

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5514804号
(P5514804)

(45) 発行日 平成26年6月4日 (2014. 6. 4)

(24) 登録日 平成26年4月4日 (2014. 4. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 319/20 (2006. 01) C O 7 D 319/20 C S P
A 6 1 K 31/357 (2006. 01) A 6 1 K 31/357
A 6 1 P 43/00 (2006. 01) A 6 1 P 43/00 1 O 5
A 6 1 P 25/00 (2006. 01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16 (2006. 01) A 6 1 P 25/16

請求項の数 12 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-506689 (P2011-506689)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月28日 (2009. 4. 28)
 (65) 公表番号 特表2011-518858 (P2011-518858A)
 (43) 公表日 平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/055137
 (87) 国際公開番号 W02009/133107
 (87) 国際公開日 平成21年11月5日 (2009. 11. 5)
 審査請求日 平成24年4月23日 (2012. 4. 23)
 (31) 優先権主張番号 PA200800598
 (32) 優先日 平成20年4月29日 (2008. 4. 29)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 61/049, 059
 (32) 優先日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508356445
 エヌエスエイビー、フィリアル アヴ ノ
 イロサーチ スウェーデン エービー、ス
 ヴェーリエ
 デンマーク国 ディケイ - 2750
 バラールupp、ペデルストラuppベユ 9
 3、ノイロサーチ エイ/エス気付
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100143258
 弁理士 長瀬 裕子

最終頁に続く

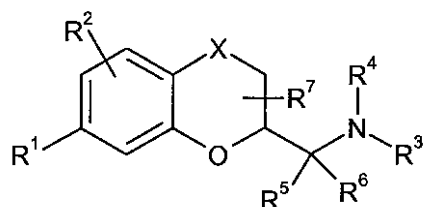
(54) 【発明の名称】 ドーパミン神経伝達のモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) の化合物、

【化 1】



(1)

10

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

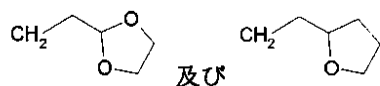
X は、O であり、R¹ は、S O R⁸、及び S O₂ R⁸ からなる群から選択され、R² は、H、CN、F、Cl、Br、I 及び CH₃ からなる群から選択され、

R³ は、C₁ ~ C₅ アルキル、アリル、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂F、
 CH₂CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4,

20

4 - トリフルオロブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、

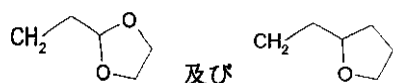
【化 2】



からなる群から選択され、

R^4 は、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、アリル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、

【化 3】



からなる群から選択され、或いは

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

R^8 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 及び CN からなる群から選択される]。

【請求項 2】

R^1 が、 SOR^8 及び SO_2R^8 からなる群から選択され、

R^8 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 及び CN からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

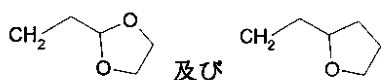
【請求項 3】

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

【請求項 4】

R^3 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、アリル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、

【化 4】

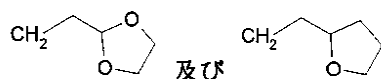


からなる群から選択される、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R^4 が、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、アリル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、

【化 5】



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

【請求項 6】

10

R⁵、R⁶ 及び R⁷ が、H 及び C H₃ からなる群から選択される、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

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

X は、Oを表し、

R¹ は、S O₂ R⁸を表し、

R² は、H、F 又は C l を表し、

R³ は、C₁ ~ C₅ アルキル、アリル、C H₂ C H₂ O C H₃、3, 3, 3 - トリフルオ
ロプロピル又は C H₂ C H₂ O Hを表し、

20

R⁴ は、H 又は C₁ ~ C₅ アルキルを表し、或いは

R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、全て H を表し、

R⁸ は、C₁ ~ C₃ アルキル又は C F₃ を表す]。

【請求項 8】

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ
ン - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン ;

N - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン ;

N - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン ;

30

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ
ン - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

N - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

N - メチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メタンアミン ;

N - メチル - 1 - [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4
- ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メタンアミン ;

2 - メチル - N - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1,
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

40

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

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ
ン - 2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン ;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベ
ンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン ;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベ

50

ゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

N - { [(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン;

N - { [(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン;

N - { [(2S) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

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

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロブ - 2 - エン - 1 - アミン;

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}ブタン - 1 - アミン;

N , N - ジメチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メタンアミン;

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 2 - アミン;

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - プロパン - 1 - アミン;

2 - ({ [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}アミノ)エタノール;

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

2 - メトキシ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

2 - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン;

N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

N - { [(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)アミン;

N - { [(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル)アミン;

1 - [(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロブ - 2 - エン - 1 - アミン;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル}ブタン - 1 - アミン;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - プロピルプロパン - 1 - アミン;

1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミン;

50

2, 2 - ジメチル - N - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン; 又は
N - ({ (2 S) - 7 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル) プロパン - 2 - アミン;
である、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

治療有効量の請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

10

【請求項 10】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩を含む医薬。

【請求項 12】

20

ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態であって、中枢神経系におけるドーパミン作動性機能の調節に応答する上記疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和するための、請求項 11 に記載の医薬であって、該疾患、障害又は状態が、運動障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、ジスキネジア、L - DOPA 誘発性ジスキネジア、ジストニア、チック、振戦、ハンチントン病、医原性精神障害及び幻覚症、非医原性精神障害及び幻覚症、統合失調症、統合失調症様障害、双極性障害、気分障害、不安障害、鬱病、強迫神経症、神経発達障害、自閉症スペクトラム障害、ADHD、脳性麻痺、ジルドゥラトウレット症候群、神経変性障害、認知症、加齢性認知機能障害、睡眠障害、性的障害、摂食障害、肥満、頭痛、筋緊張増大を特徴とする状態における痛み、薬物乱用、アルツハイマー病又はアルツハイマー病に関連する認知障害である、上記医薬。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミン神経伝達のもジュレーターとして有用であり、より具体的にはドーパミン作動性安定剤として有用である新規な 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシン - 2 - イル) - メタンアミン誘導体に関する。

【0002】

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

【背景技術】

40

【0003】

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

50

び精神医学的障害の両方の治療に有用であることが示されている。

【0004】

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

【0005】

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

10

【0006】

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

【0007】

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

【0008】

様々な塩素化1,4-ベンゾジオキサンが、1及び2-受容体のリガンドとして開示されている。例えば、Pharmacology、1983年、26(5)258~69頁; Molecular Pharmacology、1981年、20(2)295~301頁; Croatica Chemica Acta、1957年、29、363~367頁; 及びGazzetta Chimica Italiana 1957年、87、1303~1305頁参照のこと。

20

【0009】

化合物3-モルホリン-4-イルメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ダイオキシシ-6-カルボニトリルは、Funkeらの「7-置換-2-アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンの合成(Synthesis of 7-substituted-2-amionomethyl-1,4-benzodioxanes)」; Gazzetta Chimica Italiana、1961年、91、1268~1281頁によって合成中間体として開示されている。

30

【0010】

最後に、US5,126,366には、ベンゾジオキサンのある種のアミノフェノキシアルキル誘導体が記載されており、US5,166,367及びUS5,189,171には、抗精神病薬としてのある種のベンゾジオキサン誘導体が記載されており、US5,235,055には、抗精神病薬としてのある種のベンゾジオキサンメチルアミンのある種のキノリン誘導体が記載されており、US5,245,051には、抗精神病薬としてのある種のベンゾジオキサンメチルアミンのある種のクロマン誘導体が記載されており、US5,318,988には、ある種の2-アミノメチル-クロマンが記載されている。

40

【0011】

しかし、本発明の1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル)メタンアミン誘導体及びドーパミン作動性安定剤としてのそれらの使用は、全く報告されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、特に中枢神経系の障害の治療に有用な、薬学的に活性な新規な化合物を提供することである。さらなる目的は、ヒトの脳を含む哺乳動物の脳におけるドーパミン作動性系を調節するための化合物を提供することである。またさらなる目的は、ドーパ

50

ミン作動性安定剤プロファイルを有する新規な化合物を提供することである。さらなる目的は、経口投与後に治療効果を有する化合物を提供することである。またさらなる目的は、より最適な薬力学的特性、例えば動態挙動、バイオアベイラビリティ、可溶性及び有効性を有する化合物を提供することである。さらなる目的は、CNSの機能不全に関係する幾つかの障害の治療において、有効性又は副作用に関して現在公知のドーパミン作動性化合物よりも優れた化合物を提供することである。

【0013】

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

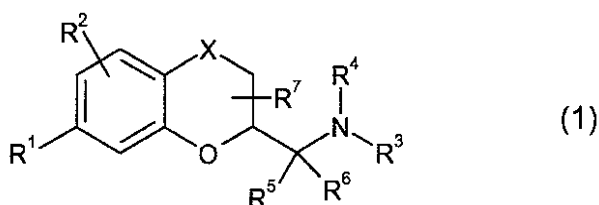
10

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の第1の態様では、本発明は、式1の化合物、

【化1】



20

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

【0015】

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

30

【0016】

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

【0017】

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

40

【0018】

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

【発明を実施するための形態】

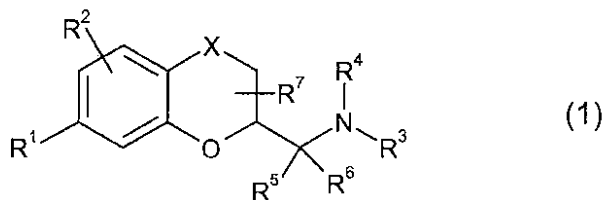
【0019】

1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル)メタンアミン誘導体

本発明の第1の態様では、本発明は、式1の化合物、

50

【化2】



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

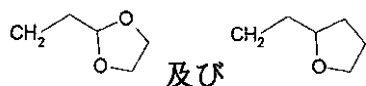
Xは、O、S、NH又はCH₂であり、

R¹は、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NH₂、SO₂NHCH₃及びSO₂N(CH₃)
からなる群から選択され、

R²は、H、CN、F、Cl、Br、I及びCH₃からなる群から選択され、

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

【化3】



からなる群から選択され、

R⁴は、H、C₁～C₅アルキル、アリル、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂
F、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CH₂F、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,
4,4-トリフルオロブチル、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH
(OH)CH₃、CH₂CH₂COCH₃、

【化4】



からなる群から選択され、

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

R⁵、R⁶及びR⁷は、H及びCH₃からなる群から選択され、

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

【0020】

より好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式1Aの化合物、

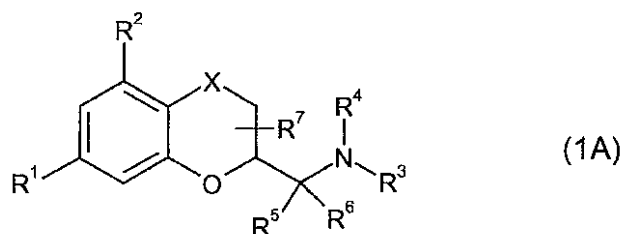
10

20

30

40

【化 5】



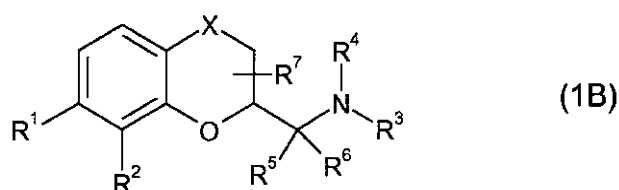
10

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

【0021】

より好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式 1 B の化合物、

【化 6】



20

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

【0022】

好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1 A 又は 1 B の化合物、その立体
 異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬
 学的に許容されるその塩であり、式中、X は、O、S、NH 又は CH_2 である。

30

【0023】

より好ましい一実施形態では、X は、O である。

【0024】

別のより好ましい実施形態では、X は、S である。

【0025】

第 3 のより好ましい実施形態では、X は、NH である。

【0026】

第 4 のより好ましい実施形態では、X は、 CH_2 である。

40

【0027】

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

R^1 は、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 及び $SO_2N(CH_3)$
) からなる群から選択され、

R^8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 及び CN からなる群から選択
 される。

【0028】

より好ましい一実施形態では、 R^1 は、 SOR^8 であり、 R^8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル

50

、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 及び CN からなる群から選択される。

【0029】

別のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 SO_2R^8 であり、 R^8 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 及び CN からなる群から選択される。

【0030】

第3のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 SO_2R^8 であり、 R^8 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル及び CF_3 からなる群から選択される。

【0031】

第4のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 SO_2NH_2 である。

【0032】

第5のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 SO_2NHCH_3 である。

【0033】

第6のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ である。

【0034】

第7のより好ましい実施形態では、 R^1 は、 SO_2CH_3 及び SO_2CF_3 からなる群から選択される。

【0035】

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

【0036】

より好ましい一実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0037】

別のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 CN である。

【0038】

第3のより好ましい実施形態では、 R^2 は、Fである。

【0039】

第4のより好ましい実施形態では、 R^2 は、Clである。

【0040】

第5のより好ましい実施形態では、 R^2 は、Brである。

【0041】

第6のより好ましい実施形態では、 R^2 は、Iである。

【0042】

第7のより好ましい実施形態では、 R^2 は、 CH_3 である。

【0043】

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

【0044】

第4の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式1、1A又は1Bの化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はそのN-オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^3 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、アリル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、

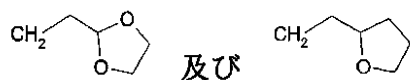
10

20

30

40

【化 7】



からなる群から選択される。

【 0 0 4 5 】

より好ましい一実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【 0 0 4 6 】

別のより好ましい実施形態では、 R^3 は、アリルである。

【 0 0 4 7 】

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

【 0 0 4 8 】

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

【 0 0 4 9 】

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

【 0 0 5 0 】

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

【 0 0 5 1 】

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

【 0 0 5 2 】

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

【 0 0 5 3 】

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

【 0 0 5 4 】

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

【 0 0 5 5 】

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

【 0 0 5 6 】

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

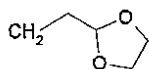
【 0 0 5 7 】

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

【 0 0 5 8 】

第 14 のより好ましい実施形態では、 R^3 は、

【化 8】

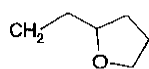


である。

【 0 0 5 9 】

第 15 のより好ましい実施形態では、 R^3 は、

【化 9】



である。

【 0 0 6 0 】

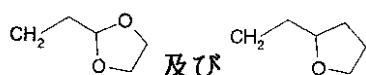
第 1 6 のより好ましい実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 及び CH_2CH_2OH からなる群から選択される。

【 0 0 6 1 】

第 5 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1 A 又は 1 B の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^4 は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CHF_2$ 、 CH_2CH_2F 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2COCH_3$ 、

10

【化 1 0】



からなる群から選択される。

【 0 0 6 2 】

より好ましい一実施形態では、 R^4 は、H である。

【 0 0 6 3 】

20

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

【 0 0 6 4 】

第 3 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、アリルである。

【 0 0 6 5 】

第 4 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH_2OCH_3$ である。

【 0 0 6 6 】

第 5 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH_2CH_2F$ である。

【 0 0 6 7 】

第 6 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH_2CHF_2$ である。

【 0 0 6 8 】

30

第 7 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 CH_2CH_2F である。

【 0 0 6 9 】

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

【 0 0 7 0 】

第 9 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、4, 4, 4 - トリフルオロブチルである。

【 0 0 7 1 】

第 1 0 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 CH_2CH_2OH である。

【 0 0 7 2 】

第 1 1 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH_2CH_2OH$ である。

40

【 0 0 7 3 】

第 1 2 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH(OH)CH_3$ である。

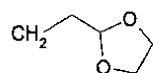
【 0 0 7 4 】

第 1 3 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、 $CH_2CH_2COCH_3$ である。

【 0 0 7 5 】

第 1 4 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、

【化 1 1】



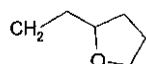
50

である。

【 0 0 7 6 】

第 1 5 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、

【 化 1 2 】



である。

【 0 0 7 7 】

第 1 6 のより好ましい実施形態では、 R^4 は、H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される。

【 0 0 7 8 】

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

【 0 0 7 9 】

より好ましい一実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、4 員の複素環式環であって、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 0 】

別のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 員の複素環式環であって、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 1 】

第 3 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子及び / 又は 1 つの追加の窒素原子を環員として場合によって含むことができ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 2 】

第 4 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子を環員として場合によって含むことができ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 3 】

第 5 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、6 員の複素環式環であって、 $C_1 \sim C_5$ アルキルで場合によって置換されていてもよい上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 4 】

第 6 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、6 員の複素環式環であって、1 つの酸素原子を環員として場合によって含むことができる上記複素環式環を形成する。

【 0 0 8 5 】

第 7 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル - ピペリジン又はモルホリンを形成する。

【 0 0 8 6 】

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

【 0 0 8 7 】

第 9 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジン基を形成する。

【 0 0 8 8 】

第 10 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピペリジン基を形成する。

【 0 0 8 9 】

第 11 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_5$ アルキル - ピペリジン基を形成する。

【 0 0 9 0 】

第 12 のより好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、モルホリン基を形成する。

【 0 0 9 1 】

第 7 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式 1、1 A 又は 1 B の化合物、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、H 及び CH_3 からなる群から選択される。

【 0 0 9 2 】

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

【 0 0 9 3 】

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

X は、O 又は CH_2 を表し、

R^1 は、 SO_2R^8 を表し、

R^2 は、H、F 又は Cl を表し、

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリル、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル又は CH_2CH_2OH を表し、

R^4 は、H 又は $C_1 \sim C_5$ アルキルを表し、或いは

R^3 及び R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アセチジン、ピロリジン、ピペリジン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル - ピペリジン又はモルホリン基を形成し、

R^5 、 R^6 及び R^7 は、全て H を表し、

R^8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は CF_3 を表す。

【 0 0 9 4 】

さらなるより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、

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

N - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン；

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

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン；

N - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン；

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン；

1 - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン ;

1 - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン ;

N - メチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メタンアミン ;

N - メチル - 1 - [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4
- ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メタンアミン ;

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } ピロリジン ;

10

3 - メチル - 1 - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 ,
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン ;

2 - メチル - N - { [(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 ,
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

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

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン ;

20

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン ;

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

N - { [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン ;

N - { [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;

30

N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 ,
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

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

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

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } プロブ - 2 - エン - 1 - アミン ;

4 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } モルホリン ;

40

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン ;

N , N - ジメチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 -
ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メタンアミン ;

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } プロパン - 2 - アミン ;

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン ;

50

- 2 - ({ [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ
- 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール ;
- N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;
- 2 - メトキシ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;
- 1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ -
2 - イル] メチル } アゼチジン ;
- 2 - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ; 10
- N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;
- N - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 ,
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;
- N - { [(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジ
オキシシ - 2 - イル] メチル } - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミン ;
- N - { [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピ
ル) アミン ;
- 1 - [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 20
4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロプ - 2 - エン - 1 - アミン ;
- 4 - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } モルホリン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン ;
- 1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ 30
ジオキシシ - 2 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミン ;
- N - エチル - N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ -
1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 2 - アミン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - メチルプロパン - 1 - アミン ;
- N - エチル - N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ -
1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン ;
- 2 - ({ [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン 40
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - メチルエタンアミン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - 2 - メトキシエタンアミン ;
- 1 - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } アゼチジン ;
- N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン
ゾジオキシシ - 2 - イル] メチル } - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン ;
- 1 - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベン 50

ゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}ピロリジン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロブ - 2 - エン - 1 - アミン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}ブタン - 1 - アミン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - プロピルプロパン - 1 - アミン;

1 - [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミン;

N - エチル - N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン; 10

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 2 - アミン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - メチルプロパン - 1 - アミン;

N - エチル - N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン;

2 - ([(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}アミノ)エタノール;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - メチルエタンアミン; 20

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - 2 - メトキシエタンアミン;

1 - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}アゼチジン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン;

1 - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}ピロリジン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - プロパン - 1 - アミン; 30

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン;

N - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン;

1 - {[(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}ピペリジン;

1 - [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン;

N - {[(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル} - プロパン - 1 - アミン; 40

2 , 2 - ジメチル - N - {[(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジジオキシシ - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン;

N - メチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メタンアミン;

N - {[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル}エタンアミン;

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

4 - {[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 50

メチル}モルホリン；

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

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

N , N - ジメチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロ
メン - 2 - イル]メタンアミン；

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン
- 2 - イル]メチル}エタンアミン；

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]
メチル}プロパン - 2 - アミン； 10

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

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

2 - ({ [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル
]メチル}アミノ)エタノール；

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン
- 2 - イル]メチル}エタンアミン；

2 - メトキシ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメ
ン - 2 - イル]メチル}エタンアミン； 20

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]
メチル}アゼチジン；

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

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]
メチル}ピロリジン；

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]
メチル}ピペリジン；

3 - フルオロ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメ
ン - 2 - イル]メチル}プロパン - 1 - アミン； 30

4 - { [(S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 ,
4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル]メチル}モルホリン；又は

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

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

【 0 0 9 5 】

別のさらにより好ましい実施形態では、本発明の化合物は、N - { [(2 S) - 7 - (メ
チルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシン - 2 - イル]メチ
ル} - プロパン - 1 - アミン、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意
の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩である。 40

【 0 0 9 6 】

第3のさらにより好ましい実施形態では、本発明の化合物は、N - { [(2 S) - 5 -
フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシン
- 2 - イル]メチル}エタンアミン、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体
の任意の混合物又はそのN - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 9 7 】

第4のさらにより好ましい実施形態では、本発明の化合物は、N - { [(2 S) - 5 -
クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシン - 50

2 - イル } メチル } エタンアミン、その立体異性体のいずれか若しくはその立体異性体の任意の混合物又はその N - オキシド或いは薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 9 8 】

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

【 0 0 9 9 】

置換基の定義

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

【 0 1 0 0 】

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

【 0 1 0 1 】

「アリル」という用語は、基 - CH₂ - CH = CH₂ を指す。

【 0 1 0 2 】

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

【 0 1 0 3 】

薬学的に許容される塩

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

【 0 1 0 4 】

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

【 0 1 0 5 】

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

【 0 1 0 6 】

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

【 0 1 0 7 】

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

【 0 1 0 8 】

本発明の化合物のプレドラッグ又はプロドラッグ形態の例には、本発明の物質の適切な

10

20

30

40

50

プロドラッグの例が含まれ、それには、親化合物の1つ又は複数の反応性又は誘導体化可能な (d e r i v a t i z a b l e) 基において修飾されている化合物が含まれる。特に興味深いのは、カルボキシ基、ヒドロキシ基又はアミノ基において修飾されている化合物である。適切な誘導体の例は、エステル又はアミドである。

【0109】

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

【0110】

立体異性体

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

【0111】

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

【0112】

ラセミ体は、公知の方法及び技術によって、光学対掌体に分割することができる。エナンチオマー化合物 (エナンチオマー中間体を含む) を分離する一方法は、化合物がキラル酸である場合、光学的に活性なアミンを使用して、酸での処理によって分割したジアステレオマー塩を遊離することである。ラセミ体を光学対掌体に分割する別の方法は、光学的に活性なマトリックスに対するクロマトグラフィーに基づくものである。したがって本発明のラセミ化合物は、例えばD又はL (酒石酸塩、マンデル酸塩又はカンファースルホン酸塩) 塩の、例えば分別結晶によって、それらの光学対掌体に分割することができる。

【0113】

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

【0114】

光学異性体を分割するさらなる方法は、当技術分野で公知である。かかる方法には、 J a q u e s J . C o l l e t A 及び W i l e n S によって、 「エナンチオマー、ラセミ体及び分割 (E n a n t i o m e r s , R a c e m a t e s , a n d R e s o l u t i o n s) 」、 J o h n W i l e y 及び S o n s 、 N e w Y o r k (1 9 8 1 年) に記載されている方法が含まれる。

【0115】

光学的に活性な化合物は、光学的に活性な出発材料から調製することもできる。

【0116】

N - オキシド

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

【0117】

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

【0118】

標識化合物

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

【0119】

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

【0120】

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

10

【0121】

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

【0122】

調製方法

20

本発明の化合物は、化学合成のための通常の方法、例えば実施例に記載の方法によって調製することができる。本願に記載の方法のための出発材料は公知であり、又は市販の化学物質から定法によって容易に調製することができる。

【0123】

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

【0124】

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

【0125】

30

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

【0126】

生物学的活性

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

40

【0127】

本発明の代表的な化合物を、表 1 に示す。

【0128】

表 1 : 試験化合物の全身投与後の、ラットの線条体における DOPAC (3, 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸) の増大に対する ED_{50} 推定値。方法及び統計的計算については、同封の試験を参照のこと。

【表 1】

実施例	ED ₅₀ DOPAC* μmol/kg
実施例 2	47 (39-76)
実施例 3	6.1 (5.4-8.3)
実施例 7	12 (8.9-21)
実施例 16	29 (24-38)
実施例 19	<3.7
実施例 21	6.8 (5.8-8.2)
実施例 23	14 (12-17)

10

20

30

【0129】

本発明の化合物は、ドーパミンを調節する特性を保持し、本化合物及びそれらの医薬組成物の両方は、精神障害及び神経障害の両方を含む数々の中枢神経系障害の治療に有用である。特に、本化合物及びそれらの医薬組成物は、ドーパミン系が、直接又は間接的な原因による機能不全であるCNS障害の治療に使用することができる。

【0130】

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

40

【0131】

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

【0132】

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

【0133】

ドーパミン作動性系に対して調節作用を有する化合物は、運動及び認知機能を改善するために、並びに加齢に関係する情緒障害、神経変性（例えば、認知症及び加齢性認知機能障害）及び発達障害（自閉症スペクトラム障害、ADHD、脳性麻痺、ジルドゥラトゥレ

50

ット症候群など)並びに脳損傷後の治療において使用することもできる。かかる脳損傷は、外傷性、炎症性、感染性、腫瘍性、血管性、低酸素性若しくは代謝性原因によって、又は外因性化学物質との毒性反応によって誘発され得る(外因性化学物質は、乱用物質、薬学的化合物及び環境毒素からなる群から選択される)。

【0134】

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

【0135】

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

10

【0136】

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

【0137】

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

20

【0138】

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

【0139】

自発運動に対する本発明の化合物の作用を、表2に示す。

【0140】

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

30

【表 2】

実施例	対照群	3.7 $\mu\text{mol/kg}$	11 $\mu\text{mol/kg}$	33 $\mu\text{mol/kg}$
実施例 2	10344 ± 832	10728 ± 1557	10346 ± 857	11427 ± 1559
実施例 3	8716 ± 1719	10297 ± 860	8973 ± 2186	6830 ± 128
実施例 7	8563 ± 1112	7905 ± 656	5469 ± 734	3334 ± 780
実施例 16	11694 ± 2724	13645 ± 3301	11807 ± 2628	18642 ± 2454
実施例 19	7422 ± 731	6123 ± 710	3191 ± 387	1936 ± 370
実施例 21	9550 ± 1385	12080 ± 1292	8930 ± 631	4430 ± 775
実施例 23	9144 ± 2115	9551 ± 1284	9722 ± 1247	7700 ± 1039

【0141】

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

【0142】

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

【表 3】

実施例	ED ₅₀ μmol/kg
実施例 3	9.6 (4.0-17)
実施例 19	3.4 (2.1-4.5)
実施例 21	21 (12-29)

10

【0143】

医薬組成物

20

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

【0144】

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

30

【0145】

臨床実施において、本発明の化合物は、通常、活性成分を遊離塩基として、又は塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩若しくはスルファミン酸塩などの薬学的に許容される非毒性の酸付加塩として、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬調製物の形態で、経口、直腸、経鼻投与され、又は注射によって投与されることになる。担体は、固体、半固体又は液体調製物であってよい。通常、活性物質は、調製物の0.1及び99重量%、より具体的には注射を企図した調製物については0.5及び20重量%の間、経口投与に適した調製物については0.2及び50重量%の間を構成することになる。

【0146】

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

40

50

加することができる。

【 0 1 4 7 】

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

【 0 1 4 8 】

経口投与に適した錠剤及びカプセル製剤の例を以下に示す。

10

錠剤 I m g / 錠剤

化合物 1 0 0

ラクトース P h . E u r 1 8 2 . 7 5

クロスカルメロースナトリウム 1 2 . 0

トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト) 2 . 2 5

ステアリン酸マグネシウム 3 . 0

錠剤 I I m g / 錠剤

化合物 5 0

ラクトース P h . E u r 2 2 3 . 7 5

クロスカルメロースナトリウム 6 . 0

トウモロコシデンプン 1 5 . 0

ポリビニルピロリドン (5 % w / v ペースト) 2 . 2 5

ステアリン酸マグネシウム 3 . 0

錠剤 I I I m g / 錠剤

化合物 1 . 0

ラクトース P h . E u r 9 3 . 2 5

クロスカルメロースナトリウム 4 . 0

トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト) 0 . 7 5

ステアリン酸マグネシウム 1 . 0

カプセル m g / カプセル

化合物 1 0

ラクトース P h . E u r 4 8 8 . 5

マグネシウム 1 . 5

20

30

【 0 1 4 9 】

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

40

【 0 1 5 0 】

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

【 0 1 5 1 】

鼻腔内投与又は吸入による投与について、本発明の化合物は、溶液剤、乾燥散剤又は懸

50

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

【0152】

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

【0153】

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

【0154】

治療を受ける障害及び患者並びに投与経路に応じて、組成物は様々な用量で投与され得る。投与はまた、効力と吸収性の関係並びに投与頻度及び経路に応じて変わるようになる。かかる用量は、1日1回、2回又は3回以上投与することができる。本発明の化合物は、1日当たり体重1kgにつき0.01mgから500mgの範囲の用量で対象に投与できるが、治療を受ける対象の体重、性別及び状態、治療を受ける病状、並びに選択される特定の投与経路に応じて、必然的に変動が生じることになる。しかし最も望ましくは、1日当たり体重1kgにつき0.1mgから10mgの範囲の投与量レベルの単回用量又は分割用量が、疾患の治療のためにヒトに使用される。或いは、化合物の0.1nMから10μMの間の血清濃度が得られるような投与量レベルである。

【実施例】

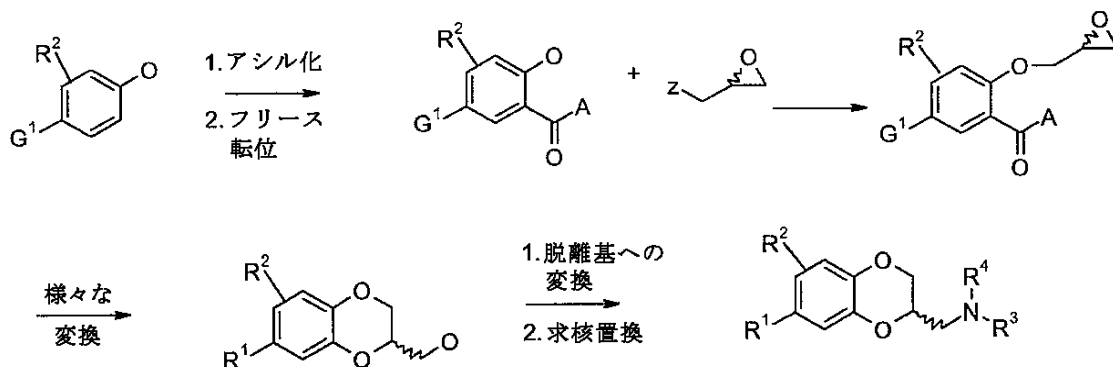
【0155】

本発明を、以下の実施例において、またスキーム1～4において以下に概説の通りさらに例示するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0156】

【化13】

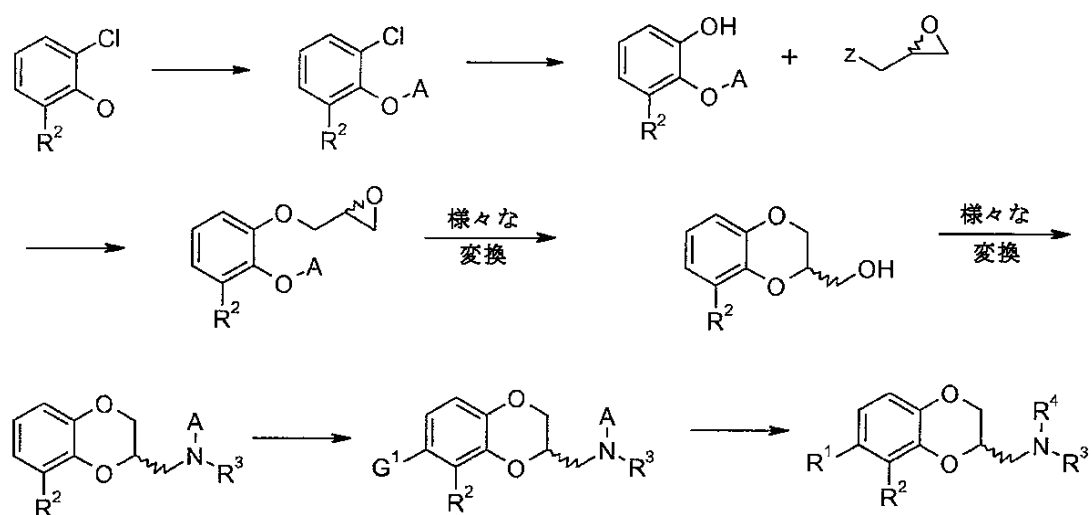
スキーム1



【0157】

【化 1 4】

スキーム 2

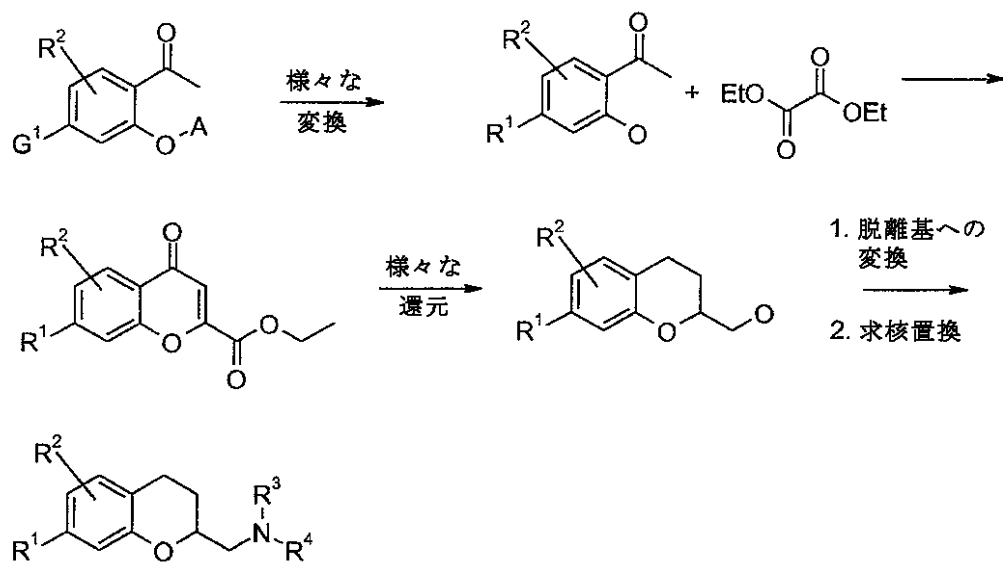


【 0 1 5 8 】

【化 1 5】

20

スキーム 3

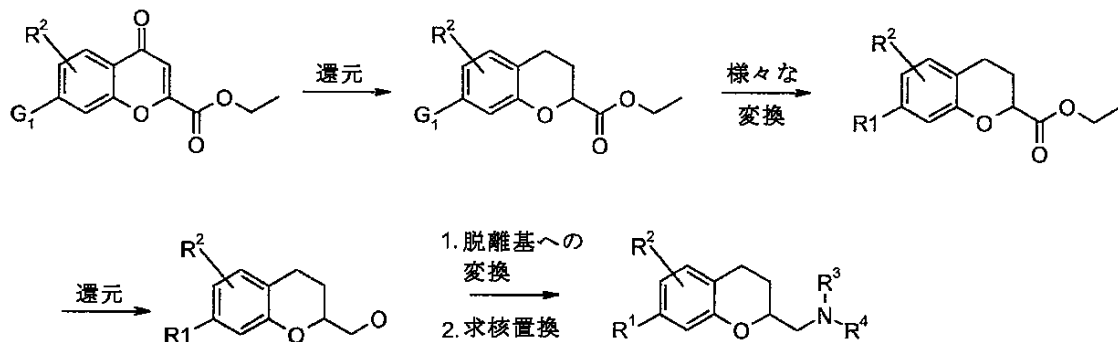


【 0 1 5 9 】

40

【化 16】

スキーム 4



10

【0160】

スキーム 1 ~ 4 の置換基は、以下の通りである。z は脱離基であり、G¹ は、R¹ 又は R¹ に変換することができる基であり、A は、アルキル、水素又は保護基である。R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、先に定義の通りである。

20

【0161】

(実施例 1)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン

[7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.4 g、0.90 mmol)、プロパン - 1 - アミン (1 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 ° で 30 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及び小型シリカプラグ (DCM / MeOH) で精製した。収率：0.2 g、90%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 223 °。MSm/z (相対強度、70 eV) 285 (M⁺, 5)、256 (4)、207 (5)、73 (5)、72 (bp)。

30

【0162】

(実施例 2)

N - { [(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン

[(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.7 g、1.8 mmol)、プロパン - 1 - アミン (1 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 ° で 20 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) で精製した。収率：0.4 g、73%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 228 °。MSm/z (相対強度、70 eV) 285 (M⁺, 3)、207 (4)、73 (5)、72 (bp)、70 (5)。[α]_D²⁵ = +67° (MeOH)。

40

【0163】

(実施例 3)

N - { [(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン

[(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.4 g、0.9 mmol)、プロパン - 1 - アミン (1 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の

50

下、120 で20分間加熱した。SCX-3カラム(TEA/MeOH)及び小型シリカプラグ(DCM/MeOH)で精製した。収率: 0.2 g、90%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 228。MSm/z(相対強度、70 eV) 285(M⁺, 2)、79(3)、73(5)、72(b.p.)、70(5)。[α]_D²⁰ = -73°(MeOH)。

【0164】

(実施例4)

N-{[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}エタンアミン

[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.7 g、1.8 mmol)、エタンアミン(1 ml、水中70%)及びACN(3 ml)の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で30分間加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィー及びSCX-3カラム(TEA/MeOH)で精製した。収率: 0.4 g、72%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 261。MSm/z(相対強度、70 eV) 271(M⁺, 19)、226(4)、207(9)、79(6)、58(b.p.)。

【0165】

(実施例5)

N-{[(2S)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}エタンアミン

[(2R)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.0 g、2.51 mmol)、エタンアミン(2 ml、水中70%)及びACN(6 ml)の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で20分間加熱した。SCX-3カラム(TEA/MeOH)及びフラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc/MeOH)で精製した。収率: 0.53 g、78%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 271。MSm/z(相対強度、70 eV) 271(M⁺, 29)、58(100)、59(10)、272(7)、79(5)。[α]_D²⁰ = -66°(MeOH)。

【0166】

(実施例6)

1-{[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}ピペリジン

[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.6 g、1.5 mmol)、ピペリジン(1 ml)及びACN(3 ml)の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で20分間加熱した。SCX-3カラム(TEA/MeOH)及び小型シリカプラグによるフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH、5:95)で精製した。収率: 0.4 g、85%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 248。MSm/z(相対強度、70 eV) 311(M⁺, 1)、310(M⁺, 2)、207(3)、99(7)、98(b.p.)。

【0167】

(実施例7)

1-{[(2S)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}ピペリジン

実施例3に従って、[(2R)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.4 g、1 mmol)、ピペリジン(1 ml)及びACN(3 ml)を使用して調製した。収率: 0.3 g、94%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。

M . p . 2 2 7 。 M S m / z (相 対 強 度 、 7 0 e V) 3 1 1 (M + , 1) 、 3 1 0 (M + , 1) 、 9 9 (7) 、 9 8 (b p) 、 7 9 (2) 、 5 5 (4) 。 [] = - 6 5 ° (M e O H) 。

【 0 1 6 8 】

(実 施 例 8)

1 - { [(2 R) - 7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ チ ル } ピ ペ リ ジ ン

[(2 S) - 7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ チ ル 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ネ ー ト (0 . 5 g 、 1 . 1 m m o l) 、 ピ ペ リ ジ ン (1 m l) 及 び A C N (3 m l) の 混 合 物 を 、 マ イ ク ロ 波 放 射 の 下 、 1 2 0
で 2 0 分 間 加 熱 し た 。 S C X - 3 カ ラ ム (T E A / M e O H) 及 び フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト
グ ラ フ ィ ー に よ っ て 、 最 初 に 溶 離 液 と し て (D C M / M e O H) で 、 次 い で 溶 離 液 と し て
(E t O A c / M e O H) を 用 い て 精 製 し た 。 収 率 : 0 . 2 g 、 7 2 % 。 ア ミ ン を 塩 酸 塩
に 変 換 し 、 E t O H / E t ₂ O か ら 結 晶 化 さ せ た 。 M . p . 2 2 6 。 M S m / z (相 対 強 度 、 7 0 e V) 3 1 1 (M + , 1) 、 3 1 0 (M + , 1) 、 9 9 (7) 、 9 8 (b p)
、 7 9 (2) 、 5 5 (4) 。 [] = + 6 2 ° (M e O H) 。

10

【 0 1 6 9 】

(実 施 例 9)

N - メ チ ル - 1 - [7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ タ ン ア ミ ン

20

実 施 例 5 に 従 っ て 、 [7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ
ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ チ ル 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ネ ー ト (0 . 4 g 、 0 . 9 m
m o l) 、 メ タ ン ア ミ ン (E t O H 中 3 3 % 、 1 m l) 及 び A C N (3 m l) を 使 用 し て
調 製 し た 。 収 率 : 0 . 2 g 、 7 6 % 。 ア ミ ン を 塩 酸 塩 に 変 換 し 、 M e O H / E t ₂ O か ら
結 晶 化 さ せ た 。 M . p . 2 7 3 。 M S m / z (相 対 強 度 、 7 0 e V) 2 5 7 (M + , 7
9) 、 7 9 (b p) 、 7 0 (7 0) 、 6 3 (5 9) 、 5 1 (8 3) 。

【 0 1 7 0 】

(実 施 例 1 0)

N - メ チ ル - 1 - [(2 S) - 7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 -
ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ タ ン ア ミ ン

30

実 施 例 3 に 従 っ て 、 [(2 R) - 7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 ,
4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 - イ ル] メ チ ル 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ネ ー ト (0 . 4 g
、 1 m m o l) 、 メ タ ン ア ミ ン (E t O H 中 3 3 % 、 1 m l) 及 び A C N (3 m l) を 使
用 し て 調 製 し た 。 収 率 : 0 . 2 g 、 8 9 % 。 ア ミ ン を 塩 酸 塩 に 変 換 し 、 M e O H / E t ₂
O か ら 結 晶 化 さ せ た 。 M . p . 2 4 8 。 M S m / z (相 対 強 度 、 7 0 e V) 2 5 7 (M
+ , b p) 、 7 9 (8 6) 、 7 0 (5 9) 、 6 3 (5 0) 、 5 1 (7 1) 。 [] = - 5
9 ° (M e O H) 。

【 0 1 7 1 】

(実 施 例 1 1)

1 - { [7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン -
2 - イ ル] メ チ ル } ピ ロ リ ジ ン

40

[7 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) - 2 , 3 - ジ ヒ ド ロ - 1 , 4 - ベ ン ゾ ダ イ オ キ シ ン - 2 -
イ ル] メ チ ル 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ネ ー ト (0 . 4 g 、 0 . 9 m m o l) 、 ピ ロ リ ジ ン
(1 m l) 及 び A C N (3 m l) の 混 合 物 を 、 マ イ ク ロ 波 放 射 の 下 、 1 2 0
で 2 0 分 間 加 熱 し た 。 S C X - 3 カ ラ ム (T E A / M e O H) 及 び フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ
フ ィ ー (イ ソ オ ク タ ン / E t O A c / M e O H) で 2 回 精 製 し た 。 収 率 : 0 . 2 g 、 7 5
% 。 ア ミ ン を 塩 酸 塩 に 変 換 し 、 M e O H / E t ₂ O か ら 結 晶 化 さ せ た 。 M . p . 2 2 1
。 M S m / z (相 対 強 度 、 7 0 e V) 2 9 7 (M + , 1) 、 8 5 (6) 、 8 4 (b p) 、
7 9 (2) 、 5 5 (4) 。

【 0 1 7 2 】

50

(実施例 12)

3 - メチル - 1 - { [(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン

[(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.20 g、0.5 mmol)、3 - メチルピペリジン (0.35 ml、3 mmol) 及び ACN (2 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 30 分間加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製した。収率: 0.097 g、85%。アミンをフマル酸塩に変換し、MeOH / (i-Pr)₂O から結晶化させた。M.p. 159。MS m/z (相対強度、70 eV) 325 (M⁺, 1)、113 (83)、112 (bp)、69 (43)、55 (46)。[] = +50° (MeOH)。

【0173】

(実施例 13)

2 - メチル - N - { [(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

[(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.2 g、0.5 mmol)、2 - メチルプロパン - 1 - アミン (1 ml) 及び ACN (2 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 30 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) で精製した。収率: 0.1 g、77%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 213。MS m/z (相対強度、70 eV) 299 (M⁺, 4)、256 (16)、207 (11)、86 (bp)、57 (8)。[] = +65° (MeOH)。

【0174】

(実施例 14)

2 - メチル - N - { [(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

[(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.19 g、0.48 mmol)、2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0.9 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH) で精製した。収率: 0.11 g、74%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 214。MS m/z (相対強度、70 eV) 299 (M⁺, 6)、86 (100)、256 (21)、57 (8)、70 (6)。[] = -58° (MeOH)。

【0175】

(実施例 15)

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

実施例 14 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.175 g、0.44 mmol)、N - メチルプロパン - 1 - アミン (0.35 ml) 及び ACN (2 ml) を使用して調製した。収率: 0.11 g、84%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 222。MS m/z (相対強度、70 eV) 299 (M⁺, 1) 86 (100)、58 (8)、84 (6)、87 (6)。

【0176】

(実施例 16)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン

実施例 14 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベン

10

20

30

40

50

ゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 1 7 5 g、0 . 4 4 m m o l)、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (1 m l) 及び A C N (3 m l) を使用して調製した。収率：0 . 1 1 g、7 7 %。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M . p . 1 8 2 。MSm / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 7 (M + , 1) 1 1 4 (1 0 0)、2 9 8 (1 7)、1 1 5 (8)、8 6 (6)。

【 0 1 7 7 】

(実施例 1 7)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル} - N - プロパン - 1 - アミン

実施例 5 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 3 g、0 . 7 m m o l)、プロパン - 1 - アミン (1 m l) 及び A C N (2 m l) を使用して調製した。収率：0 . 2 g、7 0 %。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M . p . 1 9 8 。MSm / z (相対強度、7 0 e V) 3 0 3 (M + , 1 0)、2 8 1 (3 8)、2 0 7 (8 5)、7 2 (b p)、7 0 (3 9)。

【 0 1 7 8 】

(実施例 1 8)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 3 g、0 . 8 m m o l)、エタンアミン (1 m l、水中 7 0 %) 及び A C N (2 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、1 2 0 で 2 0 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製した。収率：0 . 1 g、6 1 %。アミンを塩酸塩に変換し、EtOH から結晶化させた。M . p . 2 5 6 。MSm / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 9 (M + , 1 2)、7 0 (1 7)、5 9 (2 0)、5 8 (b p)、5 6 (1 9)。

【 0 1 7 9 】

(実施例 1 9)

N - { [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル}エタンアミン

実施例 5 に従って、[(2 R) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 5 6 g、1 . 3 3 m m o l)、エタンアミン (1 m l、水中 7 0 %) 及び A C N (3 m l) を使用して調製した。収率：0 . 3 2 g、8 3 %。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M . p . 2 7 4 。MSm / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 9 (M + , 3)、7 0 (3)、5 9 (4)、5 8 (b p)、5 6 (3)。[] = - 5 8 ° (MeOH)。

【 0 1 8 0 】

(実施例 2 0)

1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 4 g、1 m m o l)、メタンアミン (1 m l、水中 4 0 %) 及び A C N (3 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、1 2 0 で 2 0 分間加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) で精製することによって、標題化合物を得た。収率：0 . 2 g、6 9 %。アミンを塩酸塩に変換し、EtOH / Et₂O から結晶化させた。M . p . 2 4 3 。MSm / z (相対強度、7 0 e V) 2 7 5 (M + , 8 1)、9 7 (4 8)、7 0 (b p)、6 9 (7 3)、6 3 (5 8)。

【0181】

(実施例21)

N - { [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン (0 . 3 6 g , 0 . 9 7 m m o l) 、 メタノール (5 m l) 及び P d / C (0 . 1 g) の混合物に、N₂ 下でトリエチルシラン (4 . 7 m l 、 3 0 m m o l) を滴加した。溶液を室温で16時間攪拌し、セライト濾過した。溶媒を蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / E t O A c / - E t₃N) によって、標題化合物を得た。収率：0 . 1 2 g 、 4 1 % 。アミンを塩酸塩に変換し、M e O H / E t₂O から結晶化させた。M . p . 2 2 6 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 0 3 (M + , 4) 、 2 7 4 (7) 、 7 3 (5) 、 7 2 (b p) 、 7 0 (8) 。 [] = - 6 0 ° (M e O H) 。

10

【0182】

(実施例22)

N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例2に従って、[(2 R) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 2 7 g , 0 . 6 8 m m o l) 、 エタンアミン (1 m l 、 水中 7 0 %) 及び A C N (2 m l) を使用して調製した。収率：0 . 1 7 0 g 、 7 6 % 。アミンを塩酸塩に変換し、アセトニトリルから再結晶化させた。M . p . 2 0 8 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 5 (M + , 1) 5 8 (b p) 、 5 6 (8) 、 7 9 (5) 、 5 9 (4) 。 [] = - 4 0 ° (M e O H) 。

20

【0183】

(実施例23)

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

[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 3 0 g , 0 . 7 5 m m o l) 、 プロパン - 1 - アミン (1 m l) 及びアセトニトリル (5 m l) の混合物を、還流下で終夜攪拌した。S C X - 3 カラム (T E A / M e O H) 及び分取 H P L C (M e O H / N H₃ 緩衝液) で精製した。収率：0 . 1 9 g 、 8 9 % 。アミンを塩酸塩に変換し、アセトニトリルから再結晶化させた。M . p . 2 1 4 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 3 (M + , 1 2) 、 2 5 4 (1 2) 、 1 3 1 (6) 、 7 3 (5) 、 7 2 (b p) 。

30

【0184】

(実施例24)

N - { [(2 S) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

実施例2に従って、[(2 R) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 3 9 g , 0 . 9 8 m m o l) 、 プロパン - 1 - アミン (1 m l) 及び A C N (2 m l) を使用して調製した。収率：0 . 1 5 0 g 、 4 5 % 。アミンを塩酸塩に変換し、アセトニトリルから再結晶化させた。M . p . 1 7 5 。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 3 9 (M + , 2) 3 1 0 (1 0) 、 2 7 0 (6) 、 7 2 (b p) 、 7 0 (6) 。 [] = + 5 0 ° (M e O H) 。

40

【0185】

(実施例25)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロブ - 2 - エン - 1 - アミン

50

[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 プロパ - 2 - エン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 及び A C N (3 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で20分間加熱した。MS m / z (相対強度、70 e V) 283 (M + , 4) 、 79 (4) 、 71 (6) 、 70 (b p) 、 68 (4) 。

【 0 1 8 6 】

(実施例 2 6)

4 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } モルホリン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 モルホリン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。MS m / z (相対強度、70 e V) 313 (M + , 1) 、 101 (6) 、 100 (b p) 、 70 (2) 、 56 (4) 。

【 0 1 8 7 】

(実施例 2 7)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 ブタン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。MS m / z (相対強度、70 e V) 299 (M + , 6) 、 256 (5) 、 87 (6) 、 86 (b p) 、 70 (5) 。

【 0 1 8 8 】

(実施例 2 8)

N , N - ジメチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタンアミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 N - メチルメタンアミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。MS m / z (相対強度、70 e V) 271 (M + , 1) 、 84 (2) 、 79 (3) 、 59 (4) 、 58 (b p) 。

【 0 1 8 9 】

(実施例 2 9)

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 N - エチルエタンアミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。MS m / z (相対強度、70 e V) 299 (M + , 1) 、 87 (6) 、 86 (b p) 、 84 (2) 、 58 (5) 。

【 0 1 9 0 】

(実施例 3 0)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 2 - アミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 4 6 m m o l) 、 プロパン - 2 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (3 m l) を使用して調製した。MS m / z (相対強度、70 e V) 211 (34) 、 139 (4) 、 98 (5) 、 70 (7) 、 58 (b p) 。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 1 】

(実施例 3 1)

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

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

【 0 1 9 2 】

(実施例 3 2)

2 - ({ [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g、0 . 0 4 6 m m o l)、2 - アミノエタノール (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。

【 化 1 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.47 (1H, d, J 2), δ 7.42 (1H, dd, J 8, 2), δ 7.07 (1H, d, J 8.0), δ 4.43 (1H, dd, J 12, 2.4), δ 4.37 (1H, m), δ 4.09 (1H, dd J 12, 7.2), δ 3.68 (2H, t, J 5.6), δ 3.07 (3H, s), δ 2.94 (2H, m), 2.80 (2H, m) ppm (J 値は Hz 単位で、シフトは 3. 31 ppm の溶媒ピークに対する値)。

【 0 1 9 3 】

(実施例 3 3)

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g、0 . 0 4 6 m m o l)、N - メチルエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 5 (M + , 1)、8 4 (2)、7 9 (2)、7 3 (5)、7 2 (b p)。

【 0 1 9 4 】

(実施例 3 4)

2 - メトキシ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g、0 . 0 4 6 m m o l)、2 - メトキシエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 0 1 (M + , 2)、2 5 6 (1 9)、8 8 (b p)、5 6 (1 2)、5 8 (7)。

【 0 1 9 5 】

(実施例 3 5)

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } アゼチジン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 1 8 g、0 . 0 4 6 m m o l)、2 - アゼチジン (0 . 1 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製

10

20

30

40

50

した。MSm/z (相対強度、70 eV) 283 (M⁺, 1)、79 (3)、71 (5)、70 (bp)、51 (3)。

【0196】

(実施例36)

2-メチル-N-{[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}プロパン-1-アミン

実施例25に従って、[7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.018g、0.046mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 299 (M⁺, 6)、256 (20)、86 (bp)、70 (6)、57 (8)。

【0197】

(実施例37)

N-{[(2S)-8-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}エタンアミン

実施例21に従って、N-ベンジル-N-{[(2S)-8-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}、エタンアミン(0.95g、2.5mmol)、メタノール(5ml)、Pd/C(0.2g)及びトリエチルシラン(12ml、75mmol)を使用して調製した。収率0.27g、37%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 270。MSm/z (相対強度、70 eV) 289 (M⁺, 5)、97 (4)、69 (4)、58 (bp)、56 (5)。[α]_D²⁰ = -64° (MeOH)。

【0198】

(実施例38)

N-{[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}エタンアミン

実施例5に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.47g、1.09mmol)、エタンアミン(1ml、水中70%)及びACN(7ml)を使用して調製した。収率：0.278g、83%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 267。MSm/z (相対強度、70 eV) 305 (M⁺, 4)、63 (3)、59 (4)、58 (bp)、56 (5)。[α]_D²⁰ = -62° (MeOH)。

【0199】

(実施例39)

N-{[(2S)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミン

[(2S)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチルアミン(0.31g、1.27mmol)、1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン(0.16ml、1.4mmol)、K₂CO₃(0.35g、2.5mmol)及びACN(4ml)の混合物を、マイクロ波放射の下、120で40分間加熱した。生成物を蒸発乾固させ、分取HPLC(MeOH/NH₃緩衝液)によって精製した。収率：0.19g、44%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH/Et₂Oから結晶化させた。M.p. 204。MSm/z (相対強度、70 eV) 339 (M⁺, 3)、127 (5)、126 (bp)、79 (4)、51 (4)。[α]_D²⁰ = -52° (MeOH)。

【0200】

(実施例40)

N-{[(2S)-5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミン

ル) アミン

1 - [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタンアミン (0 . 3 g 、 1 . 1 m m o l) 、 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨードプロパン (0 . 1 6 m l 、 1 . 4 m m o l) 、 K_2CO_3 (0 . 3 2 g 、 2 . 3 m m o l) 及び A C N (4 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で30分間加熱した。混合物を濾過し、蒸発乾固させ、生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製した。収率 : 0 . 1 2 g 、 3 1 % 。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 2 3 3 。 M S m / z (相対強度、70 e V) 3 5 7 (M + , 1) 、 2 7 4 (3) 、 1 2 7 (5) 、 1 2 6 (b p) 、 6 9 (3) 。 [] = - 5 3 ° (M e O H) 。

10

【 0 2 0 1 】

(実施例 4 1)

1 - [(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン

[(2 R) - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 7 g 、 1 . 7 m m o l) 、メタンアミン (1 m l 、水中40%) 及び A C N (3 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で20分間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) によって精製した。収率 0 . 3 1 g 、 6 5 % 。アミンを塩酸塩に変換し、E t O H / M e O H / E t ₂ O から結晶化させた。M . p . 2 6 0 。 M S m / z (相対強度、70 e V) 2 7 5 (M + , 5 7) 、 9 7 (5 0) 、 7 0 (b p) 、 6 9 (8 0) 、 6 3 (5 8) 。 [] = - 6 0 ° (M e O H) 。

20

【 0 2 0 2 】

(実施例 4 2)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロ - 2 - エン - 1 - アミン

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 1 2 m m o l) 、プロ - 2 - エン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 及び A C N (2 . 5 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で20分間加熱した。M S m / z (相対強度、70 e V) 3 0 1 (M + , 2) 、 7 1 (5) 7 0 (b p) 、 6 9 (4) 6 8 (5) 。

30

【 0 2 0 3 】

(実施例 4 3)

4 - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } モルホリン

実施例 4 2 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 1 2 m m o l) 、モルホリン (0 . 5 m l) 、 A C N (2 . 5 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 3 3 1 (M + , 1) 、 1 0 1 (5) 、 1 0 0 (b p) 、 9 8 (4) 、 5 6 (5) 。

40

【 0 2 0 4 】

(実施例 4 4)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン

実施例 4 2 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 1 2 m m o l) 、ブタン - 1 - アミン (0 . 5 m l) 、 A C N (2 . 5 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、70 e V) 3 1 7 (M + , 2) 、 2 7 4 (7) 、 8 7 (6) 、 8 6 (b p) 、 7 0 (6) 。

【 0 2 0 5 】

50

(実施例 45)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (
0 . 005 g、0 . 012 mmol)、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 ml)、ACN (2 . 5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 345 (M+ , 0 . 5)、316 (21)、115 (8)、114 (bp)、112 (6)。

【0206】

(実施例 46)

1 - [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ダイオキシシ - 2 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (
0 . 005 g、0 . 012 mmol)、N - メチルメタンアミン (0 . 5 ml、MeOH
中 2 . 0 M)、ACN (2 . 5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 289 (M+ , 1)、84 (2)、69 (2)、59 (3)、58 (bp)。

【0207】

(実施例 47)

N - エチル - N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (
0 . 005 g、0 . 012 mmol)、N - エチルエタンアミン (0 . 5 ml)、ACN
(2 . 5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 317 (M+ ,
0 . 2)、87 (6)、86 (bp)、58 (5)、56 (3)。

【0208】

(実施例 48)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 2 - アミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (
0 . 005 g、0 . 012 mmol)、プロパン - 2 - アミン (0 . 5 ml)、ACN (
2 . 5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 303 (M+ , 2
)、288 (17)、84 (6)、72 (bp)、56 (6)。

【0209】

(実施例 49)

N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾ
ダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - メチルプロパン - 1 - アミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (
0 . 005 g、0 . 012 mmol)、N - メチル - プロパン - 1 - アミン (0 . 5 ml)、ACN (2 . 5 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 317 (M+ , 0 . 5)、288 (8)、86 (bp)、84 (6)、58 (8)。

【0210】

(実施例 50)

N - エチル - N - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパン - 1 - アミン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (

10

20

30

40

50

0.005 g、0.012 mmol)、N-エチルプロパン-1-アミン(0.5 ml)、ACN(2.5 ml)を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 331 (M⁺, 0.5)、101 (7)、100 (bp)、98 (8)、58 (8)。

【0211】

(実施例51)

2-({[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}アミノ)エタノール

実施例42に従って、[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル-4-メチルベンゼンスルホネート(0.005 g、0.012 mmol)、2-アミノエタノール(0.5 ml)、ACN(2.5 ml)を使用して調製した。

【化18】

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.36 (2H, m), δ 4.54 (1H, dd, J 12, 2.4), δ 4.44 (1H, m), δ 4.18 (1H, dd, J 12, 7.2), δ 3.71 (2H, t, J 5.6), δ 3.13 (3H, s), δ 2.98 (2H, m), 2.81 (2H, m) ppm (J値はHz単位で、シフトは3.31ppmの溶媒ピークに対する値)。

【0212】

(実施例52)

N-{ [5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-N-メチルエタンアミン

実施例42に従って、[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル-4-メチルベンゼンスルホネート(0.005 g、0.012 mmol)、N-メチルエタンアミン(0.5 ml)、ACN(1 ml)を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 303 (M⁺, 0.5)、84 (2)、73 (4)、72 (bp)、69 (2)。

【0213】

(実施例53)

N-{ [5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-2-メトキシエタンアミン

実施例42に従って、[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル-4-メチルベンゼンスルホネート(0.005 g、0.012 mmol)、2-メトキシエタンアミン(0.5 ml)、ACN(2.5 ml)を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 319 (M⁺, 1)、274 (23)、88 (bp)、70 (8)、56 (13)。

【0214】

(実施例54)

1-{ [5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}アゼチジン

実施例42に従って、[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル-4-メチルベンゼンスルホネート(0.005 g、0.012 mmol)、アゼチジン(0.1 ml)、ACN(2.5 ml)を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 301 (M⁺, 1)、244 (3)、71 (5)、70 (bp)、69 (4)。

【0215】

(実施例55)

N-{ [5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-2-メチルプロパン-1-アミン

実施例42に従って、[5-フルオロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.005 g, 0.012 mmol), 2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml), ACN (2.5 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 317 (M⁺, 2), 274 (38), 86 (bp), 70 (8), 57 (8)。

【0216】

(実施例 56)

1 - { [5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ピロリジン

実施例 42 に従って、[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.005 g, 0.012 mmol), ピロリジン (0.5 ml), ACN (2.5 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 315 (M⁺, 0.7), 110 (3), 85 (6), 84 (bp), 55 (4)。

【0217】

(実施例 57)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } プロパ - 2 - エン - 1 - アミン

[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g, 0.062 mmol), プロパ - 2 - エン - 1 - アミン (0.5 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。MS m/z (相対強度、70 eV) 317 (M⁺, 2), 113 (3), 71 (5), 70 (bp), 68 (3) 63 (3)。

【0218】

(実施例 58)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン

実施例 57 に従って、[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g, 0.062 mmol), ブタン - 1 - アミン (0.5 ml), ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 333 (M⁺, 2), 290 (6), 87 (7), 86 (bp), 85 (4), 70 (7)。

【0219】

(実施例 59)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロピルプロパン - 1 - アミン

実施例 57 に従って、[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g, 0.062 mmol), N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml), ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 361 (M⁺, 0.2), 332 (6), 115 (9), 114 (bp), 86 (7), 72 (4)。

【0220】

(実施例 60)

1 - [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] - N, N - ジメチルメタンアミン

実施例 57 に従って、[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g, 0.062 mmol), N - メチルメタンアミン (0.5 ml, MeOH 中 2.0 M), ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、7

10

20

30

40

50

0 eV) 305 (M+, 0.4)、85 (2)、84 (3)、63 (2)、59 (4)、58 (bp)。

【0221】

(実施例61)

N-エチル-N- {[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}エタンアミン

実施例57に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.027g、0.062mmol)、N-エチルエタンアミン(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV) 333 (M+, 0.2)、98 (3)、87 (7)、86 (bp)、58 (6)、56 (3)。

10

【0222】

(実施例62)

N- {[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}プロパン-2-アミン

実施例57に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.027g、0.062mmol)、プロパン-2-アミン(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV) 319 (M+, 1)、304 (8)、84 (8)、73 (6)、72 (bp)、56 (7)。

20

【0223】

(実施例63)

N- {[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}-N-メチルプロパン-1-アミン

実施例57に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.027g、0.062mmol)、N-メチル-プロパン-1-アミン(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV) 333 (M+, 0.3)、304 (4)、87 (6)、86 (bp)、84 (7)、58 (10)。

30

【0224】

(実施例64)

N-エチル-N- {[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}プロパン-1-アミン

実施例57に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.027g、0.062mmol)、N-エチルプロパン-1-アミン(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。MSm/z(相対強度、70eV) 347 (M+, 0.2)、101 (7)、100 (bp)、98 (5)、72 (8)、58 (9)。

40

【0225】

(実施例65)

2-({ [(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル}アミノ)エタノール

実施例57に従って、[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.027g、0.062mmol)、2-アミノエタノール(0.5ml)、ACN(3ml)を使用して調製した。

【化 19】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.57 (1H, d, J 2.3), δ 7.46 (1H, d, J 2.3), δ 4.59 (1H, dd, J 11.6, 2.4), δ 4.42 (1H, m), δ 4.21 (1H, dd, J 11.6, 7.4), δ 3.71 (2H, t, J 5.3), δ 3.14 (3H, s), δ 2.97 (2H, d, J 5.8), δ 2.82 (3H, m) ppm (J 値はHz単位で、シフトは δ 4.8 ppmの溶媒ピークに対する値)。

【0226】

(実施例 66)

N - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - メチルエタンアミン 10

実施例 57 に従って、[(2 R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 027 g , 0 . 062 mmol)、N - メチルエタンアミン (0 . 5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 319 (M + , 0 . 3)、85 (3)、84 (3)、73 (5)、72 (bp)、63 (2)。

【0227】

(実施例 67)

N - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - 2 - メトキシエタンアミン 20

実施例 57 に従って、[(2 R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 027 g , 0 . 062 mmol)、2 - メトキシエタンアミン (0 . 5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 335 (M + , 1)、290 (18)、88 (bp)、70 (8)、58 (8)、56 (12)。

【0228】

(実施例 68)

1 - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } アゼチジン 30

実施例 57 に従って、[(2 R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 027 g , 0 . 062 mmol)、アゼチジン (0 . 1 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 317 (M + , 1)、85 (3)、71 (5)、70 (bp)、68 (2)、63 (3)。

【0229】

(実施例 69)

N - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン 40

実施例 57 に従って、[(2 R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 027 g , 0 . 062 mmol)、2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 333 (M + , 2)、292 (8)、290 (20)、86 (bp)、70 (8)、57 (9)。

【0230】

(実施例 70)

1 - { [(2 S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ピロリジン 50

実施例 57 に従って、[(2 R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネ

ート (0.027 g、0.062 mmol)、ピロリジン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 331 (M⁺, 0.4)、110 (4)、85 (8)、84 (bp)、63 (2)、55 (5)。

【0231】

(実施例 71)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - プロパン - 1 - アミン

実施例 57 に従って、[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g、0.062 mmol)、プロパン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 319 (M⁺, 1)、85 (3)、73 (5)、72 (bp)、70 (7)、63 (3)。

【0232】

(実施例 72)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン

3 - フルオロプロパン - 1 - アミン HCl 塩 (0.178 g、1.52 mmol) を、SCX - 3 イオン交換カラム (TEA / MeOH) で塩基性化した。[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g、0.062 mmol) 及び 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン (MeOH / TEA : 4 / 1 中 0.15 M、5 ml) を、マイクロ波照射の下、120 で 1 時間 20 分加熱した。MS m/z (相対強度、70 eV) 337 (M⁺, 0.4)、91 (5)、90 (bp)、85 (3)、70 (17)、63 (3)。

【0233】

(実施例 73)

N - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン

実施例 57 に従って、[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.027 g、0.062 mmol)、2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン (0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MS m/z (相対強度、70 eV) 347 (M⁺, 2)、332 (20)、292 (30)、290 (78)、100 (bp)、70 (16)。

【0234】

(実施例 74)

1 - { [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } ピペリジン

[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.49 g、1.1 mmol)、ピペリジン (1 ml、10.1 mmol) 及び MeOH (2 ml) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で 25 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (0.31 g) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O (0.25 g) から結晶化させた。MS m/z (相対強度、70 eV) 345 (M⁺, 0.5)、124 (3)、99 (7)、98 (bp)、96 (2)、55 (4) [] = -60° (MeOH)。

【0235】

(実施例 75)

1 - [(2S) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 -

ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン

[(2R) - 5 - クロロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.48 g、1.1 mmol)、メタンアミン (1.5 ml、EtOH 中 33%、4 mmol) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (0.18 g) を得た。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 262。MSm/z (相対強度、70 eV) 291 (M⁺, 43)、113 (57)、85 (80)、70 (bp)、63 (84)、50 (60) [] = -61° (MeOH)。

10

【0236】

(実施例 76)

N - {[(2S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル} - プロパン - 1 - アミン

[(2R) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.2 g、0.5 mmol)、プロパン - 1 - アミン (1 ml) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製した。収率：0.12 g、79%。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 192。MSm/z (相対強度、70 eV) 303 (M⁺, 2)、73 (5)、72 (bp)、70 (11)、69 (7)、63 (5)。[] = -64° (MeOH)。

20

【0237】

(実施例 77)

2, 2 - ジメチル - N - {[(2S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル} プロパン - 1 - アミン

[(2R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.196 g、0.5 mmol)、2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン (1 ml、8.5 mmol) 及び ACN (3 ml) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) で精製することによって、標題化合物を得た。収率：0.1 g。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M.p. 242。MSm/z (相対強度、70 eV) 313 (M⁺, 6)、298 (32)、257 (14)、256 (bp)、207 (12)、100 (92)。[] = -53° (MeOH)。

30

【0238】

(実施例 78)

N - メチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メタンアミン

40

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0.020 g、0.0504 mmol)、メタンアミン (EtOH 中 33%、0.5 ml)、ACN (3 ml) を使用して調製した。MSm/z (相対強度、70 eV) 255 (M⁺, 92)、132 (52)、131 (bp)、77 (76)、70 (48)。

【0239】

(実施例 79)

N - {[7 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル}エタンアミン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメ

50

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

【 0 2 4 0 】

(実施例 8 0)

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

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、プロプ - 2 - エン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 1 (M + , 6)、1 3 1 (8)、7 7 (6)、7 1 (5)、7 0 (b p)。

【 0 2 4 1 】

(実施例 8 1)

4 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } モルホリン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、モルホリン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 1 1 (M + , 2)、1 3 2 (3)、1 3 1 (5)、1 0 1 (6)、1 0 0 (b p)、5 6 (6)。

【 0 2 4 2 】

(実施例 8 2)

N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } ブタン - 1 - アミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、ブタン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 7 (M + , 6)、2 5 4 (9)、1 3 1 (8)、8 7 (7)、8 6 (b p)、7 7 (7)。

【 0 2 4 3 】

(実施例 8 3)

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

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - プロピルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 2 5 (M + , 1)、2 9 6 (7)、1 3 1 (4)、1 1 5 (1 0)、1 1 4 (b p)、8 6 (6)。

【 0 2 4 4 】

(実施例 8 4)

N , N - ジメチル - 1 - [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メタンアミン

実施例 2 5 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - メチルメタンアミン (M e O H 中 2 . 0 M、0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 6 9 (M + , 2)、1 3 1 (4)、7 7 (4)、6 3 (2)、5 9 (4)、5 8 (b p)。

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

50

(実施例 85)

N - エチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - エチルエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 7 (M + , 1)、1 3 1 (4)、8 7 (6)、8 6 (b p)、5 8 (5)、5 6 (3)。

【 0 2 4 6 】

(実施例 86)

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

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、プロパン - 2 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 3 (M + , 6)、2 6 8 (8)、7 7 (7)、7 2 (b p)、5 6 (6)。

【 0 2 4 7 】

(実施例 87)

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

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - メチルプロパン - 1 - アミン (N - , N -) (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 7 (M + , 2)、1 3 1 (5)、8 7 (6)、8 6 (b p)、7 7 (5)、5 8 (7)。

【 0 2 4 8 】

(実施例 88)

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

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - エチルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 1 1 (M + , 1)、2 8 2 (5)、1 0 1 (8)、1 0 0 (b p)、7 2 (6)、5 8 (9)。

【 0 2 4 9 】

(実施例 89)

2 - ({ [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アミノ) エタノール

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、2 - アミノエタノール (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。¹ H - N M R (4 0 0 M H z、C D C l ₃) : 7 . 3 7 ~ 7 . 3 9 (2 H , m)、7 . 2 3 (1 H , d , J 8 H z)、4 . 1 8 ~ 4 . 2 4 (1 H , m)、3 . 6 3 ~ 3 . 7 2 (2 H)、3 . 0 2 (3 H , s)、2 . 8 1 ~ 3 . 0 0 (6 H , m)、1 . 9 7 ~ 2 . 0 8 (1 H , m)、1 . 8 3 ~ 1 . 8 7 (1 H , m)。

【 0 2 5 0 】

(実施例 90)

N - メチル - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、N - メチルエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 3 (M + , 2)、1 3 1 (4)、7 7 (4)、7 3 (5)、7 2 (b p)、6 3 (2)。

【 0 2 5 1 】

(実施例 9 1)

2 - メトキシ - N - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、2 - メトキシエタンアミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 9 (M + , 6)、2 5 4 (3 8)、1 3 1 (8)、8 8 (b p)、5 8 (8)、5 6 (1 2)。

【 0 2 5 2 】

(実施例 9 2)

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } アゼチジン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、アゼチジン (0 . 2 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 8 1 (M + , 3)、1 3 1 (6)、7 7 (5)、7 1 (5)、7 0 (b p)。

【 0 2 5 3 】

(実施例 9 3)

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

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、2 - メチルプロパン - 1 - アミン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 7 (M + , 6)、2 5 4 (3 3)、1 3 0 (7)、8 7 (7)、8 6 (b p)、5 7 (9)。

【 0 2 5 4 】

(実施例 9 4)

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } ピロリジン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、ピロリジン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 2 9 5 (M + , 2)、1 3 1 (4)、8 5 (6)、8 4 (b p)、7 7 (3)、5 5 (4)。

【 0 2 5 5 】

(実施例 9 5)

1 - { [7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル } ピペリジン

実施例 25 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g、0 . 0 5 0 4 m m o l)、ピペリジン (0 . 5 m l)、A C N (3 m l) を使用して調製した。M S m / z (相対強度、7 0 e V) 3 0 9 (M + , 1)、1 3 1 (4)、9 9 (7)、9 8 (b p)、7 7 (3)、5 5 (5)。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 6 】

(実施例 9 6)

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

3 - フルオロプロパン - 1 - アミン HCl 塩 (0 . 1 7 8 g 、 1 . 5 2 m m o l) を、SCX - 3 イオン交換カラム (TEA / MeOH) で塩基性化した。[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 5 6 1 m m o l) 及び 3 - フルオロプロパン - 1 - アミン (MeOH / TEA : 4 / 1 中 0 . 1 5 M 、 5 m l) を、マイクロ波照射の下、120 で 1 時間 2 0 分加熱した。MSm / z (相対強度、70 eV) 301 (M + , 3) 、131 (8) 、91 (9) 、90 (b p) 、86 (18) 、70 (18) 。

10

【 0 2 5 7 】

(実施例 9 7)

4 - { [(S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } モルホリン

[(2 R) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 3 9 g 、 0 . 9 5 m m o l) 、モルホリン (0 . 3 m l 、 3 . 4 m m o l) 及び ACN (3 m l) の混合物を、マイクロ波照射の下、120 で 7 0 分間加熱した。SCX - 3 カラム (TEA / MeOH) 及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製した。収率 : 0 . 1 7 g 。アミンを塩酸塩に変換し、MeOH / Et₂O から結晶化させた。M . p . 2 5 1 。MSm / z (相対強度、70 eV) 331 (M + , 1) 、207 (2) 、101 (6) 、100 (b p) 、69 (2) 、56 (5) 。

20

【 0 2 5 8 】

(実施例 9 8)

N - ({ (2 S) - 7 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル } メチル) プロパン - 2 - アミン

{ (2 R) - 7 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル } メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 4 5 g 、 1 . 0 m m o l) 、プロパン - 2 - アミン (1 m l) 及び ACN (2 m l) の混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 2 0 分間加熱した。反応混合物を、SCX - 3 カチオン交換カラム (MeOH / TEA) 及びフラッシュクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製した。収率 : 0 . 1 5 0 g 、 4 4 % 。アミンを塩酸塩に変換し、ACN から結晶化させた。M . p . 1 9 6 . 2 ~ 1 9 6 . 5 。ESI MSm / z (相対強度) 340 (M + 1 , b p) 、341 (16) 、381 (14) 、102 (8) 、342 (6) 。[] = - 6 2 ° (MeOH) 。

30

【 0 2 5 9 】

調製例

(調製例 1)

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

40

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 0 g 、 5 0 m m o l) 、エピプロモヒドリン (1 3 . 6 g 、 1 0 0 m m o l) 及び K₂CO₃ (1 0 . 3 g 、 7 5 m m o l) の DMF (5 0 m l) 中混合物を、60 で 2 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、水及び EtOAc を添加した。各相を分離し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製して、標題化合物 (1 2 . 3 g) を得た。MSm / z (相対強度、70 eV) 256 (M + , 41) 、201 (77) 、200 (b p) 、199 (84) 、63 (60) 。

【 0 2 6 0 】

(調製例 2)

50

5 - ブロモ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルホルメート

5 - ブロモ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) ベンズアルデヒド (12 . 3 g、47 . 7 mmol) の DCM (50 ml) 中溶液に、m - CPBA (12 . 8 g、57 . 2 mmol) を添加した。溶液を3時間30分加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和) 及び DCM を添加し、各相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発乾固させて、標題の粗化合物を得た。粗収率 : 12 . 3 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 272 (M⁺, 7)、244 (50)、189 (95)、188 (bp)、57 (93)。

【 0261 】

(調製例 3)

(7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル) メタノール

5 - ブロモ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルホルメート (12 . 6 g、46 . 0 mmol) をジオキサン (50 ml) に溶解し、KOH (10 %) / NaOH (20 %) を添加した。水及び EtOAc を添加し、各相を分離した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (10 . 3 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 245 (M⁺, 96) 244 (M⁺, bp)、213 (29)、189 (46)、188 (49)。

【 0262 】

(調製例 4)

[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタノール

(7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル) メタノール (0 . 5 g、2 . 0 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (85 %) (0 . 37 g、3 . 1 mmol)、CuI (0 . 039 g、0 . 2 mmol)、L - プロリン (0 . 047 g、0 . 4 mmol) 及び K₂CO₃ (0 . 056 g、0 . 4 mmol) の DMSO (4 ml) 中混合物 4 パッチを、マイクロ波照射の下、窒素でフラッシュしたバイアル中で1時間、140 に加熱した。これらのパッチを混合し、水及び HCl (1 N) で希釈した。得られた溶液を、EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製して、標題化合物 (0 . 89 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 244 (M⁺, bp)、213 (40)、165 (27)、134 (22)、79 (18)。

【 0263 】

(調製例 5)

[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

[7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタノール (0 . 9 g、3 . 7 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (1 . 0 g、5 . 5 mmol)、TEA (0 . 76 ml、5 . 5 mmol) 及び 4 - DMA P (0 . 4 g、3 . 7 mmol) の DCM (20 ml) 中混合物を、室温で1時間30分撹拌した。溶液を DCM で希釈し、HCl (1 N)、水及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、標題化合物 (1 . 1 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 398 (M⁺, 51)、226 (bp)、225 (23)、213 (30)、91 (62)。

【 0264 】

(調製例 6)

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

調製例 1 に従って、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6 g、30 mmol)、(S) - グリシジルトシレート (8 . 2 g、36 mmol)、K₂CO₃ (4 . 9 g、36 mmol) 及び DMF (12 ml) を使用して調製した。水 (100 ml) を添加し、溶液を EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。混合有機相を、LiCl (5 %

10

20

30

40

50

、100ml)、HCl(1N、100ml)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、標題の粗化合物(8.3g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)257(M+,38)、256(M+,39)、200(bp)、199(87)、57(88)。

【0265】

(調製例7)

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

調製例2に従って、5-プロモ-2-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]ベンズアルデヒド(8.3g、32mmol)、DCM(100ml)及びm-CPBA(77%、10.9g、48.6mmol)を使用して調製した。混合物を、3時間加熱還流した。粗収率：8.5g。MSm/z(相対強度、70eV)274(M+,10)、273(M+,9)、189(98)、188(bp)、57(77)。

10

【0266】

(調製例8)

[(2R)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシ-2-イル]メタノール

5-プロモ-2-[(2S)-オキシラン-2-イルメトキシ]フェニルホルメート(8.5g、31mmol)を、ジオキサに溶解した。0において、KOH(10%)を添加した。混合物を室温で1時間30分攪拌し、次いで濃縮した。水を添加した。HCl水溶液(1N)を添加して中和し、次いで溶液をEtOAc(3×75ml)で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)で精製することによって、標題の粗化合物(4.4g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)245(M+,97)244(M+,bp)、189(48)、188(50)70(39)。

20

【0267】

(調製例9)

[(2R)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシ-2-イル]メタノール

DMSO(20ml)中、[(2R)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシ-2-イル]メタノール(2.2g、8.9mmol)、メタンサルフィン酸ナトリウム(85%)(1.6g、13.3mmol)、CuI(0.2g、0.9mmol)、L-プロリン(0.2g、1.8mmol)及びK₂CO₃(0.2g、1.8mmol)2バッチを、マイクロ波照射の下、窒素でフラッシュしたバイアル中、140で3時間加熱した。水及びEtOAcを添加した。水相をEtOAc(3×100ml)で抽出し、混合有機相を、LiCl(5%)、HCl(1N)及びブラインで洗浄した。得られた溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって精製して、標題化合物(1.7g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)244(M+,bp)、213(39)、165(26)、134(22)、79(23)。

30

【0268】

(調製例10)

[(2S)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

調製例5に従って、[(2R)-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシ-2-イル]メタノール(2.1g、8.6mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド(2.5g、12.8mmol)、TEA(1.8ml、12.8mmol)及び4-DMAP(1.0g、8.6mmol)及びDCM(乾燥、20ml)を使用して調製した。DCM(50ml)を添加し、溶液をHCl(100ml、1N)、水(100ml)及びブライン(100ml)で洗浄し、蒸発乾固させて標題化合物(3.0g)を得た。MSm/z(相対強度、70eV)398(M+,49)、226(bp)、225(24)、213(30)、91(68)。

40

50

【0269】

(調製例11)

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

調製例1に従って、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6 g、29 mmol)、(R) - グリシジルトシレート (6.7 g、29 mmol)、 K_2CO_3 (4.9 g、35 mmol) 及び DMF (12 ml) を使用して調製した。混合有機相を LiCl (5%、100 ml)、HCl (1N、100 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、蒸発乾固させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製して、標題の粗化合物 (6.8 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 257 (M⁺, 38)、256 (M⁺, 39)、200 (bp)、199 (87)、57 (88)。

10

【0270】

(調製例12)

5 - ブロモ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルメート

調製例2に従って、5 - ブロモ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] ベンズアルデヒド (6.8 g、26 mmol)、DCM (75 ml) 及び m - CPBA (77%、8.9 g、39.5 mmol) を使用して調製した。粗収率：7.0 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 274 (M⁺, 10)、273 (M⁺, 9)、189 (98)、188 (bp)、57 (77)。

20

【0271】

(調製例13)

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

調製例8に従って、5 - ブロモ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルホルメート (7.0 g、25 mmol)、ジオキサン (30 ml) 及び KOH (10%、15 ml) を使用して調製し、1時間撹拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製した。粗収率：3.7 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 245 (M⁺, 97) 244 (M⁺, bp)、189 (48)、188 (50) 79 (39)。

30

【0272】

(調製例14)

[[(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシン - 2 - イル] メタノール

[(2 S) - 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシン - 2 - イル] メタノール (0.6 g、2.3 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (85%) (0.4 g、3.4 mmol)、CuI (0.043 g、0.2 mmol)、L - プロリン (0.052 g、0.5 mmol) 及び NaOH (0.018 g、0.5 mmol) の DMSO (3 ml) 中混合物を、マイクロ波照射の下、窒素でフラッシュしたバイアル中、140 °C で2時間30分加熱した。混合物を、他の2バッチと混合し、水及び EtOAc を添加した。溶液を EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。混合有機相を LiCl (5%)、HCl (1N) 及びブラインで洗浄した。得られた溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (1.2 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 244 (M⁺, bp)、213 (39)、165 (26)、134 (22)、79 (23)。

40

【0273】

(調製例15)

[(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

調製例10に従って、[[(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ -

50

1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メタノール (1.2 g、5.0 mmol)、DCM (25 ml)、p - トルエンシルホニルクロリド (1.4 g、7.5 mmol)、TEA (1.0 ml、12.8 mmol) 及び 4 - DMAP (0.6 g、5.0 mmol) を使用して調製した。収率: 1.8 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 398 (M+, 49)、226 (bp)、225 (24)、213 (30)、91 (68)。

【0274】

(調製例 16)

4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアセテート

4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノール (5 g、30 mmol) 及び無水酢酸 (13.4 g、130 mmol) のピリジン (10.6 ml、130 mmol) 中混合物を、100 で3時間加熱し、次いで周囲温度に戻し、水に注いだ。HCl (1N 及び 6N) を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相を重炭酸ナトリウムで洗浄し (飽和、3 × 50 ml)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (5.8 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 233 (M+, 11)、232 (M+, 12)、191 (95)、190 (bp)、161 (8)。

【0275】

(調製例 17)

1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン

AlCl₃ (5.0 g、38 mmol) を、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアセテート (5.8 g、25 mmol) に分けて添加した。混合物を 150 で3時間加熱し、次いで周囲温度に戻した。水 (氷冷) をゆっくり添加し、次いで EtOAc を添加した。得られた混合物を激しく攪拌し、次いで各相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (5.3 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 233 (M+, 55)、232 (M+, 56)、218 (98)、217 (bp)、161 (10)。

【0276】

(調製例 18)

1 - [5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン

1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (3.7 g、15.8 mmol)、エピブロモヒドリン (2.6 ml、31.7 mmol) 及び K₂CO₃ (3.3 g、23.8 mmol) の DMF (20 ml) 中混合物を、60 で1時間50分加熱した。溶液を周囲温度に戻し、水及び EtOAc を添加した。水相を EtOAc で抽出した。混合有機相を LiCl (5%)、HCl (1N) 及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン/EtOAc) で精製することによって、標題化合物 (3.9 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 289 (M+, 13)、288 (M+, 14)、218 (91)、217 (bp)、81 (39)、57 (95)。

【0277】

(調製例 19)

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルアセテート

1 - [5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン (1.3 g、4.5 mmol) 及び m - CPBA (4.0 g、18 mmol) の DCM (25 ml) 中溶液を、加熱還流した。22時間後、さらなる m - CPBA (2.7 g、12 mmol) を添加し、混合物をさらに22時間加熱還流し、次いで周囲温度に戻した。固体を濾別し、すすいだ。得られた濾液を、重炭酸ナトリウム (飽和)、ブラインで洗浄し、さらに乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題の粗化合物 (2.6 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 305 (M+, 5)、304 (M+, 6)、263 (97)、262 (bp)、206 (49)、57 (65)。

【0278】

10

20

30

40

50

(調製例 20)

(7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル)メタノール

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)フェニルアセテート (2.6 g、8.7 mmol) を、ジオキサン中、室温で撹拌した。塩基性 pH に達するまで、KOH 水溶液 (10%) を添加した (1 : 1 水 / KOH (10%))。水を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させて、標題化合物 (0.8 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 263 (M⁺, 97)、262 (M⁺, bp)、218 (39)、207 (50)、206 (51)。

10

【0279】

(調製例 21)

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メタノール

(7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル)メタノール (0.6 g、2.3 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (85%) (0.4 g、3.5 mmol)、CuI (0.04 g、0.2 mmol)、L - プロリン (0.05 g、0.5 mmol) 及び K₂CO₃ (0.06 g、0.5 mmol) の DMSO (6 ml) 中混合物を、マイクロ波照射の下、窒素でフラッシュしたバイアル中、140 °C で 2 時間、2 バッチとして加熱した。周囲温度に冷却した後、バッチを混合し、水及び EtOAc を添加し、水相を EtOAc で抽出した。混合有機相を LiCl (5%)、HCl (1N)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。生成物を、同じ化合物の別のバッチと混合した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) で精製することによって、標題化合物 (0.2 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 262 (M⁺, bp)、231 (32)、206 (12)、183 (17)、152 (14)。

20

【0280】

(調製例 22)

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

[5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル]メタノール (0.4 g、1.7 mmol)、トルエンシルホニルクロリド (0.5 g、2.6 mmol)、TEA (0.4 ml、2.6 mmol) 及び 4 - DMAP (0.2 g、1.7 mmol) の DCM (10 ml) 中溶液を、室温で 1 時間撹拌した。DCM を添加し、得られた混合物を HCl (1N) 及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物 (0.7 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 416 (M⁺, 31)、244 (bp)、243 (26)、231 (19)、91 (70)。

30

【0281】

(調製例 23)

1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル)エタノン

調製例 1 に従って、1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)エタノン (16.8 g、72 mmol)、(R) - グリシジルトシレート (18.1 g、79 mmol)、K₂CO₃ (15.0 g、108 mmol) 及び DMF (60 ml) を使用して調製した。混合有機相を LiCl (5%)、HCl (1N) で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって、題化合物 (8.3 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 290 (M⁺, 9)、288 (M⁺, 9)、217 (bp)、81 (47)、57 (46)。

40

【0282】

50

(調製例 24)

5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルアセテート

調製例 7 に従って、1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシフェニル) エタノン (19.5 g、67 mmol)、 CHCl_3 及び m - CPBA (77%、60.5 g、27 mmol) を使用して調製した。混合物を 24 時間加熱還流した。粗生成物をさらに使用した (調製例 25)。MS m/z (相対強度、70 eV) 306 (M+ , 4)、304 (M+ , 4) 262 (bp)、69 (69)、57 (99)。

【 0283 】

10

(調製例 25)

[(2 S) - 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メタノール

1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニルアセテート (粗、最大 67 mmol) を、ジオキサン中、0 で攪拌した。混合物が pH 14 に達するまで、NaOH (15%) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させて、標題の粗化合物を得た。収率：10.3 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 262 (M+ , bp)、264 (M+ , bp)、206 (70)、81 (58)、69 (55)、57 (53)。

20

【 0284 】

(調製例 26)

[(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メタノール

調製例 21 に従って、DMSO (6 ml) 中、[(2 S) - 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メタノール (2.35 g、8.9 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (85%) (1.29 g、107 mmol)、CuI (0.34 g、1.8 mmol)、L - プロリン (0.41 g、3.6 mmol) 及び NaOH (0.071 g、1.8 mmol) を使用して調製した。収率 0.98 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 262 (M+ , bp)、231 (35)、183 (22)、152 (23)、57 (30)。

30

【 0285 】

(調製例 27)

[(2 R) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

調製例 10 に従って、[[(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メタノール (0.97 g、3.7 mmol)、DCM (20 ml)、p - トルエンシルホニルクロリド (1.06 g、5.6 mmol)、TEA (0.78 ml、5.6 mmol) 及び 4 - DMAP (0.46 g、3.7 mmol) を使用して調製した。収率：1.47 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 416 (M+ , 40)、244 (bp)、243 (26)、231 (19)、91 (50)。

40

【 0286 】

(調製例 28)

4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェノール

4 - [(トリフルオロメチル) チオ] フェノール (4.5 g、23.2 mmol)、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.08 g、0.24 mmol) 及び過酸化水素 (6 ml、59 mmol) の酢酸 (25 ml) 中混合物を、終夜 65 で加熱した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (飽和) 及び NaOH (20%) を添加し (pH 8 まで)、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させて、標題の粗化合物 (6.0 g) を

50

得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 226 (M⁺, 18)、157 (bp)、109 (14)、93 (52)、65 (53)。

【0287】

(調製例29)

4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニルアセテート

調製例16に従って、4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェノール (4.5 g、23.2 mmol)、無水酢酸 (13.4 g、130 mmol) 及びピリジン (10.6 ml、130 mmol) を使用して調製した。粗収率: 6.8 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 268 (M⁺, 6)、157 (bp)、93 (84)、65 (52)、64 (43)。

10

【0288】

(調製例30)

1 - {2 - ヒドロキシ - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エタノン

調製例17に従って、AlCl₃ (4.66 g、35 mmol) 及び4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニルアセテート (6.8 g、23.2 mmol) を使用して調製した。収率3.2 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 268 (M⁺, 37)、253 (32)、199 (bp)、120 (29)、107 (22)。

【0289】

(調製例31)

1 - {2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エタノン

20

調製例23に従って、1 - {2 - ヒドロキシ - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エタノン (3.2 g、11.9 mmol)、(R) - グリシジルトシレート (3.2 g、14 mmol)、K₂CO₃ (2.0 g、14.3 mmol) 及びDMF (30 ml) を使用して調製した。収率2.2 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 324 (M⁺, 4)、277 (83)、255 (69)、253 (67)、199 (bp)。

【0290】

(調製例32)

2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニルアセテート

30

調製例19に従って、CHCl₃ (50 ml) 中、1 - {2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エタノン (1.2 g、3.7 mmol) 及びm - CPBA (4.95 g、22.5 mmol) を使用して調製した。粗収率1.0 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 298 (34)、229 (77)、165 (bp)、107 (39)、79 (30)。

【0291】

(調製例33)

[(2S) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル]メタノール

40

調製例20に従って、2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] - 5 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニルアセテート (1.0 g、3.7 mmol)、ジオキサン (10 ml) 及びKOH (10%、10 ml) を使用して調製し、混合物を室温で1時間撹拌した。収率1.0 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 298 (M⁺, 29)、229 (72)、165 (bp)、107 (67)、79 (33)。

【0292】

(調製例34)

[(2R) - 7 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル]メチル4 - メチルベンゼンスルホネート

調製例22に従って、DCM (40 ml) 中、[7 - (トリフルオロメチルスルホニル)

50

)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メタノール(0.75 g、2.5 mmol)、トルエンスルホニルクロリド(0.72 g、3.8 mmol)、TEA(0.42 ml、3 mmol)及び4-DMAP(0.37 g、3.0 mmol)を使用して調製し、18時間撹拌した。収率0.28 g。MSm/z(相対強度、70 eV) 452(M+, bp)、383(41)、280(82)、211(80)、91(84)。

【0293】

(調製例35)

