21, 47-48).

Group II: claims 22-46, 52-55 directed to a compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and the compound thereof

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a method for treating a neurological or psychiatric disease or disorder, or neuropsychiatric or behavior symptoms in a neurological disease or disorder, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject an effective amount of a unique compound of formula I, which is not required by any other invention of Group I+ or Group II

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of the method for treating a neurological or psychiatric disease or disorder, or neuropsychiatric or behavior symptoms in a neurological disease or disorder, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject an effective amount of the compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, containing the same.

Groups I+ and II share the technical feature of compound of formula I in claim 23.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the journal article entitled 'Model Studies Towards Stephaoxocanes: Construction of the 2-Oxa-4-aza-phenalene Core of Stephaoxocanidine and Elefine' by Bianchi et al. (hereinafter 'Bianchi'). Bianchi discloses a compound of formula I: wherein: q1 is 0; q2 is 0, and the sum of q1 plus q2 is 0; R1 and R2 are H; R3 is aliphatic (C2)hydrocarbyl substituted with two groups of (C1)alkoxy; R4a and R7a are H; R4b and R7b are (C1)alkyl; R8, R9, and R10 are H; and R11 is (C1)alkoxy (p4732, "Scheme 1. Compound 16").

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II. The inventions of Group I+ and II thus lack unity under PCT Rule 13.

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 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
C 0 7 D 311/76 (2006.01)	C 0 7 D 311/76	
C 0 7 D 311/92 (2006.01)	C 0 7 D 311/92	1 0 1
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
C 0 7 D 313/08 (2006.01)	C 0 7 D 313/08	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 313/10 (2006.01)	C 0 7 D 313/10	
C 0 7 D 311/02 (2006.01)	C 0 7 D 311/02	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 6 C

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 バディム・アレクサンドロフ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソウ・ミル・リバー・ロード 7 6 5 番

(72)発明者 キャリー・エイ・ボーエン

アメリカ合衆国 0 1 5 6 9 マサチューセッツ州アックスブリッジ、クイーン・オブ・ロージズ・レイン 1 7 番

(72)発明者 タリーン・ジー・ハナニア

アメリカ合衆国 1 0 5 9 5 ニューヨーク州バルハラ、リロイ・アベニュー 4 4 番、アパートメント 2

(72)発明者 ノエル・アーロン・パウエル

アメリカ合衆国 0 1 8 8 6 マサチューセッツ州ウエストフォード、カーライル・ロード 2 8 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB07 CC18 DD10 EE01 FF01 GG04 HH01

4C062 GG10 HH55 HH59 JJ13

4C071 AA01 AA08 BB01 BB05 CC12 EE07 FF17 HH17 KK01 LL01

4C072 AA01 AA07 BB02 BB06 CC01 CC11 CC16 EE13 FF15 GG01

GG08 JJ03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA10 CA01 CB22 CB27 GA16 MA01

MA04 MA17 MA23 MA35 MA37 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60

MA66 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZA22