

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-538575

(P2008-538575A)

(43) 公表日 平成20年10月30日 (2008. 10. 30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 317/52 (2006. 01)	C O 7 D 317/52	4 C O 2 2
C O 7 D 317/62 (2006. 01)	C O 7 D 317/62 C S P	4 C O 8 6
C O 7 D 319/20 (2006. 01)	C O 7 D 319/20	
A 6 1 K 31/357 (2006. 01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/36 (2006. 01)	A 6 1 K 31/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-507951 (P2008-507951)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成18年4月21日 (2006. 4. 21)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月21日 (2007. 12. 21)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/015201		アメリカ合衆国 O 7 9 4 O - O 8 7 4 ニュ
(87) 国際公開番号	W02006/116158		ージャージー州 マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成18年11月2日 (2006. 11. 2)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/673, 884	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成17年4月22日 (2005. 4. 22)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベンゾジオキサンおよびベンゾジオキソラン誘導体ならびにそれらの使用

(57) 【要約】

脳セロトニン受容体の 2 C サブタイプのアゴニストまたは部分的アゴニストである式 I :



I

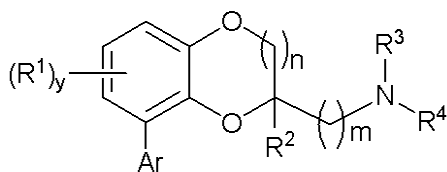
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 y 、 n 、 m および $A r$ の各々は本明細書中のクラスおよびサブクラスについて定義および記載した通りである〕の化合物またはその医薬上許容される塩が提供される。化合物および該化合物を含有する組成物を用いて、統合失調症のごとき様々な中枢神経系障害を処置することが可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

[式中:]

mは1または2であり;

nは0または1であり;

Arは、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくはアリール炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロアリール環であり、ここで、Arは、1個または複数のR^x基で置換されていてもよく;

各R^xは独立して、-R、-Ph-CN、ハロゲン、-OR、-C(O)NH₂、-C(O)OR、-NHCH(O)R、-SO₂Rまたは-NHSO₂Rから選択され;

20

yは0～3であり;

各R¹は独立して、-R、-CN、ハロゲン、-OR、-C(O)NH₂、-C(O)OR、-NHCH(O)R、-SO₂Rまたは-NHSO₂Rであり;

各Rは独立して、水素またはC₁₋₆脂肪族化合物またはフルオロ置換C₁₋₆脂肪族化合物であり;

R²は、水素、C₁₋₃アルキルまたは-O(C₁₋₃アルキル)であり;および

R³およびR⁴の各々は独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物である]

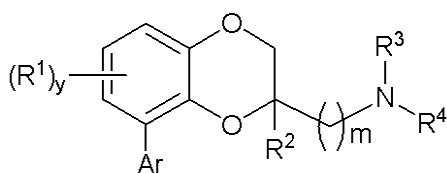
の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 Ia :

30

【化 2】



I a

の化合物である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

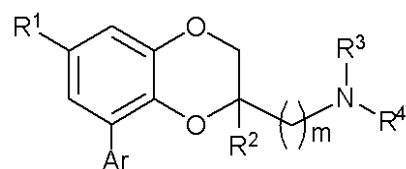
各R¹が独立して-R、-CN、ハロゲンまたは-ORである請求項 2 記載の化合物。

40

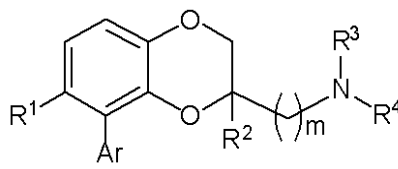
【請求項 4】

式 I I a または I I b :

【化 3】



I I a



I I b

の化合物である請求項 3 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

50

【請求項 5】

Ar がフェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくはアリール炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリールである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

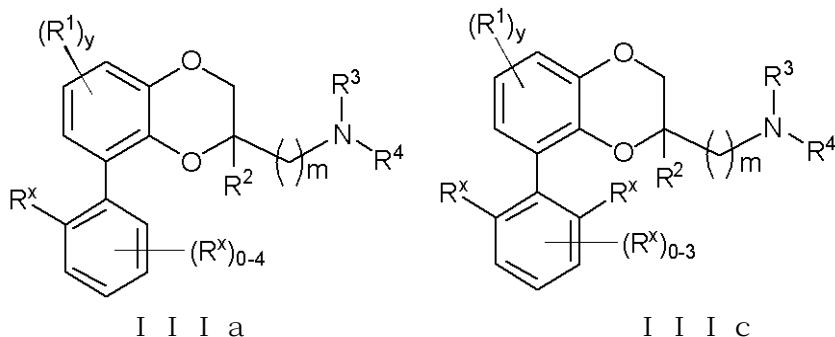
Ar がピリジル、ピリミジニル、チエニルまたはフラニルである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

式 I I I a または I I I c :

【化 4】

10



の化合物である請求項 5 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

20

【請求項 8】

各 R^x が独立して $-R$ 、 $-Ph$ 、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR$ から選択される、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

各 R^1 が独立して $-R$ 、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR$ であり；

R^2 が水素、メチルまたはメトキシであり；

Ar が、1 個もしくは複数の R^x 基で置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、チエニル、フラニルまたはフェニルであり；

各 R^x が独立して、 $-R$ 、 $-Ph$ 、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR$ から選択され；および

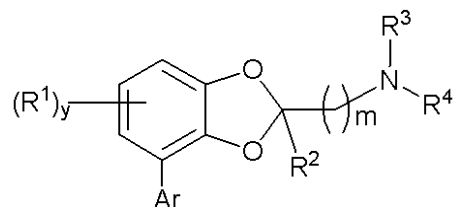
30

R^3 および R^4 の各々が独立して、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、 n -プロピル、アリルまたはシクロブチルである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 10】

式 I b :

【化 5】



の化合物である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

40

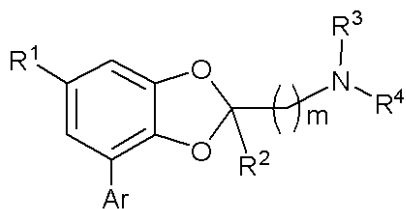
【請求項 11】

各 R^1 が独立して $-R$ 、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR$ である、請求項 10 記載の化合物。

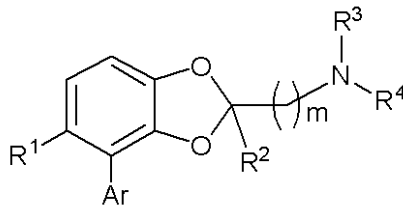
【請求項 12】

式 I I c または I I d :

【化 6】



I I c



I I d

の化合物である請求項 1 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 3】

10

A r がフェニル、8～10 員二環式部分不飽和もしくはアリール炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリールである、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

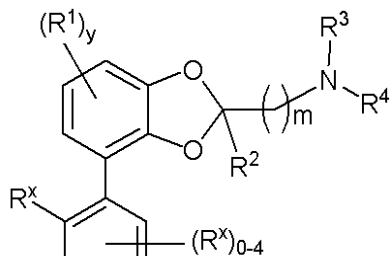
A r がピリジル、ピリミジニル、チエニルまたはフラニルである、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

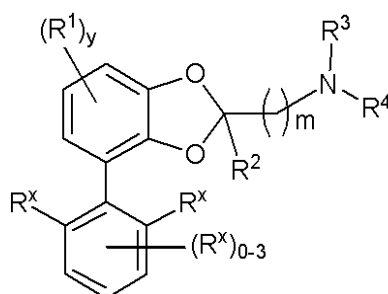
式 I I I b または I I I d :

【化 7】

20



I I I b



I I I d

の化合物である請求項 1 3 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 6】

30

各 Rx が独立して R、Ph、CN、ハロゲンまたは OR である、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

各 R1 が独立して -R、-CN、ハロゲンまたは -OR であり；

R2 が水素、メチルまたはメトキシであり；

A r が、1 個もしくは複数の Rx 基で置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、チエニル、フラニルまたはフェニルであり；

各 Rx が -R、-Ph、-CN、ハロゲンまたは -OR から独立して選択され；および

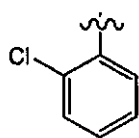
R3 および R4 の各々が独立して水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、n-プロピル、アリルまたはシクロブチルである、請求項 1 0 記載の化合物。

40

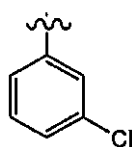
【請求項 1 8】

A r が：

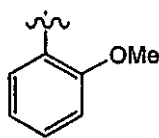
【化 8】



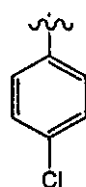
i



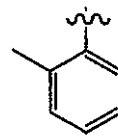
ii



iii



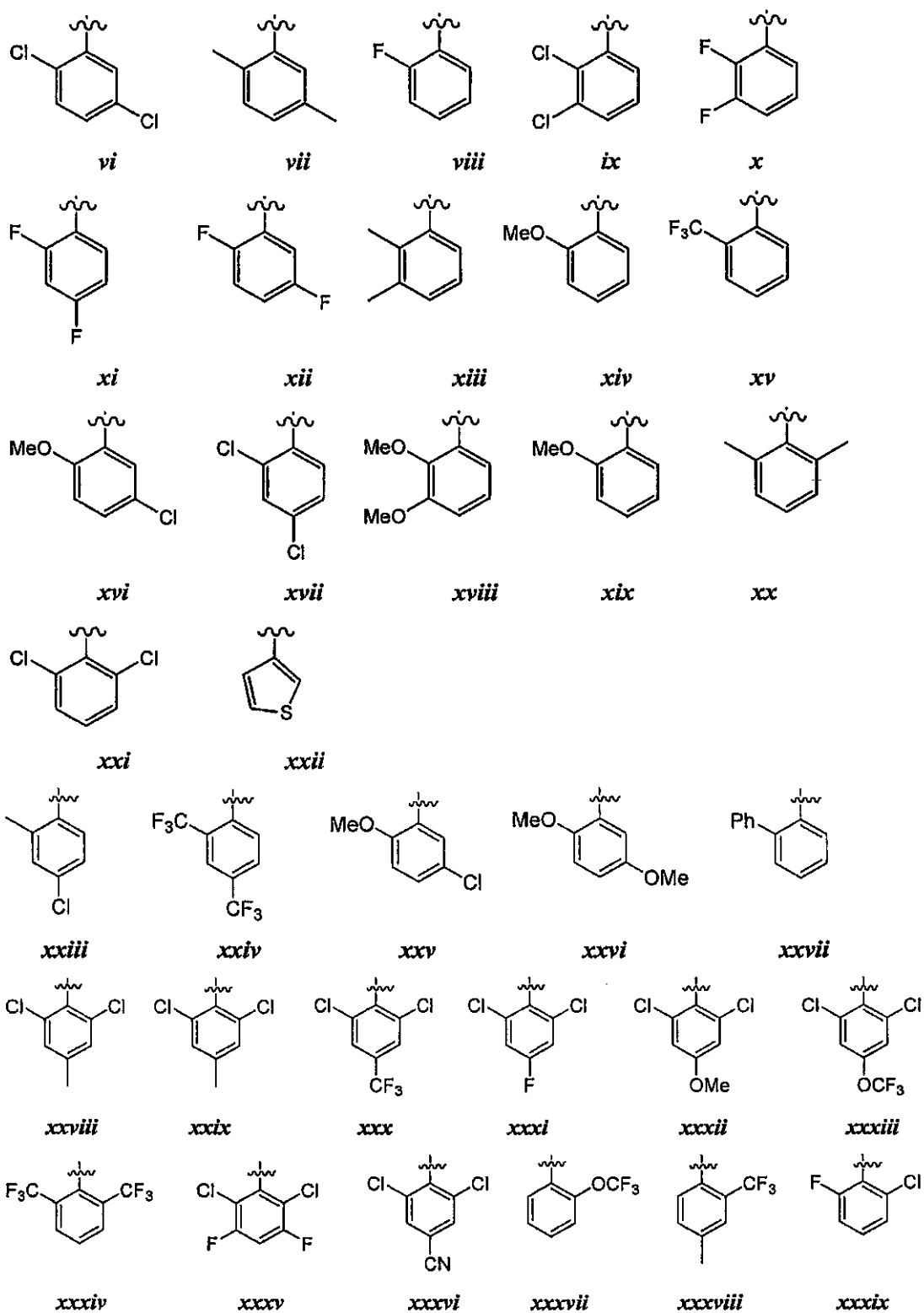
iv



v

50

【化 9】



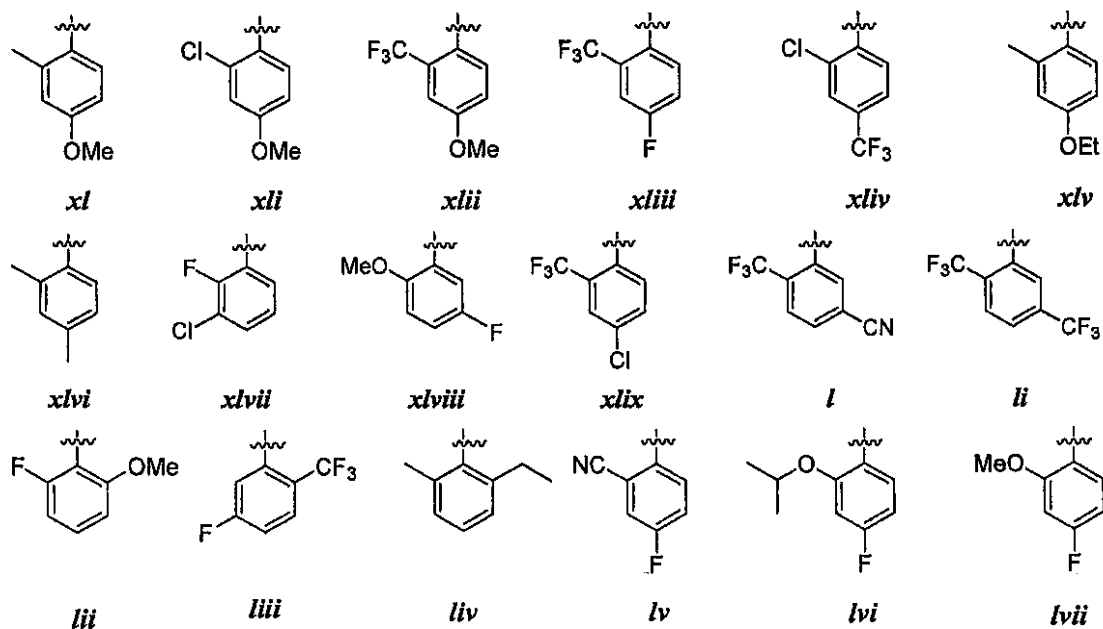
10

20

30

40

【化 1 0】

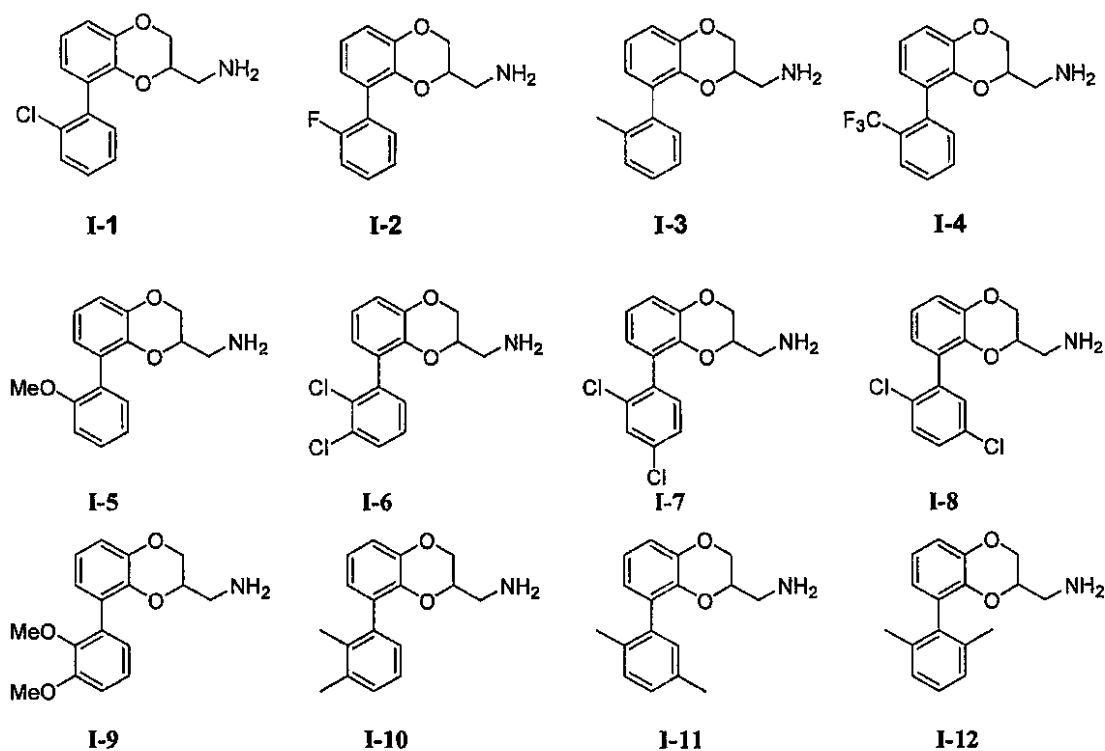


10

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

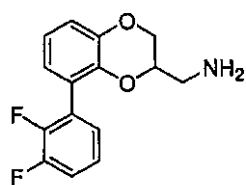
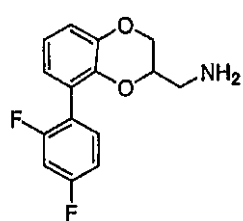
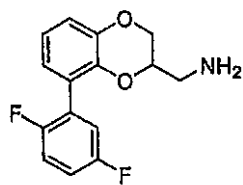
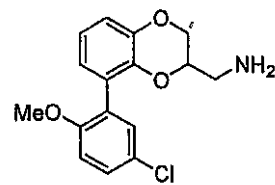
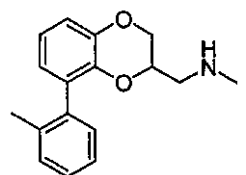
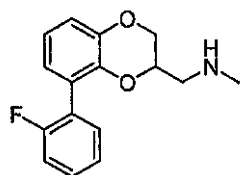
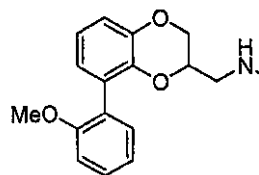
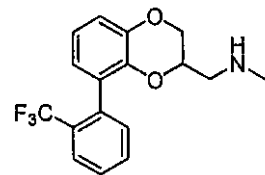
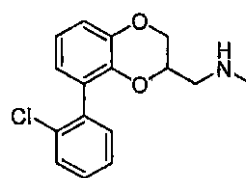
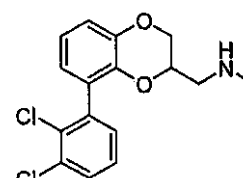
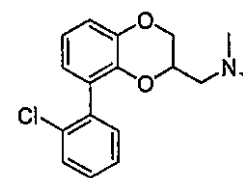
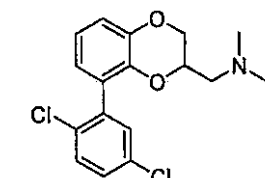
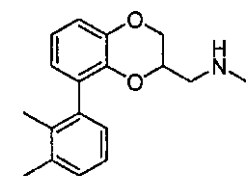
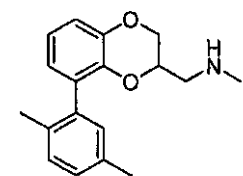
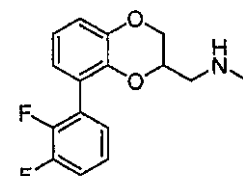
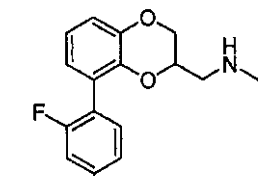
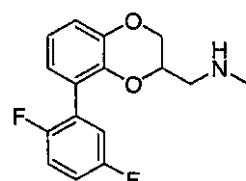
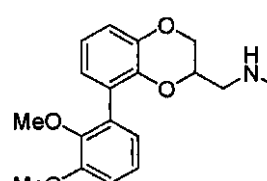
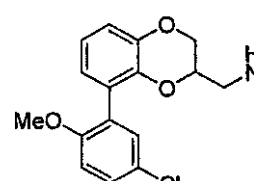
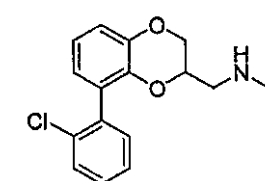
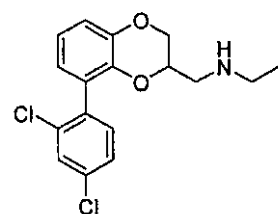
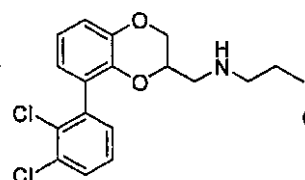
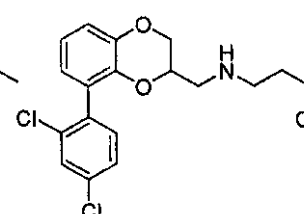
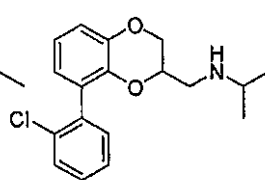
【化 1 1】



30

40

【化 1 2】

**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36**

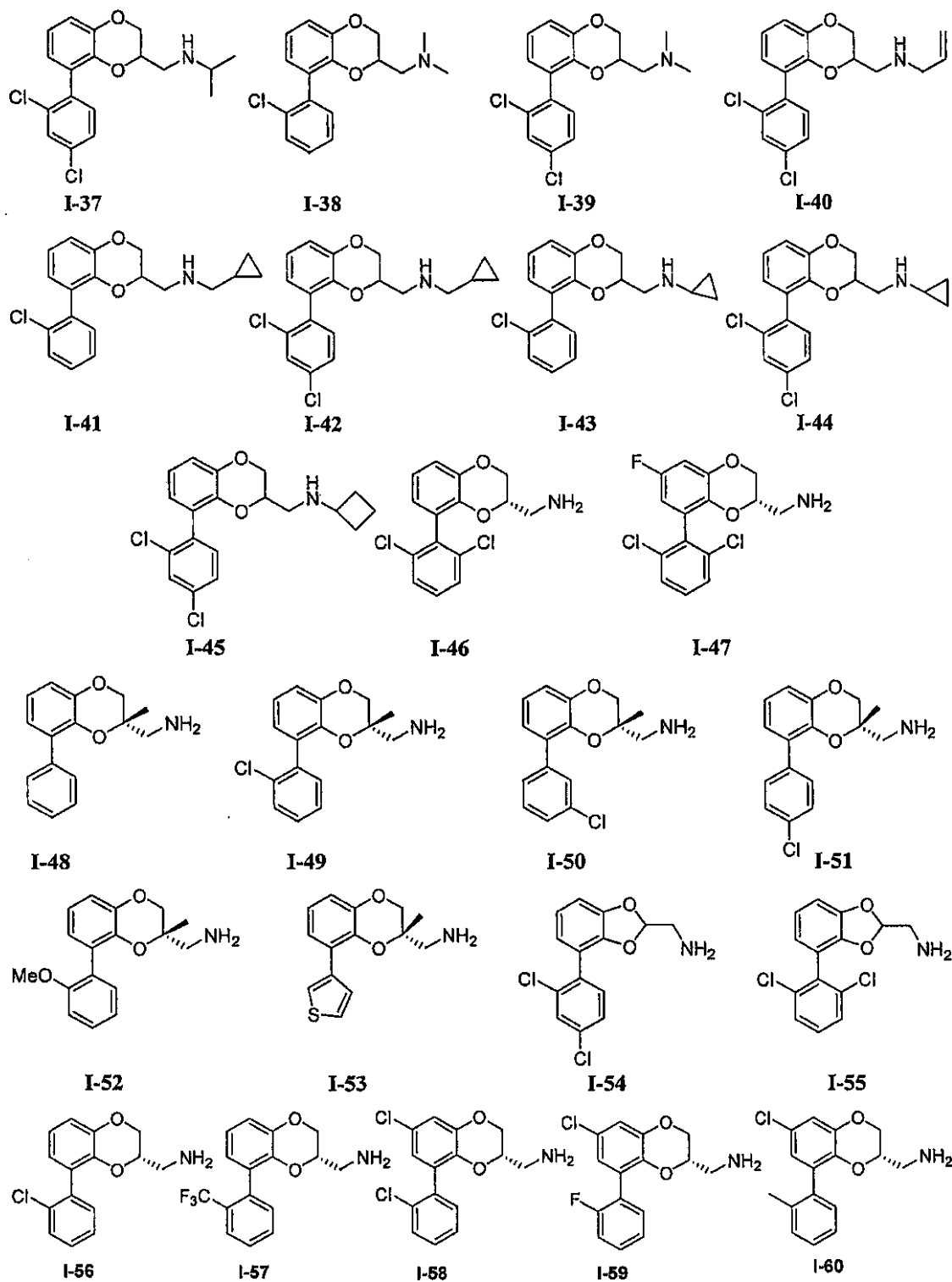
10

20

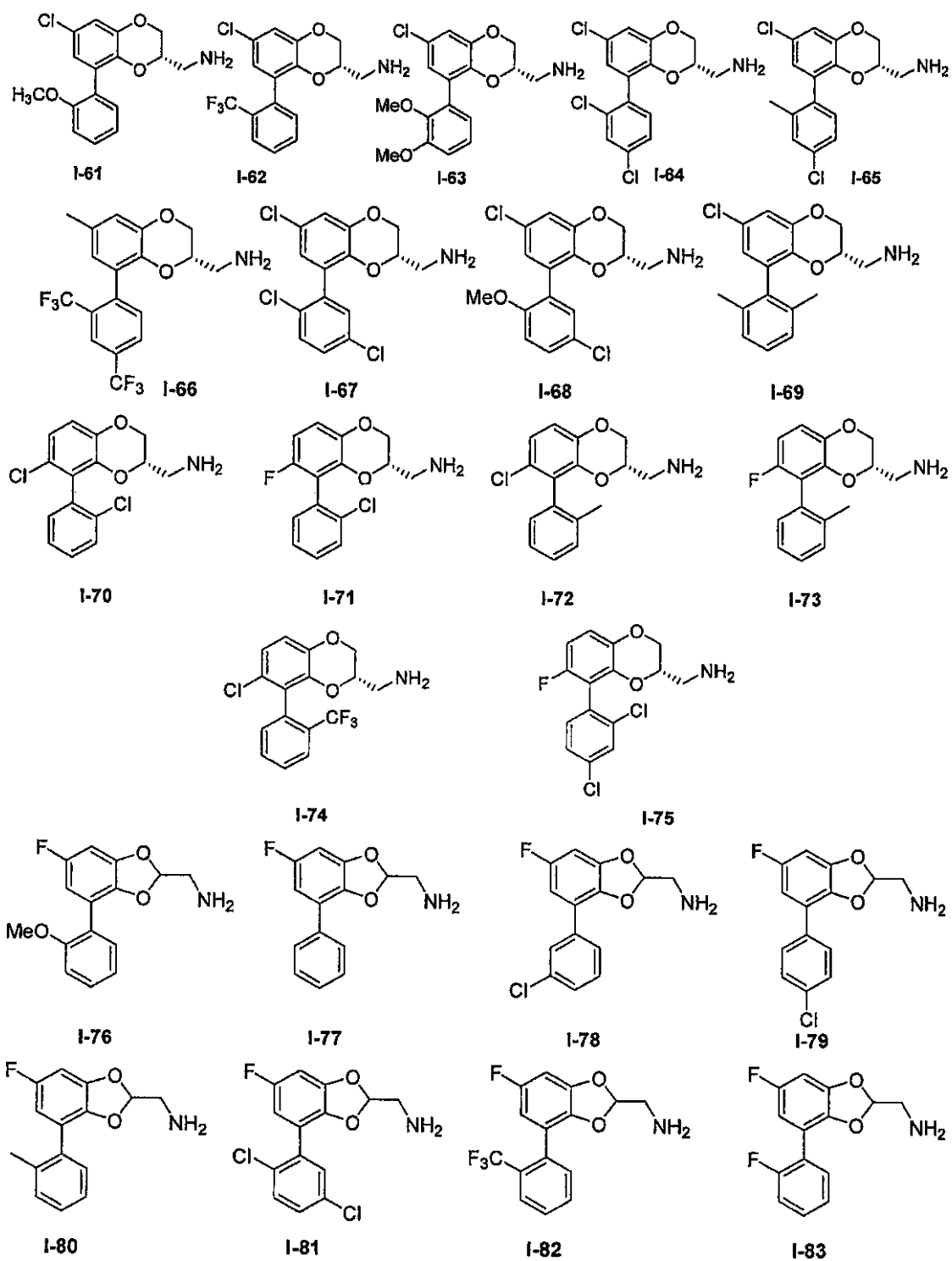
30

40

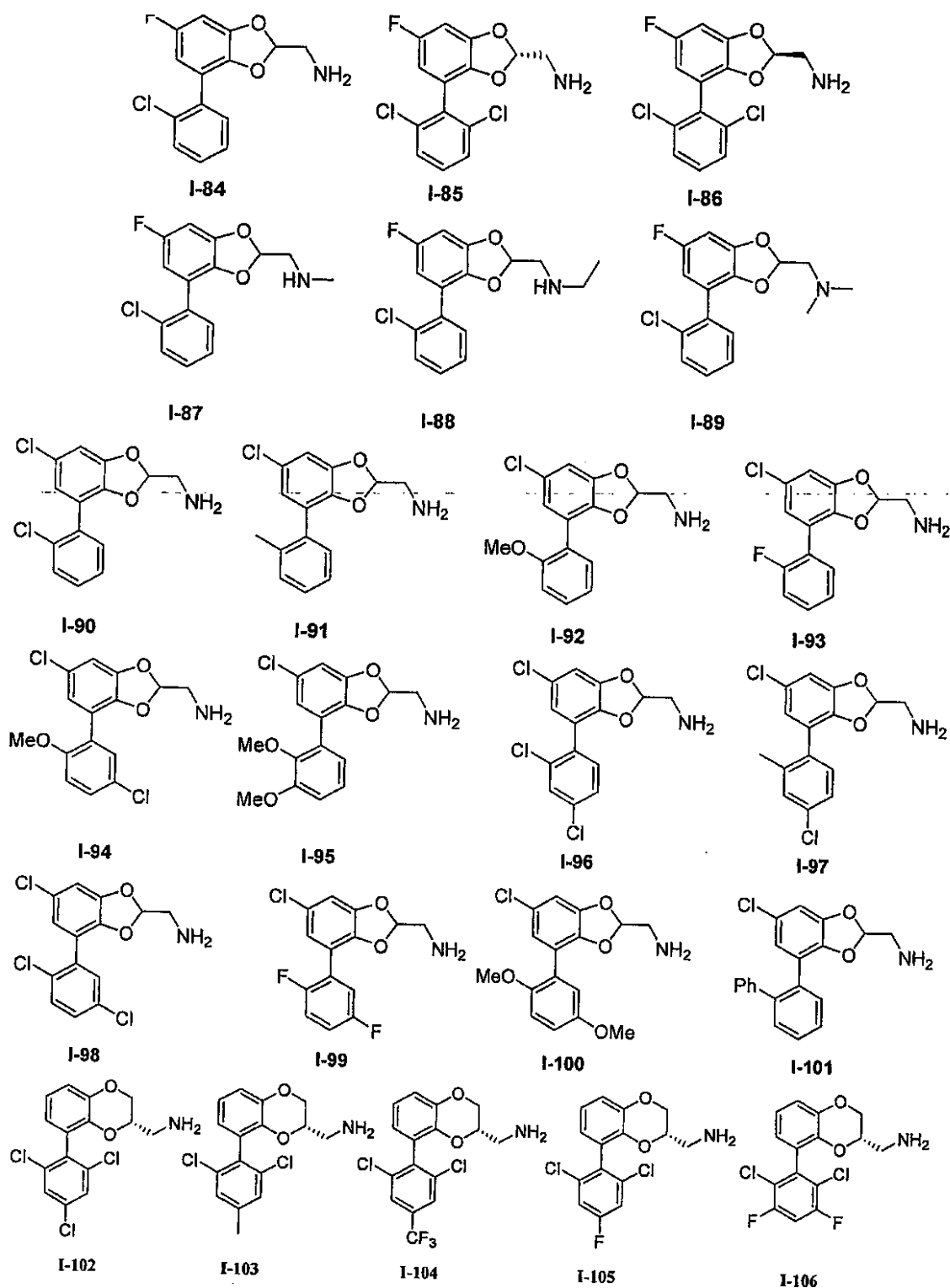
【化 1 3】



【化 1 4】



【化 15】



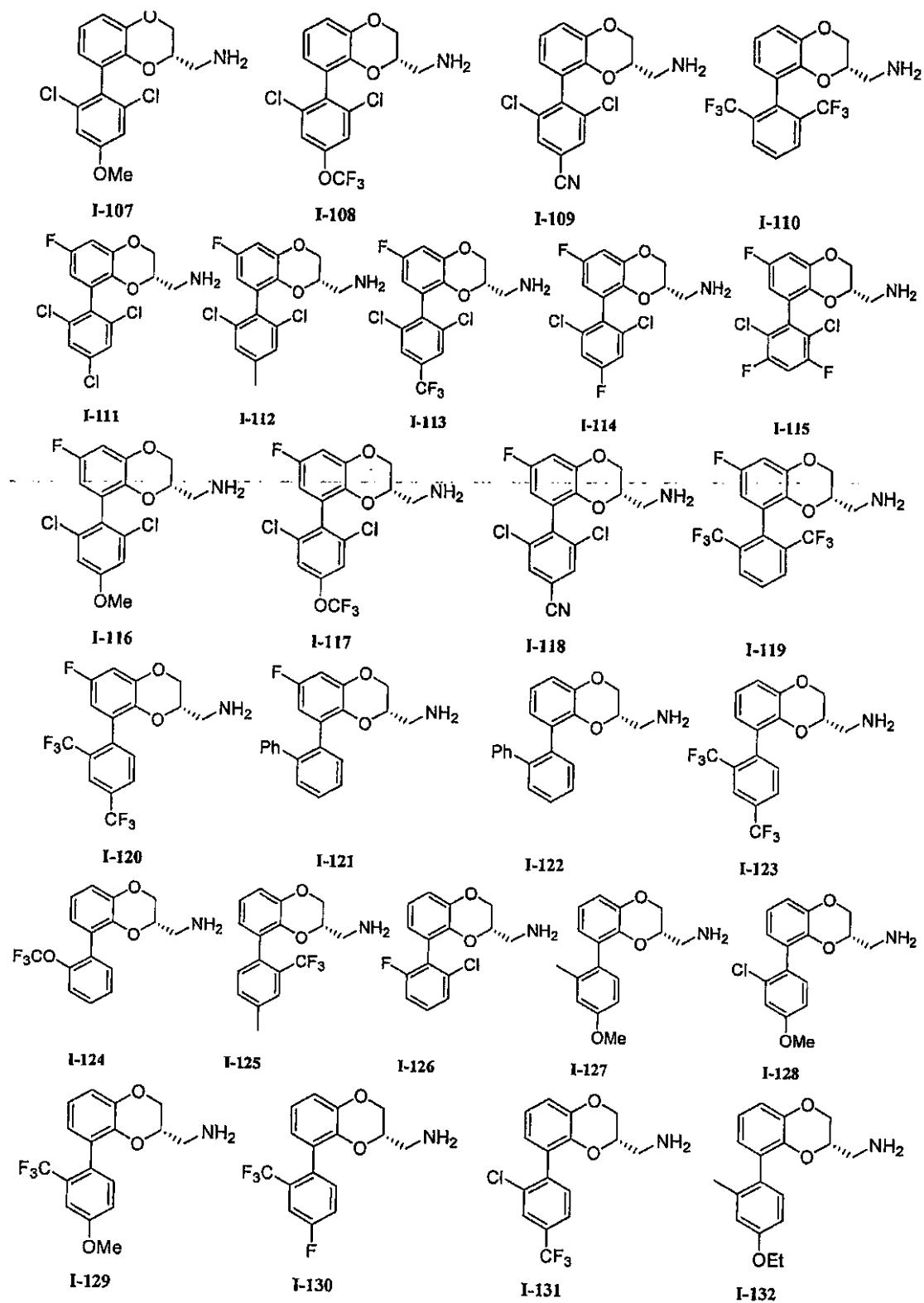
10

20

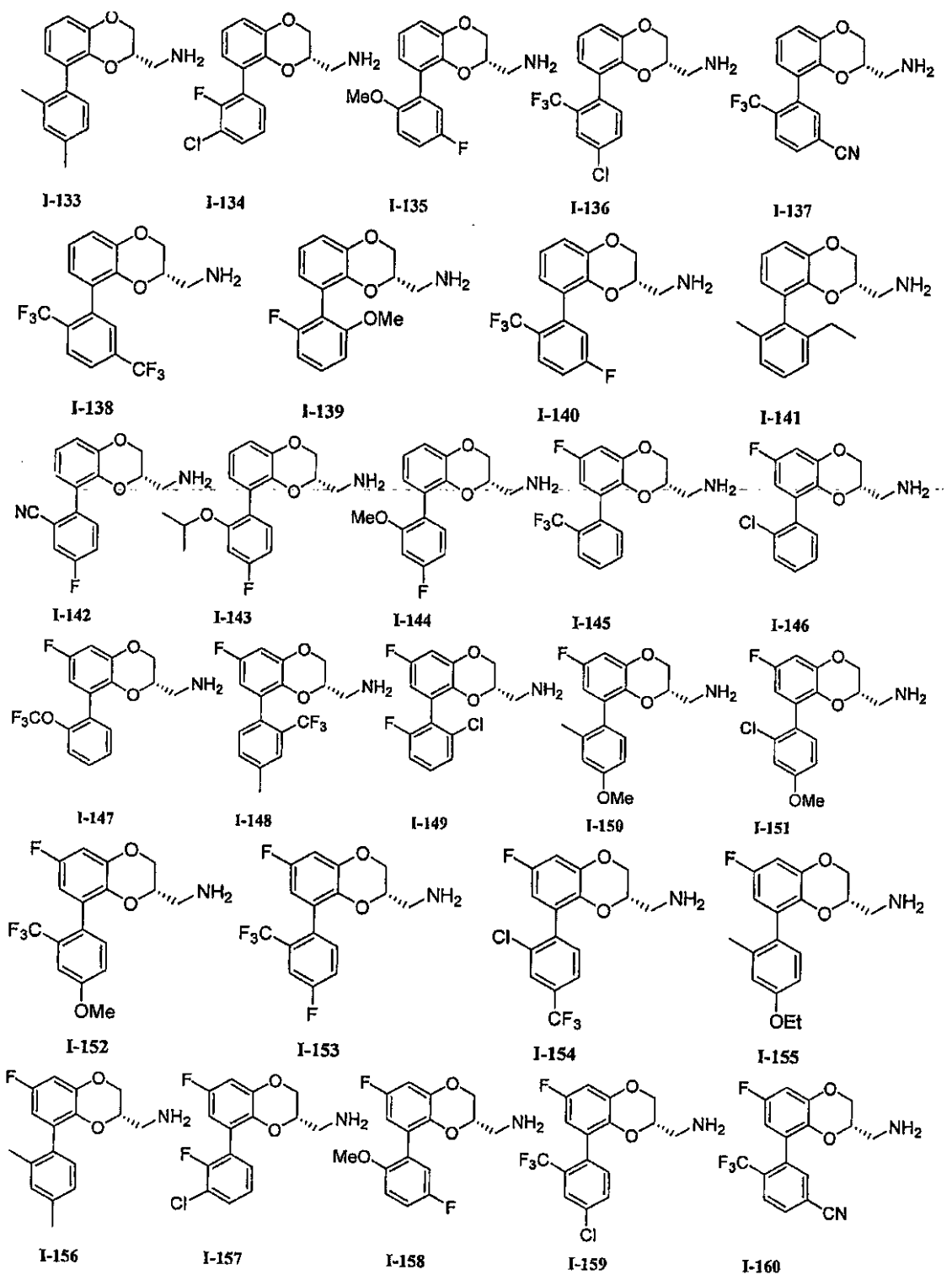
30

40

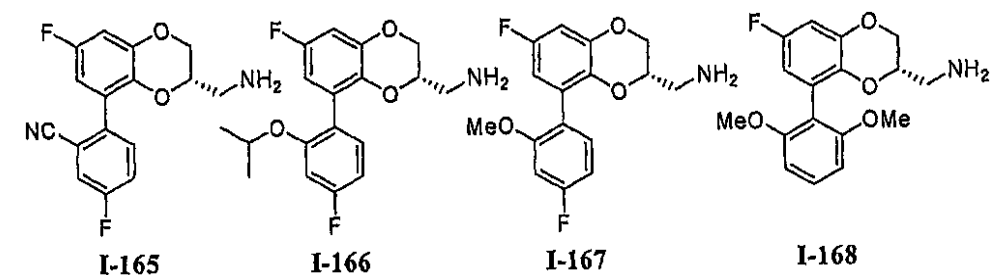
【化 1 6】



【化 1 7】



【化 1 8】



から選択される請求項 1 記載の化合物またはそのエナンチオマーもしくはラセミ体。

【請求項 20】

請求項 1～19 いずれか 1 項に記載の化合物および 1 個もしくは複数の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含有する組成物。

【請求項 21】

抗精神病剤、抗抑鬱剤、抗肥満剤、膀胱活性の調節において有用な物質、オピオイドアンタゴニスト、ADDもしくはADHDの処置剤、認識改善剤、性機能障害の処置剤または鎮痛剤から選択されるさらなる医薬物質をさらに含有する、請求項 20 記載の組成物。

【請求項 22】

患者における精神病性障害、不安障害、双極性障害、抑鬱障害、月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PMDD）、摂食障害、膀胱制御障害、物質乱用もしくは物質依存、認知障害、ADDもしくはADHD、衝動性障害、嗜癮障害、男性もしくは女性性機能障害、疼痛、運動もしくは動作障害、パーキンソン病てんかん、片頭痛、慢性疲労症候群、拒食症、睡眠障害、無言症、または 1 個もしくは複数の中枢神経系欠損の少なくとも 1 つから選択される症状の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の請求項 1～19 いずれか 1 項に記載の化合物または請求項 1～19 いずれか 1 項に記載の化合物を含有する組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 23】

精神病性障害が統合失調症、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、非定型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、物質誘発性精神病性障害、特定不能の精神病性障害；L-DOPA-誘導精神病；アルツハイマー型認知症に付随する精神病；パーキンソン病に付随する精神病；またはレヴィー小体病に付随する精神病である、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

症状が双極性障害であり、かつ双極性 I 型障害、双極性 II 型障害、気分循環性障害；双極性躁病、認知症、精神病性特徴を伴う鬱、または双極性鬱病と双極性躁病の繰り返しから選択される、請求項 22 記載の方法。

【請求項 25】

抑鬱障害が大抑鬱障害、季節性情動障害、気分変調性障害、物質誘発性気分障害、特定不能の抑鬱障害、処置効果のない鬱、大鬱病エピソードである、請求項 22 記載の方法。

【請求項 26】

セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRI）、複合型セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害剤（RIMA）、ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤、コルチコトロピン放出因子（CRF）アンタゴニスト、アルファアドレナリン受容体アンタゴニスト、三重取り込み阻害剤、メラトニンアゴニスト、スーパー神経伝達物質取り込み阻害剤（SNUB）、ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗鬱剤（NaSSA）、または P 物質／ニューロキニン受容体アンタゴニストから選択される抗抑鬱剤を患者へ投与することをさらに含む、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

認知障害が学習障害である、請求項 22 記載の方法。

【請求項 28】

患者が肥満の処置を受けている、請求項 22 記載の方法。

【請求項 29】

患者が ADD または ADHD の処置を受けている、請求項 22 記載の方法。

【請求項 30】

娯楽物質、薬物、精神安定剤、覚醒剤、鎮静剤または不正薬物の物質乱用・物質依存である、請求項 22 記載の方法。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

抗精神病剤、抗抑鬱剤、抗肥満剤、膀胱活性の調節において有用な物質、オピオイドアンタゴニスト、ADDもしくはADHDの処置剤、認識改善剤、性機能障害の処置剤または鎮痛剤から選択されるさらなる医薬物質を患者へ投与することをさらに含む、請求項2記載の方法。

【請求項32】

患者における統合失調症の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の請求項20記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項33】

患者における肥満の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の請求項20記載の組成物を投与することを含む、方法。

10

【請求項34】

患者における双極性障害の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の請求項20記載の組成物を投与することを含む、方法。

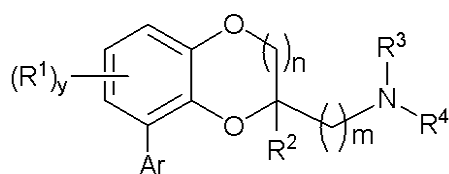
【請求項35】

患者における鬱の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の請求項20記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項36】

式I：

【化19】



20

I

[式中：

mは1または2であり；

nは0または1であり；

Arは、フェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくはアリール炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロアリール環であり、ここで、Arは、1個または複数のR^x基で置換されていてもよく；

30

各R^xは独立して、-R、-Ph-CN、ハロゲン、-OR、-C(O)NH₂、-C(O)OR、-NHC(O)R、-SO₂Rまたは-NHSO₂Rから選択され；

yは0～3であり；

各R¹は独立して-R、-CN、ハロゲン、-OR、-C(O)NH₂、-C(O)OR、-NHC(O)R、-SO₂Rまたは-NHSO₂Rであり；

各Rは独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物またはフルオロ置換C₁₋₆脂肪族化合物であり；

40

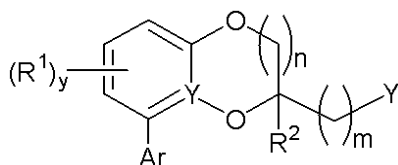
R²は、水素、C₁₋₃アルキルまたは-O(C₁₋₃アルキル)であり；および

R³およびR⁴の各々は独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩の調製方法であって、

(i) アルキル化剤として式X

【化20】



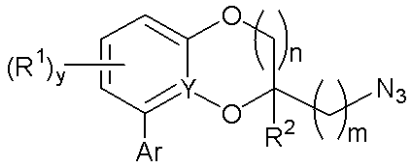
50

X

[式中、Yは脱離基であり、 R^1 、 R^2 、m、n、yおよびArは上記定義の通りである]
で示される化合物を用いる、式HNRR [ここで、 R^3 および R^4 は上記定義の通りである]
で示される化合物のアルキル化；

(i i) 式 X a

【化 2 1】



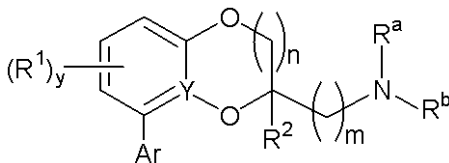
10

X a

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、yおよびArは上記定義の通りである]
で示される化合物の還元；または

(i i i) 式 X b

【化 2 2】



20

X b

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、yおよびArは上記定義の通りであり、 R^a が R^3
および除去可能な一価保護基から選択され、一方で、 R^b が除去可能な一価保護基である
か、または R^a および R^b は共に二価保護基である]

で示される化合物を処理に付して、1個もしくは複数の保護基を除去し；

次いで、適宜、式 I で示される得られた化合物をその医薬上許容される塩へ変換すること
；

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、5-HT_{2C}受容体アゴニストまたは部分的アゴニスト、それらの調製方法、
およびそれらの使用に関する。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2005年4月22日出願の米国仮出願番号60/673,884の優先権
を主張する。該文献の全ては出典明示により本明細書の一部となる。

【背景技術】

【0003】

40

約500万人が統合失調症に罹患している。統合失調症の現在の最も一般的な処置は、ド
ーパミン(D₂)およびセロトニン(5-HT_{2A})受容体拮抗作用を組み合わせた、「非
定型」抗精神病薬である。典型的な抗精神病薬と比べて非定型抗精神病薬の効果および不
都合な副作用における改善が報告されているにも関わらず、これらの化合物は統合失調症
の全ての徴候を十分に処置するようには思われず、体重増加のごとき問題ある副作用を伴
う(Allison, D. B., et al., Am. J. Psychiatry, 156:1686-1696, 1999; Masand, P. S., Exp. Opin. Pharmacother. 1:377-389, 2000; Whitaker, R., Spectrum Life Sciences. Decision Resources. 2:1-9, 2000)。

50

【0004】

非定型抗精神病薬も5-HT_{2C}受容体に高親和性で結合し、5-HT_{2C}受容体アンタゴニストまたは逆アゴニストとして機能する。体重増加は、クロザピンおよびオランザピンのごとき非定型抗精神病薬に付随する問題のある副作用であり、5-HT_{2C}拮抗作用が体重増加の増大に関与すると示唆されている。逆に、5-HT_{2C}受容体の刺激は食物摂取および体重の減少をもたらすことが知られている(Walsh et. al., Psychopharmacology 124:57-73, 1996; Cowen, P. J., et. al., Human Psychopharmacology 10:385-391, 1995; Rosenzweig-Lipson, S., et. al., ASPE T abstract, 2000)。

10

【0005】

幾つかの一連の証拠により、統合失調症の処置としての5-HT_{2C}受容体アゴニズムまたは部分的アゴニズムに対する役割が支持される。研究は、5-HT_{2C}アンタゴニストがドーパミンのシナプスレベルを増大し、パーキンソン病の動物モデルにおいて有効であり得ることを示唆している(Di Matteo, V., et. al., Neuropsychopharmacology 37:265-272, 1998; Fox, S. H., et. al., Experimental Neurology 151:35-49, 1998)。統合失調症の陽性症状はドーパミンの増大レベルに付随するので、5-HT_{2C}アンタゴニストの作用と逆の作用を有する化合物、例えば、5-HT_{2C}アゴニストおよび部分的アゴニストはシナプスドーパミンレベルを減少させるはずである。最近の研究は、5-HT_{2C}アゴニストが、クロザピンのごとき薬剤の重大な抗精神病性効果を調節すると考えられている脳領域である、前頭葉前部皮質および側坐核におけるドーパミンレベルを減少することを実証した(Millan, M. J., et. al., Neuropsychopharmacology 37:953-955, 1998; Di Matteo, V., et. al., Neuropsychopharmacology 38:1195-1205, 1999; Di Giovanni, G., et. al., Synapse 35:53-61, 2000)。しかし、5-HT_{2C}アゴニストは、錐体外路系副作用と最も密接に関連している脳領域である線条体のドーパミンレベルを減少しない。加えて、最近の研究は、5-HT_{2C}アゴニストが腹側被蓋領域(VTA)の発火を減少するが、黒質の発火を減少しないことを実証している。黒質線条体経路と比べた中脳辺縁経路における5-HT_{2C}アゴニストの効果が異なることにより、5-HT_{2C}アゴニストが辺縁系選択性を有し、典型的な抗精神病薬に付随する錐体外路系副作用を生じにくいことが示唆される。

20

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

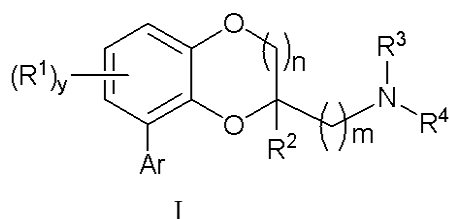
本発明は、5-HT_{2C}受容体アゴニストまたは部分的アゴニスト、およびそれらの使用に関する。一の態様において、本発明は、5-HT_{2C}受容体のアゴニストまたは部分的アゴニストとして作用する、新規アリール置換2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキサンおよびアリール置換2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキサラン誘導体に関する。化合物は、例えば、統合失調症および付随する気分障害、ならびに統合失調症および鬱の認識機能障害を処置するために使用され得る。特定の実施態様において、本発明の化合物は、現在の非定型抗精神病薬に付随する体重増加をもたらしにくい。本発明の化合物は、肥満およびその併存疾患を処置するためにも用いられ得る。本発明の化合物は、本明細書中に詳述する様々な精神病、鬱および関連障害、ならびに認知障害を処置するためにも有用である。

40

【0007】

特定の実施態様において、本発明は式I：

【化 1】



〔式中：〕

m は 1 または 2 であり；

n は 0 または 1 であり；

10

Ar は、フェニル、8～10員二環式部分不飽和またはアリール炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロアリール環であり、ここで、Arは、所望により、1個または複数のR^x基で置換されていてもよく；

各R^xは独立して－R、－Ph、－CN、ハロゲン、－OR、－C(O)NH₂、－C(O)OR、－NHCH(O)R、－SO₂Rまたは－NHCH(SO₂)Rから選択され；

y は 0 ～ 3 であり；

各R¹は独立して－R、－CN、ハロゲン、－OR、－C(O)NH₂、－C(O)OR、－NHCH(O)R、－SO₂Rまたは－NHCH(SO₂)Rであり；

20

各Rは独立して水素、C₁₋₆脂肪族化合物またはフルオロ置換C₁₋₆脂肪族化合物であり；

R²は水素、C₁₋₃アルキルまたは－O(C₁₋₃アルキル)であり；および

R³およびR⁴の各々は独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物である〕

の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0008】

特定の他の実施態様において、本発明は、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、物質誘発性精神病性障害、L-DOPA-誘導精神病、アルツハイマー型認知症に付随する精神病、パーキンソン病に付随する精神病、レヴィー小体病に付随する精神病、認知症、記憶障害、アルツハイマー病に付随する知的障害、双極性障害、抑鬱障害、気分エピソード、不安障害、適応障害、摂食障害、てんかん、睡眠障害、片頭痛、性機能障害、物質乱用、アルコール中毒ならびにコカインおよびニコチンを含む様々な他の薬物中毒、胃腸疾患、肥満、または外傷、卒中もしくは脊髄損傷に付随する中枢神経系欠損、または本明細書に記載の他の症状または障害を患っている患者の処置方法であって、該患者へ治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に関する。

30

【0009】

さらなる他の実施態様において、本発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩、および1個または複数の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有する組成物に関する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

発明の詳細な説明

1. 化合物および定義：

本発明は、脳セロトニン受容体の2Cサブタイプのアゴニストまたは部分的アゴニストである、新規アリール置換2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサンおよびアリール置換2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキサラン誘導体に関する。

【0011】

本明細書中用いる「脂肪族化合物」または「脂肪族基」なる用語は、完全飽和か、または1個もしくは複数の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、分岐していない）または分岐

50

した、置換または非置換の炭化水素鎖か、或いは、芳香族（本明細書中、「炭素環」、「脂環式化合物」または「シクロアルキル」とも言う）ではなく、分子の残りに対して単一の連結ポイントを有する、完全飽和か、または1個もしくは複数の不飽和単位を含む単環式炭化水素を意味する。特定の実施態様において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含み、さらなる他の実施態様において、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含む。幾つかの実施態様において、「脂環式化合物」（または「炭素環」）は、完全飽和か、または1個もしくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りに対して単一の連結ポイントを有する、単環式 C_3-C_6 炭化水素を言う。かかる脂環式基は、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル基を含む。適当な脂肪族基は直鎖または分岐した、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらの複合型、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルを含むが、これらに限定されない。

10

【0012】

本明細書中用いる「不飽和」なる用語は、部分が1個または複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0013】

本明細書中用いる「低級アルキル」なる用語は、最高4個までの炭素原子、好ましくは、1～3個の炭素原子、より好ましくは、1～2個の炭素原子を有する炭化水素鎖を言う。「アルキル」なる用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルまたは*tert*-ブチルのとき直鎖および分岐鎖を含むが、これらに限定されない。

20

【0014】

本明細書中用いる「アルコキシ」なる用語は、 R^* が低級アルキル基である $-OR^*$ 基を言う。

【0015】

本明細書中用いる「ハロゲン」または「ハロ」なる用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を言う。

【0016】

本明細書中用いるか、または「ハロアルコキシ」のとき部分の一部としての「ハロアルキル」なる用語は、1個または複数のハロゲン置換基を有する、本明細書で定義したアルキル基を言う。ある実施態様において、該アルキル基上の各水素原子はハロゲン原子で置換されている。かかるハロアルキル基は $-CF_3$ を含む。かかるハロアルコキシ基は $-OCF_3$ を含む。

30

【0017】

本明細書中用いる「フルオロ置換脂肪族化合物」なる用語は、1個または複数のフッ素置換基を有する、本明細書で定義した脂肪族基を言う。ある実施態様において、フルオロ置換脂肪族基はフルオロアルキル基である。

【0018】

本明細書中用いるか、または「フルオロアルコキシ」のとき部分の一部としての「フルオロアルキル」なる用語は、1個または複数のフッ素置換基を有する、本明細書で定義したアルキル基を言う。ある実施態様において、該アルキル基上の各水素原子はフッ素原子で置換されている。

40

【0019】

本明細書中用いる「アルケニル」なる用語は、2～4個の炭素原子を有し、1個または複数の二重結合を有する、脂肪族直鎖または分岐した炭化水素鎖を言う。アルケニル基の例は、ビニル、プロパー1-エニル、アリル、メタリル、ブター1-エニル、ブター2-エニルまたはブター3-エニルを含む。「低級アルケニル」なる用語は、1～3個の炭素原子を有するアルケニル基を言う。

【0020】

本明細書中用いる「アリール」なる用語は、フェニルまたは8～10員二環式部分不飽

50

和もしくはアリール環を言う。アリール基の例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。特定の実施態様において、本明細書中用いる「アリール」なる用語は、少なくとも1つの環が芳香族である、8～10員二環式部分不飽和環を言う。

【0021】

本明細書中用いる「Ph」なる用語は、フェニル環を言う。

【0022】

本明細書中用いる「ヘテロアリール」なる用語は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式部分不飽和またはヘテロアリール環を言う。ヘテロアリールの例は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニルまたはキナゾリニルを含むが、これらに限定されない。

10

【0023】

本明細書中用いる「有効量の」および「治療上有効量の」なる用語は、患者に投与された際に、患者が患っている症状を少なくとも部分的に処置するのに有効な、式Iの化合物の量を言う。かかる症状は、統合失調症、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、L-DOPA-誘導精神病、双極性障害、肥満、強迫性障害、鬱、パニック障害、睡眠障害、摂食障害およびてんかんを含むが、これらに限定されない。

20

【0024】

「医薬上許容される塩（複数も可）」なる用語は、酸付加塩を含み、該塩は、有機酸または無機酸、例えば、酢酸、乳酸、クエン酸、ケイ皮酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、シュウ酸、プロピオン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、グリコール酸、ピルビン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サリチル酸、安息香酸、または同様に知られている許容される酸で式Iの化合物を処理することにより生成される。式Iの化合物が酸性置換基、例えば、 R^1 または R^x としてフェノール性ヒドロキシル、 $-SO_2H$ または $-CO_2H$ を有する場合、該用語は、塩基、例えば、ナトリウム塩に由来する塩も含む。

30

【0025】

本明細書中用いる「患者」なる用語は、哺乳類を言う。特定の実施態様において、本明細書中用いる「患者」なる用語は、ヒトを言う。

【0026】

本明細書中用いる「投与」「投与する」または「投与した」なる用語は、化合物または組成物を患者へ直接投与するか、または患者体内で当量の活性化化合物もしくは物質を形成し得る化合物のプロドラッグ誘導体もしくはアナログを患者へ投与することを言う。

【0027】

本明細書中用いる「処置」または「処置する」なる用語は、症状を部分的または完全に緩和、阻害、予防、改善および／または軽減することを言う。

40

【0028】

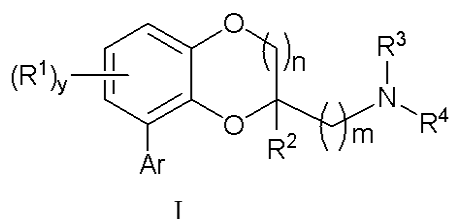
本明細書中用いる「患う」または「患っている」なる用語は、診断されたか、またはその疑いのある、患者の1または複数の症状を言う。

【0029】

2. 例示的化合物の説明：

特定の実施態様において、本発明は式I：

【化 2】



[式中：

mは1または2であり；

nは0または1であり；

10

Arは、フェニル、8～10員二環式部分不飽和またはアリール炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環であり、ここで、Arは、所望により、1個または複数のR^x基で置換されていてもよく；

各R^xは独立して－R、－Ph、－CN、ハロゲン、－OR、－C(O)NH₂、－C(O)OR、－NHCH(O)R、－SO₂Rまたは－NHCH(SO₂)Rから選択され；

yは0～3であり；

各R¹は独立して－R、－CN、ハロゲン、－OR、－C(O)NH₂、－C(O)OR、－NHCH(O)R、－SO₂Rまたは－NHCH(SO₂)Rであり；

20

各Rは独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物またはフルオロ置換C₁₋₆脂肪族化合物であり；

R²は水素、C₁₋₃アルキルまたは－O(C₁₋₃アルキル)であり；および

R³およびR⁴の各々は独立して水素またはC₁₋₆脂肪族化合物である]

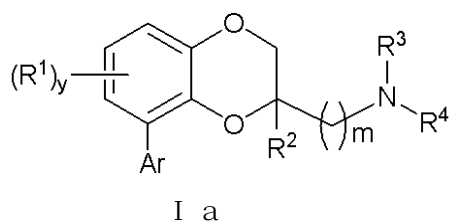
の化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【0030】

一般的に上記で定義したとおり、式Iのn基は0または1である。特定の実施態様において、nは1であり、この場合、ベンゾジオキサン環を有する式Ia：

【化 3】

30



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、Ar、yおよびmは式Iの化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]

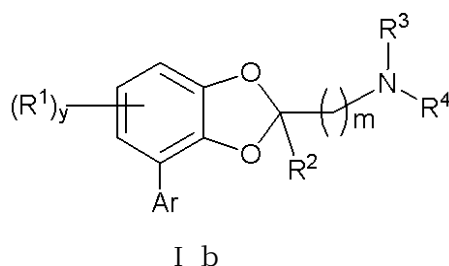
の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

【0031】

別の実施態様によれば、式Iのn基は0であり、この場合、ベンゾジ옥ソラン環を有する式Ib：

40

【化 4】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、Ar、yおよびmは式Iの化合物および本明細書中記載

50

のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]
 の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

【0032】

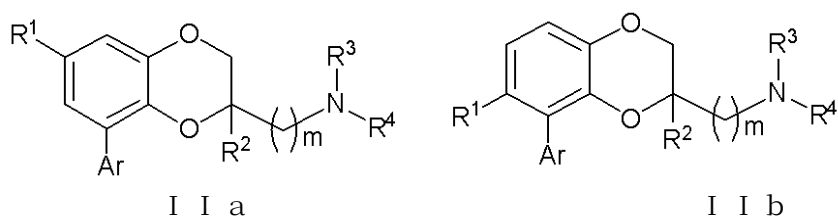
一般的に上記定義したとおり、 y は 0～3 であり、式 I の各 R^1 基は独立して $-R$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-SO_2R$ または $-NH SO_2R$ である。特定の実施態様において、式 I の各 R^1 基は独立して、 $-R$ 、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR$ である。他の実施態様において、式 I の各 R^1 基は独立して水素、 C_{1-3} 脂肪族化合物、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3} \text{ 脂肪族化合物})$ または $-CF_3$ である。さらなる他の実施態様において、 y は 1 であり、 R^1 はハロゲンである。

10

【0033】

ある実施態様によれば、 y は 1 であり、 n は 1 であり、 R^1 は式 I のベンゾジオキサン環の 6-または 7-位にあり、この場合、式 I I a または I I b：

【化 5】



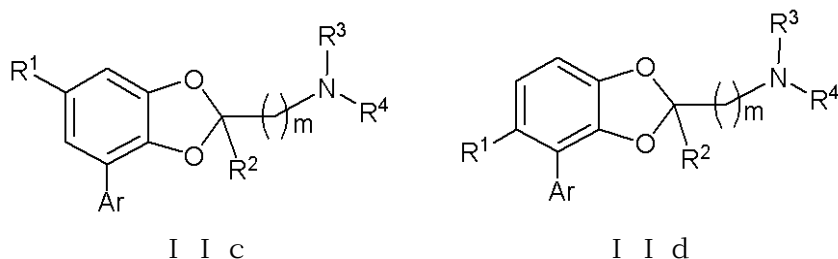
20

[式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Ar および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]
 の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

【0034】

別の実施態様によれば、 y は 1 であり、 n は 0 であり、 R^1 は式 I のベンゾジオキサソラン環の 5-または 6-位にあり、この場合、式 I I c または I I d：

【化 6】



30

[式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Ar および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]
 の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

【0035】

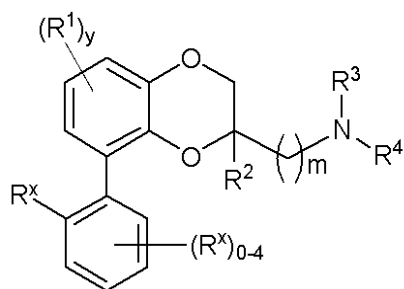
一般的に上記定義したとおり、式 I の Ar 基は、フェニル、8～10員二環式部分不飽和またはアリール炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10員二環式部分不飽和もしくはヘテロアリール環であり、ここで、 Ar は、所望により、1 個または複数の R^x 基で置換されていてもよく、各 R^x は独立して $-R$ 、 $-Ph$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-SO_2R$ または $-NH SO_2R$ から選択される。特定の実施態様において、式 I の Ar 基はフェニル、8～10員二環式部分不飽和もしくはアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリールであり、ここで、 Ar は、所望により、 R^x で置換されている。他の実施態様において、式 I の Ar 基は、ピリジル、ピリミジニル、チエニルまたはフラニルであり、ここで、 Ar は、所望により、 R^x で置換されて

40

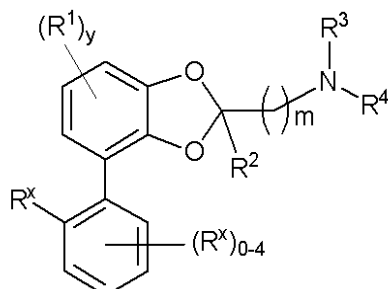
50

いる。さらなる他の実施態様において、式 I の Ar 基はフェニルであり、所望により、1 個または複数の R^x 基で置換されていてもよい。ある実施態様によれば、Ar は、オルト位が R^x で置換されているフェニルであり、この場合、式 III a または III b :

【化 7】



III a



III b

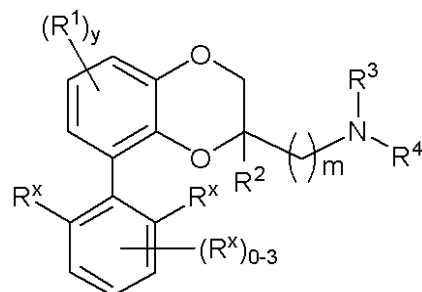
[式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]

の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

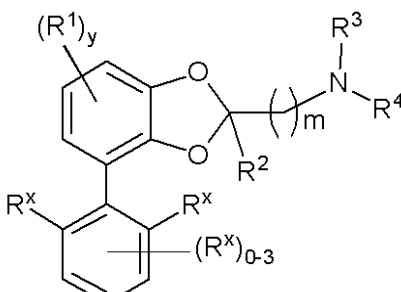
【0036】

別の実施態様によれば、式 I の Ar 基は、両オルト位が R^x で置換されているフェニルであり、この場合、式 III c または III d :

【化 8】



III c



III d

[式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである]

の化合物またはその医薬上許容される塩を形成する。

【0037】

本発明の一の態様によれば、式 I の Ar 基は、-Ph、-R、-CN、ハロゲンまたは -OR から独立して選択される 1 個または複数の R^x 基で置換される。本発明の別の態様によれば、式 I の Ar 基は、ハロゲン、-O (C_{1-3} 脂肪族化合物)、- C_{1-3} 脂肪族化合物、-Ph または - CF_3 から独立して選択される 1 個または複数の R^x 基で置換されていてもよい。他の実施態様において、各 R^x は独立してメチル、エチル、フルオロ、クロロ、- CF_3 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 、- OCF_3 または CN である。

【0038】

特定の実施態様において、I、I a、I b、II a、II b、II c、II d、III a、III b、III c および III d の少なくとも 1 つの Ar 基は以下：

【0039】

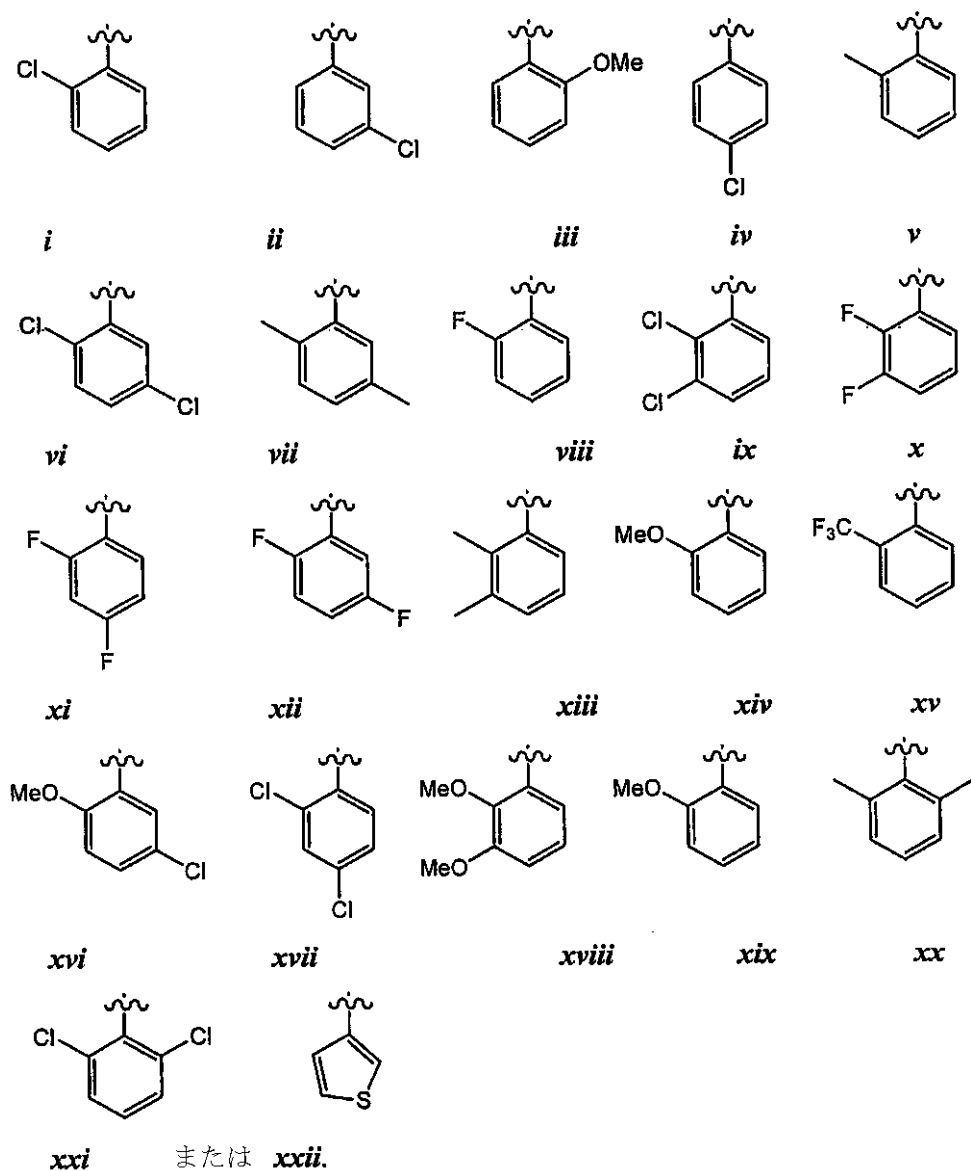
10

20

30

40

【化 9】



10

20

30

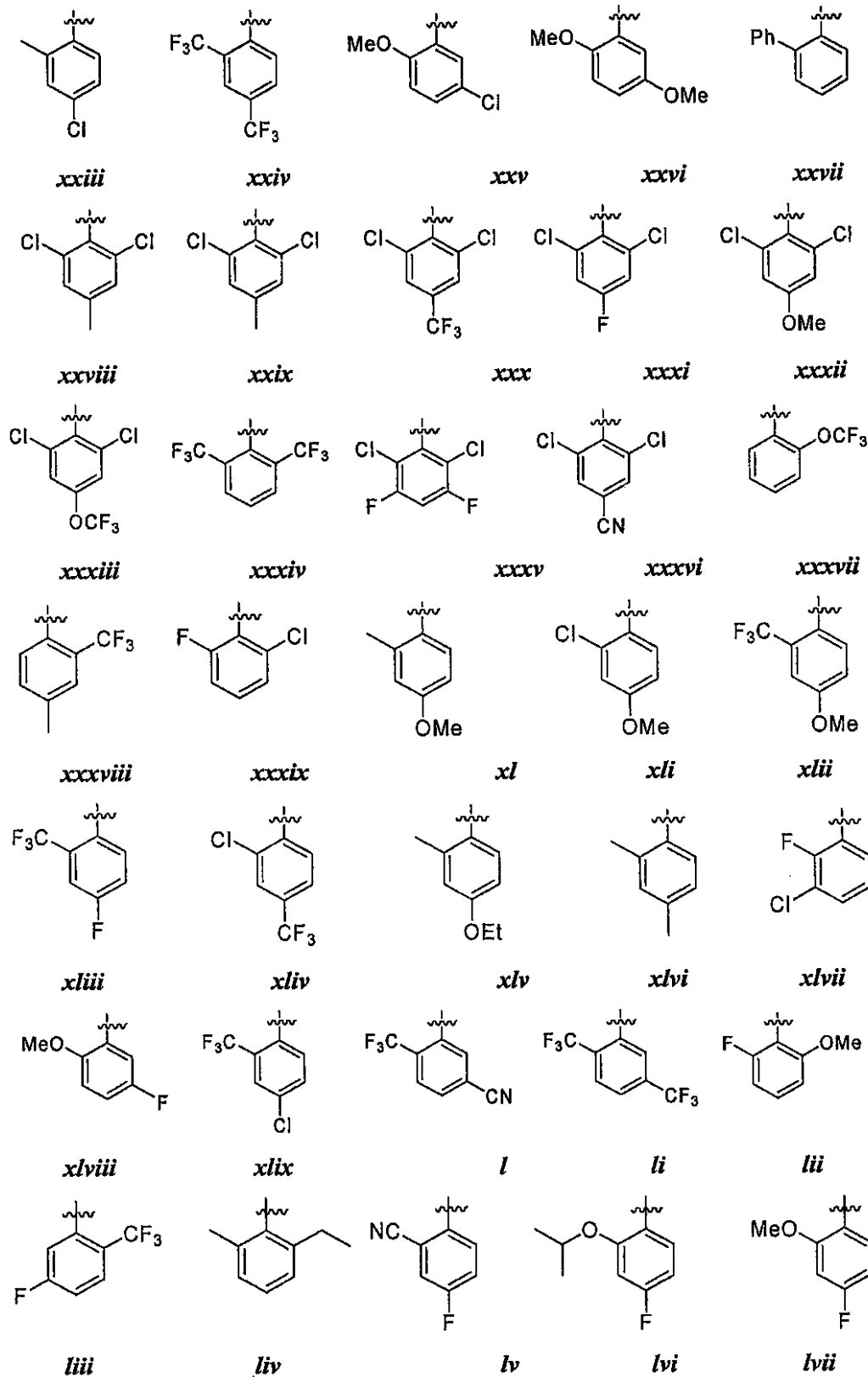
から選択される。

【0040】

他の実施態様において、I、I a、I b、I I a、I I b、I I c、I I d、I I I a、I I I b、I I I cおよびI I I dの少なくとも1つのAr基は以下：