2-(ベンジルオキシ)-1-クロロ-3-フルオロベンゼン

2-クロロ-6-フルオロフェノール(25 g、170 mmol)、アセトン(200 ml)、K₂CO₃(47.08 g、340 mmol)及びベンジルブロミド(22.31 ml、187 mmol)の混合物を、65 で16時間撹拌した。溶液を濾過し、蒸発させた。水(100 ml)を添加し、溶液をEtOAcで抽出した。混合有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させて、標題化合物(32.3 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV) 236(M+, 2)、117(4)、92(8)、91(bp)、65(13)。

【0294】

(調製例36)

2-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェノール

2-(ベンジルオキシ)-1-クロロ-3-フルオロベンゼン(3 g、12.71 mmol)、ジオキサシ(6 ml)、KOH(0.78 g、14 mmol)、水(6 ml)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.12 g、0.13 mmol)及び2-ジ-tertブチルホスフィン-2, 4, 6-トリイソプロピルピフェニル(0.22 g、0.51 mmol)の混合物を、N₂でフラッシュし、マイクロ波照射の下、120 で7分間加熱した。HCl(1N)を添加し、溶液をEtOAcで抽出した。混合有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって、標題化合物(1.86 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV) 218(M+, 4)、92(8)、91(bp)、65(13)、51(9)。

【0295】

(調製例37)

2-{[2-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェノキシ]メチル}オキシラン

調製例23に従って、2-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェノール(8.9 g、40.8 mmol)、K₂CO₃(11.3 g、81.6 mmol)、(R)-グリシルトシレート(10.2 g、44.9 mmol)及びDMF(50 ml)を使用して調製し、60 で16時間撹拌した。収率9.15 g。MSm/z(相対強度、70 eV) 274(M+, 6)、153(5)、92(8)、91(bp)、65(10)。

【0296】

(調製例38)

2-フルオロ-6-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェノール

2-{[2-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェノキシ]メチル}オキシラン(8 g、29.2 mmol)、エタノール(65 ml)及びPd/C(0.5 g)の混合物に、N₂の下、トリエチルシラン(9.3 ml、58.2 mmol)を滴加した。溶液を室温で16時間撹拌し、セライト濾過した。溶媒を蒸発させ、Na₂CO₃(10%)を添加し、溶液をEtOAcで抽出した。混合有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)によって、標題化合物(3.5 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV) 184(M+, bp)、153(44)、139(31)、128(99)、57(23)。

【0297】

(調製例39)

[(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタノール

調製例 20 に従って、2 - フルオロ - 6 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェノール (3 . 9 g 、 21 . 2 mmol) 、ジオキサシ (20 ml) 及び KOH (10 % 、 10 ml) を使用して調製した。混合物を室温で 1 . 5 時間撹拌した。収率 3 . 8 g 。 MS m / z (相対強度、 70 eV) 338 (50) 、 166 (bp) 、 165 (42) 、 139 (24) 、 91 (51) 。

【 0298 】

(調製例 40)

[(2 R) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

10

調製例 22 に従って、DCM (75 ml) 中、[(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メタノール (7 . 05 g 、 38 . 0 mmol) 、トルエンシルホニルクロリド (10 . 9 g 、 57 mmol) 、TEA (8 . 0 ml 、 57 mmol) 及び 4 - DMAP (4 . 7 g 、 38 . 0 mmol) を使用して調製し、1 . 5 時間撹拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、標題化合物 11 . 9 を得た。MS m / z (相対強度、 70 eV) 184 (90) 、 153 (43) 、 139 (29) 、 128 (bp) 、 57 (25) 。

【 0299 】

(調製例 41)

20

N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

実施例 5 に従って、[(2 R) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (4 . 0 g 、 11 . 8 mmol) 、エタンアミン (5 ml 、 水中 70 %) 及び ACN (10 ml) を使用して調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc / MeOH) によって、標題化合物 2 . 0 g を得た。MS m / z (相対強度、 70 eV) 211 (M+ , 17) 、 70 (10) 、 59 (4) 、 58 (bp) 、 56 (4) 。

【 0300 】

(調製例 42)

30

N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン (1 . 95 g 、 9 . 2 mmol) 、K₂CO₃ (2 . 55 g 、 18 . 5 mmol) 、臭化ベンジル (1 . 3 ml 、 11 . 1 mmol) 、スパチュラ 1 杯の NaI (< 5 mg) 及びアセトニトリルの混合物を、マイクロ波放射の下、120 で 20 分間加熱した。溶液を濾過し、蒸発させ、Na₂CO₃ (10 %) を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相を乾燥させ (Na₂SO₄) 、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) で精製することによって、標題化合物 2 . 3 g を得た。MS m / z (相対強度、 70 eV) 149 (10) 、 148 (86) 、 92 (8) 、 91 (bp) 、 65 (7) 。

40

【 0301 】

(調製例 43)

N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン (2 . 2 g 、 7 . 3 mmol) 及び 2 , 2 - テトラメチルピペリジン (2 . 5 ml 、 14 . 6 mmol) の混合物を、N₂ 下で - 75 において、THF (乾燥、 10 ml) 中 n - BuLi (10 ml 、 25 mmol) に滴加し、その後 THF (乾燥、 10 ml) 中硫化ジメチル (1 . 32 ml 、 14 . 6 m

50

mol) を添加した。混合物を -75 で30分間攪拌し、次いで室温に温めた。NH₄Cl (飽和) を添加し、溶液を EtOAc で抽出した。混合有機相を Na₂SO₃ (15%)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって、標題化合物 (1.3 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 347 (2)、149 (12)、148 (100)、92 (7)、91 (92)。

【0302】

(調製例44)

N - ベンジル - N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン

10

調製例28に従って、酢酸 (10 ml) 中、N - ベンジル - N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } エタンアミン (1.2 g、3.5 mmol)、Na₂WO₄ · 2H₂O (0.01 g、0.035 mmol) 及び過酸化水素 (0.9 ml、8.6 mmol) を使用して調製し、50 で2時間加熱した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製し、標題化合物 (1.0 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 149 (11)、148 (bp)、92 (6)、91 (72)、65 (4)。

【0303】

(調製例45)

20

N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

実施例5に従って、[(2R) - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (4.0 g、11.8 mmol)、エタンアミン (5 ml、水中70%) 及びACN (10 ml) を使用して調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって、標題化合物 (2.35 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 225 (M⁺, 25)、98 (8)、73 (5)、72 (bp)、70 (13)。

【0304】

(調製例46)

30

N - ベンジル - N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

調製例42に従って、N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン (2.3 g、10.2 mmol)、K₂CO₃ (2.82 g、18.5 mmol)、臭化ベンジル (1.3 ml、11.1 mmol)、スパチュラ1杯のNaI 及びアセトニトリル (10 ml) を使用して調製した。収率2.2 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 163 (10)、162 (77)、92 (8)、91 (bp)、65 (7)。

【0305】

(調製例47)

40

N - ベンジル - N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

調製例43に従って、N - ベンジル - N - { [(2S) - 8 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾダイオキシシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン (2.2 g、7.0 mmol)、2, 2 - テトラメチルピペリジン (3.5 ml、21 mmol)、n - BuLi (9.5 ml、23.8 mmol)、硫化ジメチル (1.25 ml、14 mmol) 及びTHF (乾燥、20 ml) を使用して調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって、標題化合物 (0.8 g) を得た。MS m/z (相対強度、70 eV) 361 (3)、163 (12)、162 (bp)、92 (5)、91 (60)。

50

【0306】

(調製例48)

N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 7 (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン

調製例44に従って、N - ベンジル - N - { [(2 S) - 8 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチル } - N - プロパン - 1 - アミン (0 . 78 g、2 . 15 mmol)、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0 . 007 g、0 . 025 mmol)、過酸化水素 (0 . 55 ml、5 . 5 mmol) 及び酢酸 (10 ml) を使用して調製した。収率 0 . 36 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 163 (13)、162 (bp)、92 (7)、91 (88)、65 (5)。

10

【0307】

(調製例49)

4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアセテート

調製例16に従って、ピリジン (10 . 5 ml、130 mmol) 中、4 - ブロモ - 2 - クロロフェノール (6 g、29 mmol) 及び無水酢酸 (13 . 4 g、130 mmol) を使用して調製した。収率 7 . 4 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 210 (25)、208 (bp)、206 (79)、63 (21)、62 (9)、250 (M⁺ , 8)。

【0308】

(調製例50)

1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - ヒドロキシフェニル) エタノン

調製例17に従って、 AlCl_3 (4 . 7 g、36 mmol) 及び4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアセテート (5 . 9 g、24 mmol) を使用して調製した。収率 5 . 5 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 250 (M⁺ , 41)、248 (M⁺ , 31)、235 (bp)、233 (79)、62 (26)。

20

【0309】

(調製例51)

1 - [5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン

1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (5 . 5 g、21 . 9 mmol)、(2R) - (-) グリシジルトシレート (10 g、43 . 8 mmol) 及び K_2CO_3 (4 . 5 g、32 . 9 mmol) のDMF (25 ml) 中混合物を、60 で25時間加熱した。溶液を周囲温度に戻し、水及びEtOAcを添加した。水相をEtOAcで抽出した。混合有機相をLiCl (5%)、HCl (1N) 及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / EtOAc) によって精製して、標題化合物 (5 . 0 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 250 (30)、248 (M⁺ , 26)、235 (bp)、233 (85)、57 (90)、306 (M⁺ , 9)。

30

【0310】

(調製例52)

5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニルアセテート

1 - [5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] エタノン (1 . 7 g、5 . 6 mmol) 及びm - CPBA (2 . 4 g、14 mmol) のDCM (30 ml) 中溶液を、50 に加熱した。22時間後、さらなるm - CPBA (2 . 4 g、14 mmol) を添加し、混合物を50 でさらに44時間加熱し、次いで周囲温度に戻した。固体を濾別し、すすいだ。得られた濾液を、重炭酸ナトリウム (飽和)、ブラインで洗浄し、さらに乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させて、標題の粗化合物 (2 . 7 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 280 (bp)、278 (84)、224 (54)、222 (52)、57 (79)、322 (M⁺ , 5)。

40

【0311】

50

(調製例 53)

(7-プロモ-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル)メタノール

5-プロモ-3-クロロ-2-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニルアセテート(4.4 g、13.7 mmol)のジオキサン(20 ml)中溶液に、KOH(10%、40 ml)を0 で添加した。反応混合物を、室温で2時間撹拌した。水を添加し、溶液をEtOAcで抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(イソオクタン/EtOAc)で精製することによって、標題化合物(0.34 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV) 280(M⁺, bp)、278(78)、224(68)、222(54)、57(37)。

10

【0312】

(調製例 54)

[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メタノール

調製例9に従って、DMSO(10 ml)中、(7-プロモ-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル)メタノール(1.07 g、3.8 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム(85%)(0.6 g、5.7 mmol)、CuI(0.07 g、0.4 mmol)、L-プロリン(0.09 g、0.8 mmol)及びK₂CO₃(0.04 g、0.8 mmol)を使用して調製した。収率(0.33 g)。

20

【0313】

(調製例 55)

[(2R)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

調製例22に従って、[(2S)-5-クロロ-7-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシシ-2-イル]メタノール(0.33 g、1.2 mmol)、DCM(10 ml)、p-トルエンスルホニルクロリド(0.34 g、1.8 mmol)、TEA(0.18 ml、1.8 mmol)及び4-DMAP(0.15 g、1.2 mmol)を使用して調製した。収率：0.47 g。MSm/z(相対強度、70 eV) 344(28)、342(bp)、340(74)、263(18)、233(31)。分子イオンは見られなかったが、関裂(fragmentation)は標題化合物に一致した。さらなる分析なしに、次のステップ(実施例38)で直接使用した。

30

【0314】

(調製例 56)

1-[2-メトキシ-4-(メチルチオ)フェニル]エタノン

DMF(15 ml)中ナトリウムチオメトキシド(1.3 g、18.5 mmol)を、DMF(5 ml)中1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)エタノン(2.85 g、16.9 mmol)に添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。HCl(1%)を添加し、水相をEtOAcで抽出し、混合有機相をLiCl(5%)、ブラインで洗浄し、濃縮して標題化合物(3.6 g)を得た。MSm/z(相対強度、70 eV) 196(M⁺, 35)、182(11)、181(bp)、166(8)、136(10)。

40

【0315】

(調製例 57)

1-[2-ヒドロキシ-4-(メチルチオ)フェニル]エタノン

三臭化ホウ素(19 ml、DCM中1N、19 mmol)を、粗1-[2-メトキシ-4-(メチルチオ)フェニル]エタノン(3.6 g、16.9 mmol)及びDCM(25 ml)の混合物に0 で添加した。混合物を室温に戻し、3時間撹拌した。氷/水を添加し、有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。混合有機相を、短シリカプラグを

50

介して濾過し (E t O A c)、濃縮して、標題化合物 (3 . 0 g) を得た。M S m / z (相対強度、70 e V) 183 (6)、182 (M + , 53)、168 (10)、167 (b p)、152 (6)。

【 0 3 1 6 】

(調製例 5 8)

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] エタノン

調製例 2 8 に従って、酢酸 (15 m l) 中、1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルチオ) フェニル] エタノン (3 . 0 g、16 . 6 m m o l)、Na₂WO₄ · 2 H₂O (0 . 056 g、0 . 17 m m o l) 及び過酸化水素 (4 . 2 m l、41 . 3 m m o l) を使用して調製し、60 で終夜加熱した。収率：3 . 0 g。M S m / z (相対強度、70 e V) 214 (M + , 18)、200 (12)、199 (b p)、137 (47)、120 (13)。

10

【 0 3 1 7 】

(調製例 5 9)

7 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレート

ナトリウム (1 . 87 g、81 . 5 m m o l) の E t O H (70 m l) 中溶液を、1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] エタノン (3 . 52 g、16 . 3 m m o l)、ジエチルオキサレート (7 . 14 g、48 . 9 m m o l) 及び E t O H (40 m l) の混合物に添加した。混合物を2時間、加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、HCl (濃縮)、E t O A c 及び HCl (10 %) を添加した。各相を分離し、混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / イソオクタン / MeOH) で精製することによって、標題化合物を得た。収率 5 . 5 g。M S m / z (相対強度、70 e V) 297 (15)、296 (M + , b p)、268 (27)、217 (60)、189 (19)。

20

【 0 3 1 8 】

(調製例 6 0)

エチル 7 - (メチルスルホニル) クロマン - 2 - カルボキシレート

エチル 7 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレート (1 . 3 g、4 . 4 m m o l)、炭素上パラジウム (10 %、0 . 44 g)、MeOH (45 m l) 及び AcOH (5 m l) の混合物を、40 P s i において60 で64時間水素化した。セライトを介して濾過し (E t O A c)、蒸発させ、その後 Al₂O₃ プラグを介して濾過することによって (E t O A c / A C N)、標題化合物を得た。収率：0 . 6 g。M S m / z (相対強度、70 e V) 307 (64)、302 (91)、286 (14)、285 (M + 1 , b p)、211 (18)。

30

【 0 3 1 9 】

(調製例 6 1)

[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メタノール

エチル 7 - (メチルスルホニル) クロマン - 2 - カルボキシレート (0 . 6 g、2 . 1 m m o l)、LiBH₄ (0 . 18 g、8 . 5 m m o l) 及び THF (8 m l) の混合物を、0 で15分間、室温で2時間撹拌した。HCl (10 %) 及び E t O A c を添加し、有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。収率 0 . 66 g。M S m / z (相対強度、70 e V) 507 (20)、485 (25)、265 (23)、244 (13)、243 (M + 1 , b p)。

40

【 0 3 2 0 】

(調製例 6 2)

[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

調製例 2 2 に従って、[7 - (メチルスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] メタノール (0 . 4 g、1 . 65 m m o l)、)、DCM (25 m l)、

50

p - トルエンスルホニルクロリド (0 . 4 7 g 、 2 . 5 m m o l) 、 T E A (0 . 2 8 m l 、 2 . 0 m m o l) 及び 4 - D M A P (0 . 2 4 g 、 2 . 0 m m o l) を使用して調製し、終夜室温で撹拌した。収率： 0 . 5 9 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 4 1 9 (6 2) 、 4 1 6 (1 4) 、 4 1 5 (2 5) 、 4 1 4 (b p) 、 3 9 7 (M + 1 , 3 9) 。

【 0 3 2 1 】

(調製例 6 3)

[(2 S) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチルアミン

[(2 R) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 1 g 、 2 . 5 m m o l) 、 N H ₃ (4 m l 、 メタノール中 7 N) の混合物を、マイクロ波照射の下、 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。生成物を蒸発乾固させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / M e O H) によって精製した。収率 0 . 3 1 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 4 3 (M + , 3 5) 、 2 1 4 (b p) 、 1 9 9 (3 5) 、 7 9 (2 5) 、 5 6 (2 2) 。

【 0 3 2 2 】

(調製例 6 4)

[(2 S) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチルアミン

[(2 R) - 5 - フルオロ - 7 - (メチルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾダイオキシ - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 7 g 、 1 . 7 m m o l) 、 N H ₃ (6 m l 、 メタノール中 7 N) の混合物を、マイクロ波放射の下、 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。生成物を蒸発乾固させ、 S C X - 3 カラム (T E A / M e O H) で精製した。収率 0 . 3 4 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 6 1 (M + , b p) 、 2 1 7 (4 9) 、 9 7 (3 9) 、 6 9 (5 5) 、 5 6 (7 9) 。

【 0 3 2 3 】

(調製例 6 5)

エチル 7 - ヒドロキシクロマン - 2 - カルボキシレート

エチル 7 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボキシレート (1 0 g 、 4 1 m m o l) の M e O H (2 0 m l) 及び A c O H (2 0 m l) 中混合物を、 5 0 P s i で 4 日間水素化した。濾過及び蒸発によって、標題化合物を得た。収率： 9 . 2 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 2 2 (M + , 4 4) 、 1 4 9 (b p) 、 1 4 8 (2 2) 、 1 4 7 (4 6) 、 1 2 1 (2 5) 。

【 0 3 2 4 】

(調製例 6 6)

エチル 7 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } クロマン - 2 - カルボキシレート

エチル 7 - ヒドロキシクロマン - 2 - カルボキシレート (9 . 8 g 、 4 4 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 5 0 m l) 中混合物を、 0 に冷却し、ピリジン (6 . 9 7 g 、 8 8 m m o l) を添加し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8 . 9 m l 、 5 3 m m o l) を 4 0 分かけて分けて添加し、次いで周囲温度に戻し、 2 時間撹拌した。 H C l (水性、 1 0 %) を添加し、溶液を C H ₂ C l ₂ で抽出した。混合有機相を N a ₂ C O ₃ (H ₂ O 中 1 0 %) 、 N a ₂ C O ₃ (飽和) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、蒸発乾固させて、標題の粗化合物 (1 3 . 2 g) を得た。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 3 5 4 (M + , 4 1) 、 2 8 1 (b p) 、 2 8 0 (1 6) 、 1 4 7 (4 2) 、 1 0 3 (1 9) 。

【 0 3 2 5 】

(調製例 6 7)

エチル 7 - [(トリイソプロピルシリル) チオ] クロマン - 2 - カルボキシレート

N a H (1 . 0 2 g 、 2 5 . 6 m m o l 、 鉱油中 6 0 %) のトルエン (6 0 m l) 中懸

10

20

30

40

50

濁液に、トリイソプロピルシランチオール (4.24 g、22.3 mmol) を添加した。室温で30分間撹拌した後、混合物に、エチル7-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシクロマン-2-カルボキシレート (6.07 g、17.1 mmol) のTHF (60 ml) 中溶液及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.39 g、0.34 mmol) を添加し、混合物をN₂の下で脱ガスした。90 °においてN₂の下で1.5時間加熱した後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/イソオクタン (Isocane)) によって精製して、標題化合物を得た。収率: 6.84 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 394 (M⁺, 27), 277 (52), 352 (26), 351 (bp), 251 (50)。

【0326】

(調製例68)

エチル7-メルカプトクロマン-2-カルボキシレート

エチル7-[(トリイソプロピルシリル)チオ]クロマン-2-カルボキシレート (5.6 g、14.2 mmol) のEtOH (100 ml) 中混合物に、濃縮HCl (4 ml) を添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。蒸発乾固させて、標題化合物を得た。収率: 3.4 g。MSm/z (相対強度、70 eV) 238 (M⁺, 75), 165 (bp), 163 (56), 132 (50), 131 (43)。

【0327】

(調製例69)

エチル7-(メチルチオ)クロマン-2-カルボキシレート

エチル7-メルカプトクロマン-2-カルボキシレート (3.4 g、14.3 mmol)、ヨウ化メチル (3.03 g、21.4 mmol) 及びK₂CO₃ (7.88 g、57 mmol) のACN (100 ml) 中混合物を、室温で2時間撹拌した。濾過及び溶媒の蒸発によって、標題化合物 (3.28 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 252 (M⁺, bp), 179 (94), 177 (40), 132 (55), 131 (63)。

【0328】

(調製例70)

エチル7-(メチルスルホニル)クロマン-2-カルボキシレート

エチル7-(メチルチオ)クロマン-2-カルボキシレート (3.28 g、13.0 mmol)、Na₂WO₄·2H₂O (0.04 g、0.13 mmol) 及び過酸化水素 (3.3 ml、32.5 mmol) の酢酸 (40 ml) 中混合物を、60 °で1時間加熱した。Na₂S₂O₅ (5%、150 ml) を添加し、溶液をEtOAcで抽出した。混合有機相をNa₂CO₃ (10%) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させて、標題の粗化合物 (2.44 g) を得た。MSm/z (相対強度、70 eV) 284 (M⁺, 37), 211 (bp), 149 (27), 132 (54), 131 (55)。

【0329】

生物学的活性

以下の試験を、本発明の化合物の評価のために使用する。

【0330】

インビボ試験: 行動

行動活性は、Omni tech Digiscan分析器及びデジタルインターフェースボード (NB DIO-24、National Instruments、米国) を備えたApple Macintoshコンピュータに接続した8つのDigiscan活動モニタ (RXYZM(16)TAO、Omni tech Electronics、米国オハイオ州コロンバス) を使用して決定することができる。各活動モニタは、フォトビームセンサーを備えた二次金属フレーム (W×L = 40 cm×40 cm) からなる。行動活性の測定中、ラットを透明なアクリルケージ (W×L×H、40×40×30 cm) に入れ、それを活動モニタ下に置く。各活動モニタには、赤外線フォトビームセンサーの3つの列が備えられており、各列は16個のセンサーからなる。2つの列を、角度90 °

10

20

30

40

50

でケージの床の正面及び側面に沿って置き、垂直活動を測定するために、第3の列を床から10 cm上に置く。各フォトビームセンサーは、2.5 cmの間隔をとる。各活動モニタを、弱いハウスライト及びファンを含有する、同一音及び光を減衰するボックスに嵌合する。

【0331】

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

【0332】

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

【0333】

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

【0334】

インビボ試験: 神経化学

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

【0335】

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

【0336】

分析法は、アミン又は酸専用の2つのクロマトグラフィー分離に基づく。2つのクロマトグラフィー系は、10ポートバルブ及び2系上に同時注入用の2つのサンプルループを備えた一般的な自動注入装置を共有する。両方の系は、逆相カラム (Luna C18 (2)、dp 3 µm、50 × 2 mm i.d.、Phenomenex) を備えており、電

気化学的検出は、ガラス状炭素電極 (MF - 1000、Bioanalytical Systems, Inc.) 上で、2つの電位で実施される。カラム廃水は、検出セル又は廃棄物出口へのT接続部を通過する。これは、廃棄物又は検出出口のいずれかを遮断する2つのソレノイドバルブによって達成される。クロマトグラフィーフロントが検出器に達するのを防止することによって、より良好な検出条件が達成される。酸系の水性移動相 (0.4 ml / 分) は、クエン酸 14 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 15 % (v / v) 及び EDTA 0.1 mM を含有する。Ag / AgCl 参照に対する検出電位は、0.45 V 及び 0.60 V である。アミン系の水性イオンペアリング移動相 (0.5 ml / 分) は、クエン酸 5 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 9 % (v / v)、MeCN 10.5 % v / v)、デカンスルホン酸 0.45 mM 及び EDTA 0.1 mM を含有する。Ag / AgCl 参照に対する検出電位は、0.45 V 及び 0.65 V である。

【0337】

線条体の DOPAC 増大についての ED_{50} 値を、曲線適合によって算出する。ほとんどの化合物について、20匹の動物を基にして、ある単回実験では皮下注射 0、3.7、11、33 及び 100 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量範囲にわたって、個別の諸実験では相補的な用量で評価する。DOPAC レベルを、対照に対して正規化し、関数「 $End - (End - \text{対照}) / (1 + (\text{用量} / ED_{50})^{\text{傾斜}})$ 」に対する最小二乗の最小化によって適合する。4つのパラメータ (対照、 End 、 ED_{50} 及び傾斜) を、以下の制限：対照の、 $ED_{50} > 0$ 、 $0.5 < \text{傾斜} < 3$ 、 $350\% < End < 400\%$ で適合する。各パラメータの信頼水準を推定するために、全ての測定値について無作為に均一分布した二乗重量 (0 から 1) で適合を 100 回反復する。提示された ED_{50} 範囲は、これらの値の 95 % にわたる。

【0338】

インビボ試験：経口バイオアベイラビリティ

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

【0339】

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

【0340】

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

【0341】

抽出手順：血漿サンプル (0.25 ~ 0.5 ml) を、水で 1 ml に希釈し、60 μmol (100 μl) の内部標準 (-) - OSU 6241 を添加する。飽和 Na_2CO_3 25 μl を添加することによって、pHを11に調節する。混合した後、20分間振とうす

ることによって、サンプルをジクロロメタン 4 ml で抽出する。遠心分離後、有機層をより小さい管に移し、窒素流の下で蒸発乾固させる。次いで残渣を、LC-MS 分析 (10 μ l 注入) のために移動相 120 μ l (酢酸 (0.03%) : アセトニトリル、95 : 5) に溶解する。選択的イオン (MH^+) を、各実施例についてモニタし、 $MH^+ 296$ を (-) - OSU 6241 ((3 - [3 - (エチルスルホニル) フェニル] - 1 - プロピルピペリジン) についてモニタする。

【0342】

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

【0343】

インビトロ試験：ラットの肝臓ミクロソームの代謝安定性

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

【0344】

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

【0345】

肝臓ミクロソームの調製は、Forlin [Forlin L : 「様々な年齢及び性別のニジマス、salmo gairdneri における肝臓ミクロソームシトクロム P - 450 - 依存性モノオキシゲナーゼ系に対するクロフェン A50、3 - メチルコラントレ

10

20

30

40

50

ン、プレグネノロン - 16 a q - カルボニトリル及びフェノバルビタールの作用 (Effects of Clophen A 50、3 - methylcholantrene、pregnenolone - 16 a q - carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P - 450 - dependent monooxygenase system in rainbow trout、salmo gairdneri、of different age and sex)」; Tox . Appl . Pharm . 1980年、54 (3) 420 ~ 430 頁] によって記載の通り実施される。

【0346】

肝臓ミクロソームを用いたインキュベーションのプロトコルは、Crespi及びStresser [Crespi CL、DM Stresser: 「薬物 - 薬物相互作用に基づく代謝の蛍光分析スクリーニング (Fluorometric screening for metabolism based drug - drug interactions)」; J . Pharm . Tox . Meth . 2000年、44、325 ~ 331 頁] 及びRenwickら [Renwickら、 「ヒト肝臓CYPアイソフォームによる2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 7 - ベンジルオキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリンの代謝: CYP3A4に対する選択性の証拠 (Metabolism of 2, 5 - bis (trifluoromethyl) - 7 - benzyloxy - 4 - trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4)」; Xenobiotica 2001年、31 (4) 187 ~ 204 頁] によって記載されている。

【0347】

微小透析

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

【0348】

本発明者らは、Santiago及びWesterink [Santiago M、Westerink BHC: 「様々な種類の脳内微小透析プローブによって記録した場合のインビボドーパミン放出の特徴付け (Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes)」; Naunyn - Schmiedeberg's Arch . Pharmacol . 1990年、342、407 ~ 414 頁] によるI形プローブの、Watersら [Waters N、Lofberg L、Haadsm a - Svensson S、Svensson K、Sonesson C及びCarlsson A: 「ドーパミン放出、インビボ受容体置換及び行動に対するドーパミンD2及びD3受容体アンタゴニストの差動効果 (Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release、in vivo receptor displacement and behaviour .)」 J . Neural . Transm . Gen . Sect . 1994年、98 (1) 39 ~ 55 頁] による改変型を使用する。本発明者らが使用する透析膜は、AN69ポリアクリロニトリル/ナトリウムメタルイル (methallyl) スルホネートコポリマー (HOSPAL ; o . d . / i . d . 310 / 220 μm : Gambro、スウェーデン、ルンド) である。本発明者らは、背部線条体では露出長3 mmの透析膜のプローブを使用し、前頭前皮質では対応する長さは2 . 5 mmとする。ラットを、Kopf定位固定装置に置き、イソフルラン吸入麻酔法の下で手術する。座標は、Paxinos及びWatson [

10

20

30

40

50

Paxinos G、Watson C:「定位座標におけるラット脳(The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates)」; Academic Press、New York、1986年]に従って、ブレグマ; 背部線条体AP+1、ML±2.6、DV-6.3; Pf皮質、AP+3.2、8°ML±1.2、DV-4.0に対して算出する。透析プローブを、定位固定誘導の下で穿頭孔に入れ、ホスファチン(phosphatine)歯科用セメントで固定する。

【0349】

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

【0350】

各サンプルを2つのHPLC系で分析する。2つのサンプルループ(4 µl及び20 µl)を連続で保持する10ポートバルブ(Valco C10WE)を備えた自動注入装置(CMA200)では、それぞれの脳の透析液サンプルを、両方のループ内に同時に入れる。注入において、ドーパミン(DA)、ノルアドレナリン(NA)、ノルメタネフリン(NM)、3-メトキシチラミン(3-MT)及びセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT)の決定のために、サンプル20 µlをカラム交換系(逆相イオンペアリングと組み合わせた逆相)に入れ、酸性モノアミン代謝産物である3,4-ジ-ヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)及び5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)のクロマトグラフィーのために、サンプル4 µlを逆相カラムに入れる。2つのEC検出器によって発生させた電流をデジタルデータに変換し、Chromeleonソフトウェア(Dionex)を使用してPCで評価する。方法サンプルのターンオーバー時間は4.5分であり、通常は2つの並列実験を、その系で同時に分析する。

【0351】

実験後、ラットを灌流ポンプから外し、頭部を切断する。それらの脳を迅速に取り出し、後のプローブ位置決め検査のために、Neo固定液(Kebo-lab、スウェーデン)で固定する。これらの実験に適用した手順は、スウェーデン、ヨーテボリのAnimal Ethics Committeeによって承認された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100163485

弁理士 渡邊 義敬

(74)代理人 100112243

弁理士 下村 克彦

(72)発明者 ソネッソン、クラス

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

(72)発明者 スベンソン、ペデル

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

(72)発明者 カールソン、ヨナス

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

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2005-505586(JP,A)

特表平11-508599(JP,A)

米国特許第05684039(US,A)

ITAZAKI H, SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXIN DERIVATIVES. 以下備考, CHEMICAL &
PHARMACEUTICAL BULLETIN, 1988年 9月, V36 N9, P3387-3403, I. 2-SUBSTITUTED-5(AND

6)-SULFAMOYL-2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXINS

MEWSHAW R E, NEW GENERATION DOPAMINERGIC AGENTS. 1. DISCOVERY OF A NOVEL SCAFFOLD 以下
備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1997年 1
月 1日, V40 N26, P4235-4256, WHICH EMBRACES THE D2 AGONIST PHARMACOPHORE. STRUCTURE-
ACTIVITY RELATIONSHIPS

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999年, Vol.7, No.11, pp.2453-2456

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D309/00 - 315/00

C07D317/00 - 325/00

C07D401/00 - 421/14

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)