【0041】

【化 10】



から選択される。

【0042】

一般的に上記定義したとおり、式 I の R^2 は水素、 C_{1-3} アルキルまたは $-O(C_{1-3}$ アルキル) である。特定の実施態様において、式 I の R^2 は水素、メチルまたはメトキシである。他の実施態様において、式 I の R^2 は水素またはメチルである。

【0043】

10

20

30

40

50

一般的に上記定義したとおり、式 I の R^3 および R^4 基は各々独立して水素または C_{1-6} 脂肪族化合物である。特定の実施態様において、式 I の R^3 および R^4 基の両方は水素である。他の実施態様において、式 I の R^3 または R^4 基はどちらも水素ではない。本発明の一の態様によれば、式 I の R^3 および R^4 基は独立して水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、 n -プロピル、アリルまたはシクロブチルである。本発明のさらなる別の態様は、式 I の R^3 および R^4 基の一方が水素であり、他方がメチル、エチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、 n -プロピル、アリルまたはシクロブチルである式 I の化合物を提供する。

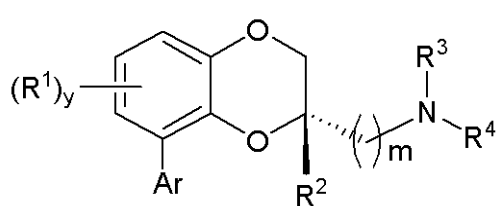
【0044】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を含み、故に、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む立体異性体を生じる。従って、本発明はこれらの立体異性体の全て、ならびに立体異性体の混合物に関することが熟慮される。本明細書を通じて、不斉中心の絶対配置が示されていない本発明の生成物の名称は、個々の立体異性体ならびに立体異性体の混合物を包含することが意図される。

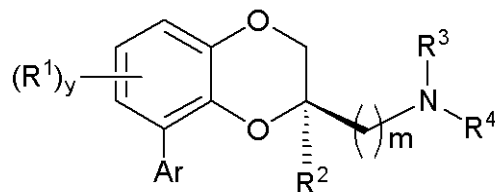
【0045】

特定の実施態様において、本発明は、式 IV a、IV b、IV c または IV d :

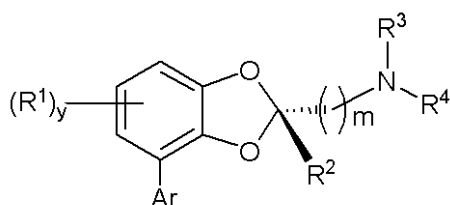
【化11】



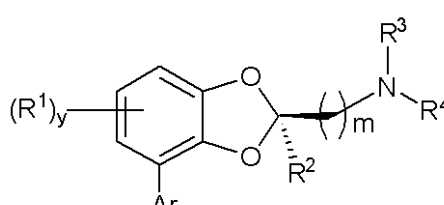
IV a



IV b



IV c



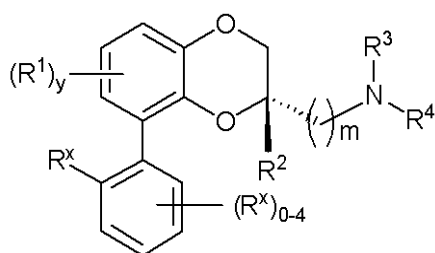
IV d

[式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Ar 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである] の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

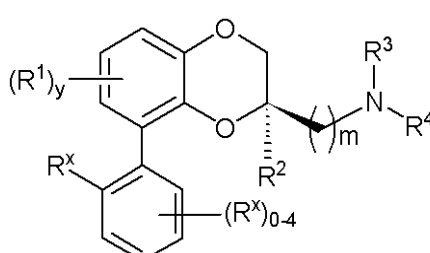
【0046】

別の実施態様によれば、本発明は、式 V a、V b、V c または V d :

【化13】



V a



V b

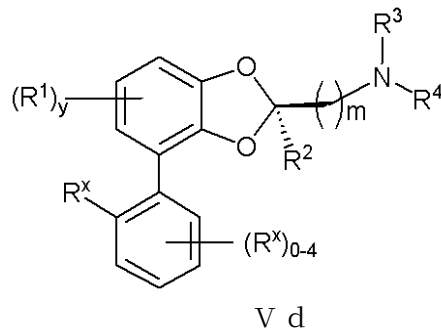
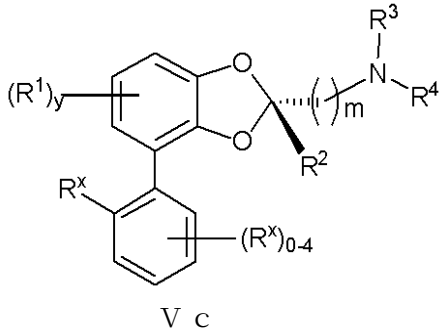
10

20

30

40

【化 1 4】



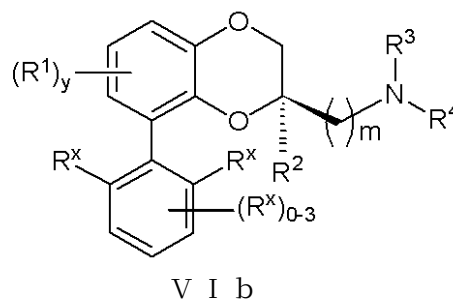
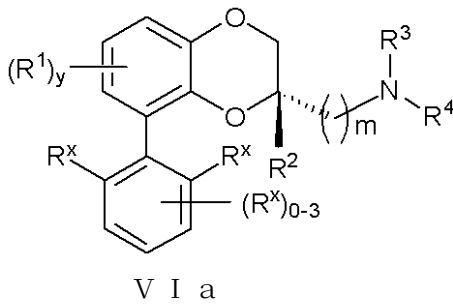
10

〔式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである〕
の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0047】

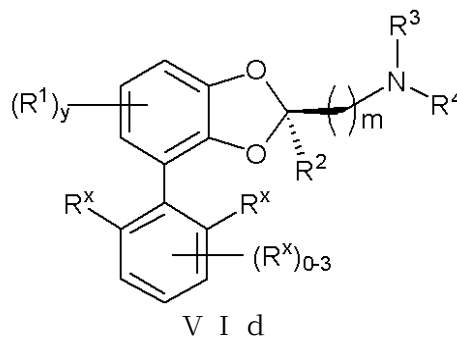
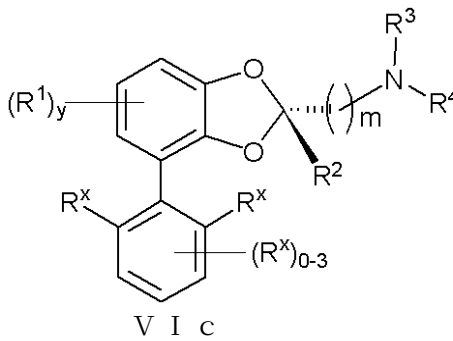
他の実施態様において、本発明は、式 V I a、V I b、V I c または V I d :

【化 1 5】



20

【化 1 6】



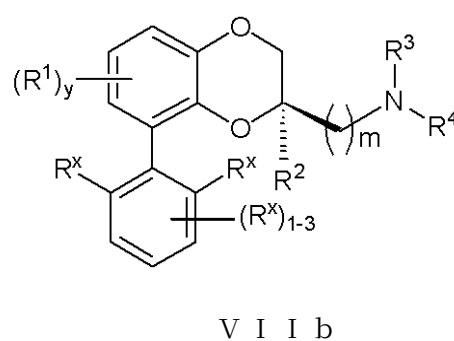
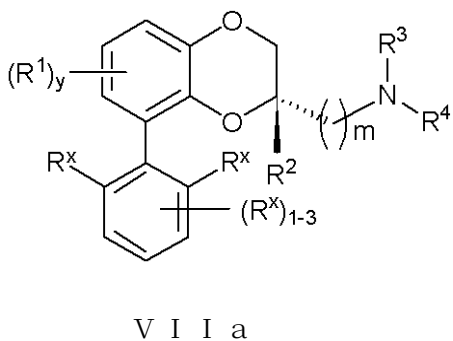
30

〔式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである〕
の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0048】

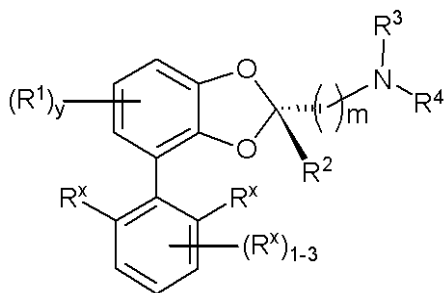
別の実施態様によれば、本発明は、式 V I I a、V I I b、V I I c または V I I d :

【化 1 7】

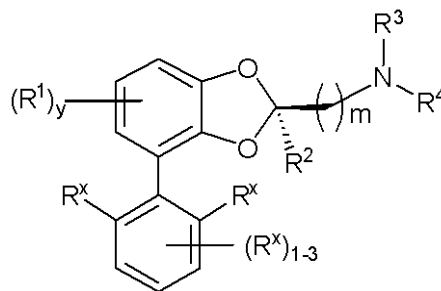


40

【化 18】



V I I c



V I I d

10

〔式中、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 y および m は式 I の化合物および本明細書中記載のクラスおよびサブクラスについて定義した通りである〕
 の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0049】

あるエナンチオマーが好ましい場合、幾つかの実施態様では、対応するエナンチオマーを実質的に含まずにそれが提供されてもよい。故に、対応するエナンチオマーを実質的に含まないエナンチオマーは、分離技法により単離または分離された化合物か、対応するエナンチオマーを含まずに調製された化合物を言う。本明細書中用いる「実質的に含まない」は、化合物が有意により大きな割合の特定のエナンチオマーから構成されることを意味する。特定の実施態様において、化合物は、少なくとも約 90 重量%の好ましい 1 つのエナンチオマーから構成される。本発明の他の実施態様において、化合物は、少なくとも約 99 重量%の好ましい 1 つのエナンチオマーから構成される。好ましいエナンチオマーは、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に知られている任意の方法により、ラセミ混合物から単離されるてもよく、または本明細書中に記載の方法により調製されてもよい。例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

20

30

【0050】

本発明の化合物のアトロプ異性体が存在してもよいことがさらに理解される。故に、本発明は、上記定義した式 I の化合物ならびに本明細書中記載したクラスおよびサブクラスのアトロプ異性体形態を包含する。

【0051】

例示的な式 I の化合物を以下の表 1 に示す。

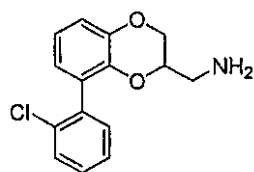
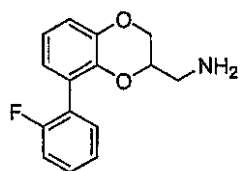
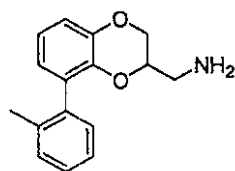
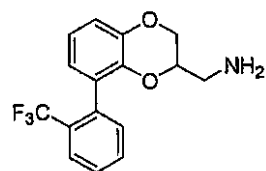
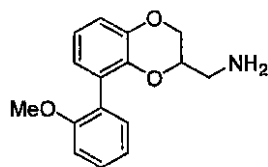
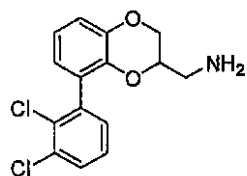
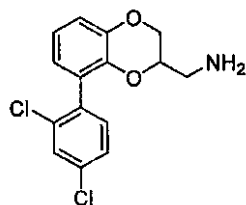
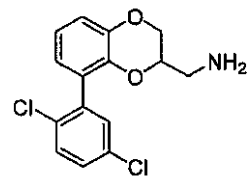
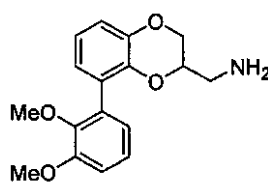
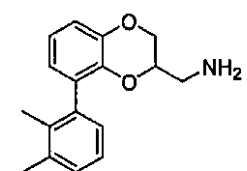
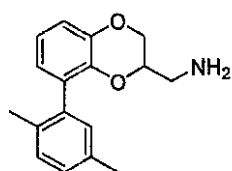
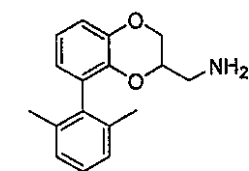
【0052】

表 1：例示的な式 I の化合物：

【0053】

40

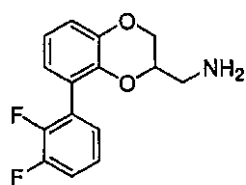
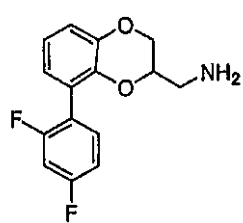
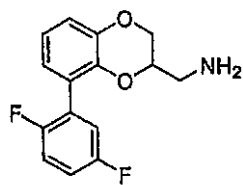
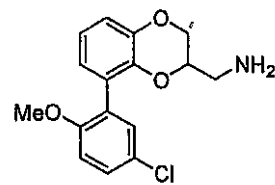
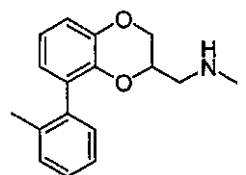
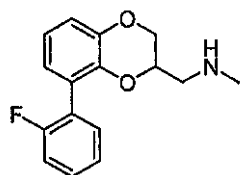
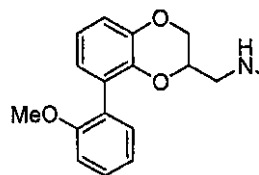
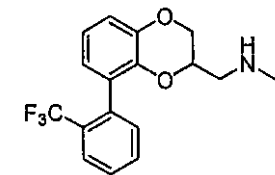
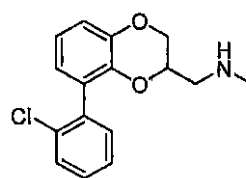
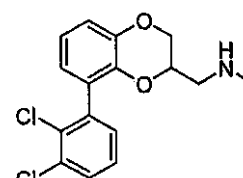
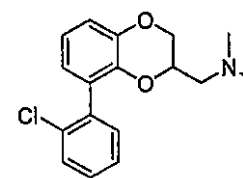
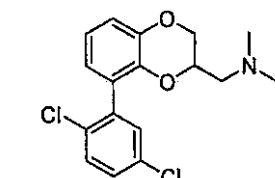
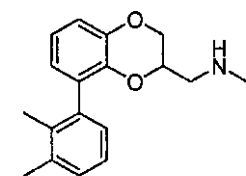
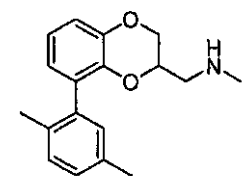
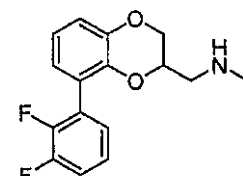
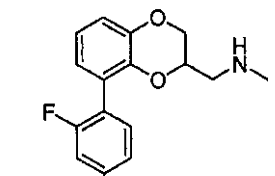
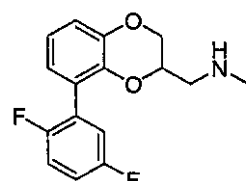
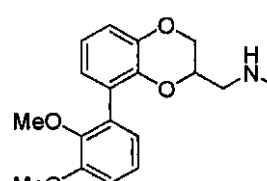
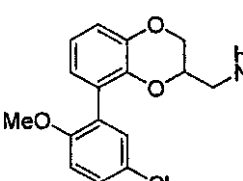
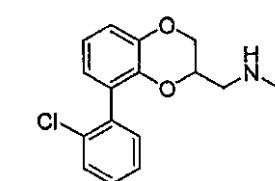
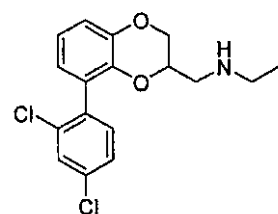
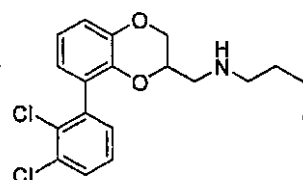
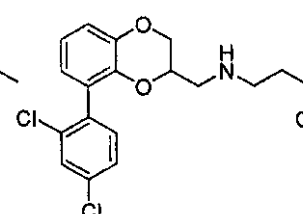
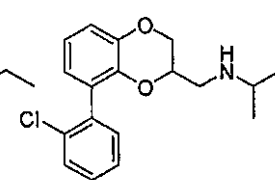
【化 19】

**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12**

10

20

【化 20】

**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36**

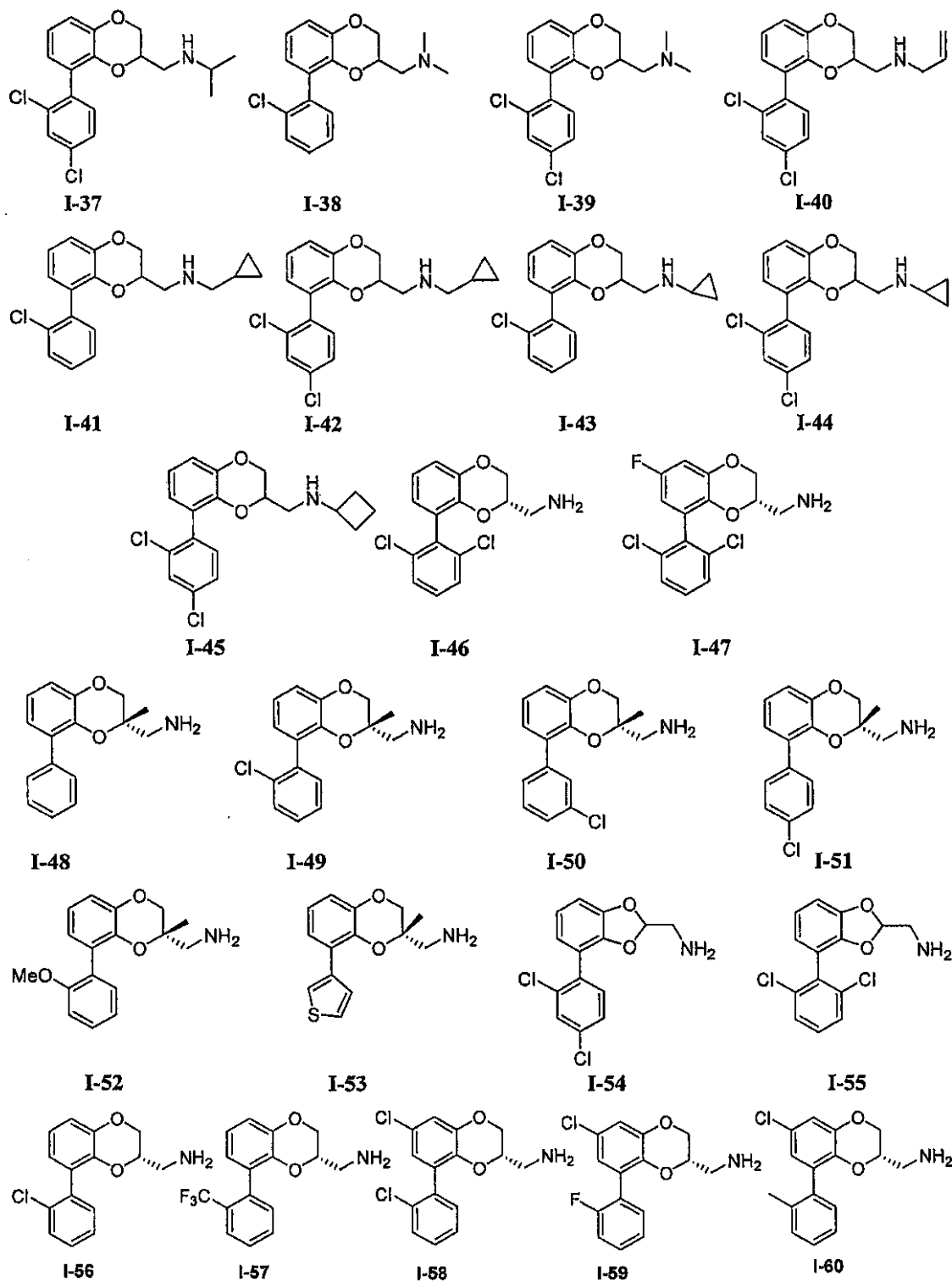
10

20

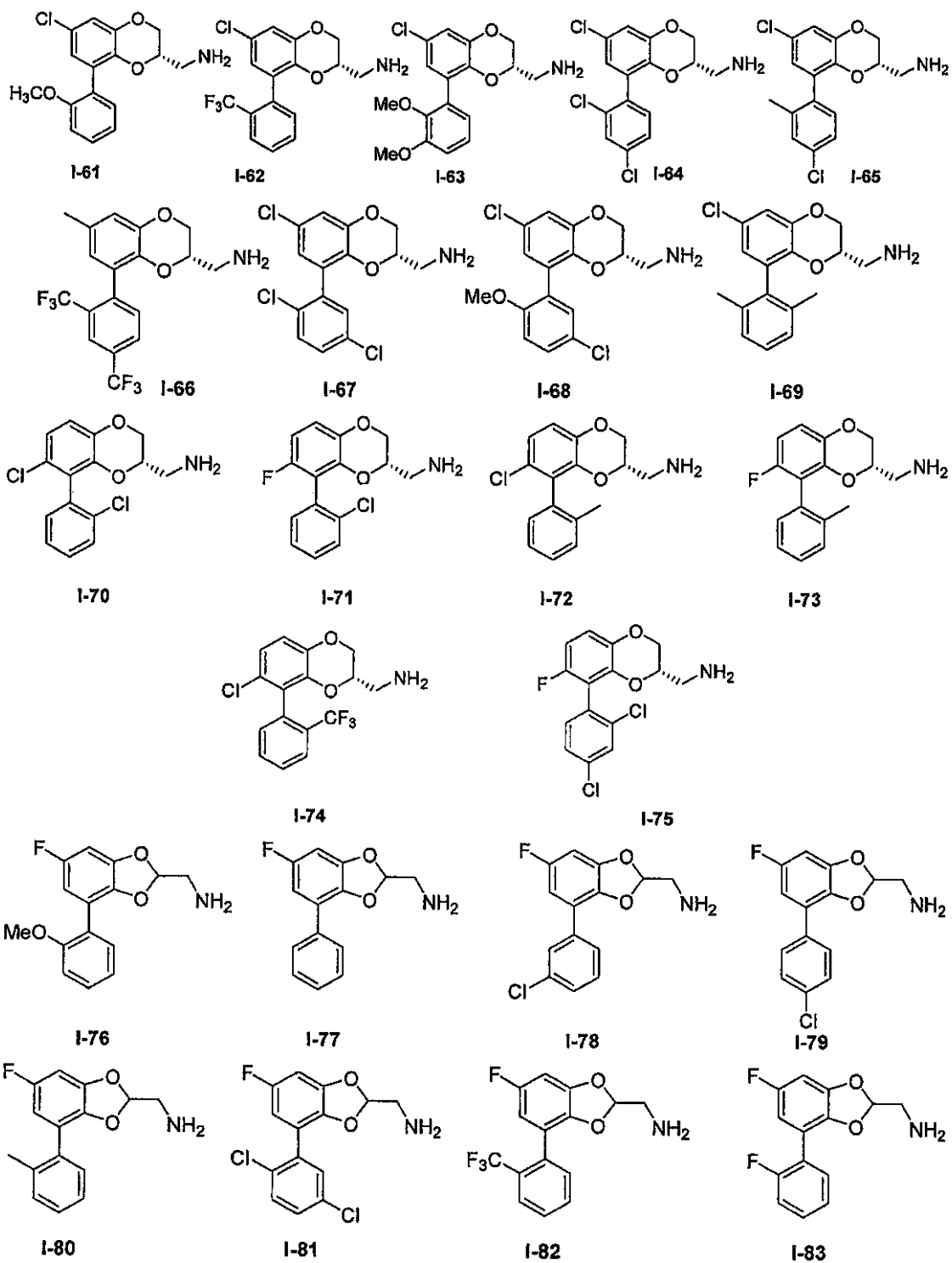
30

40

【化 2 1】



【化 2 2】



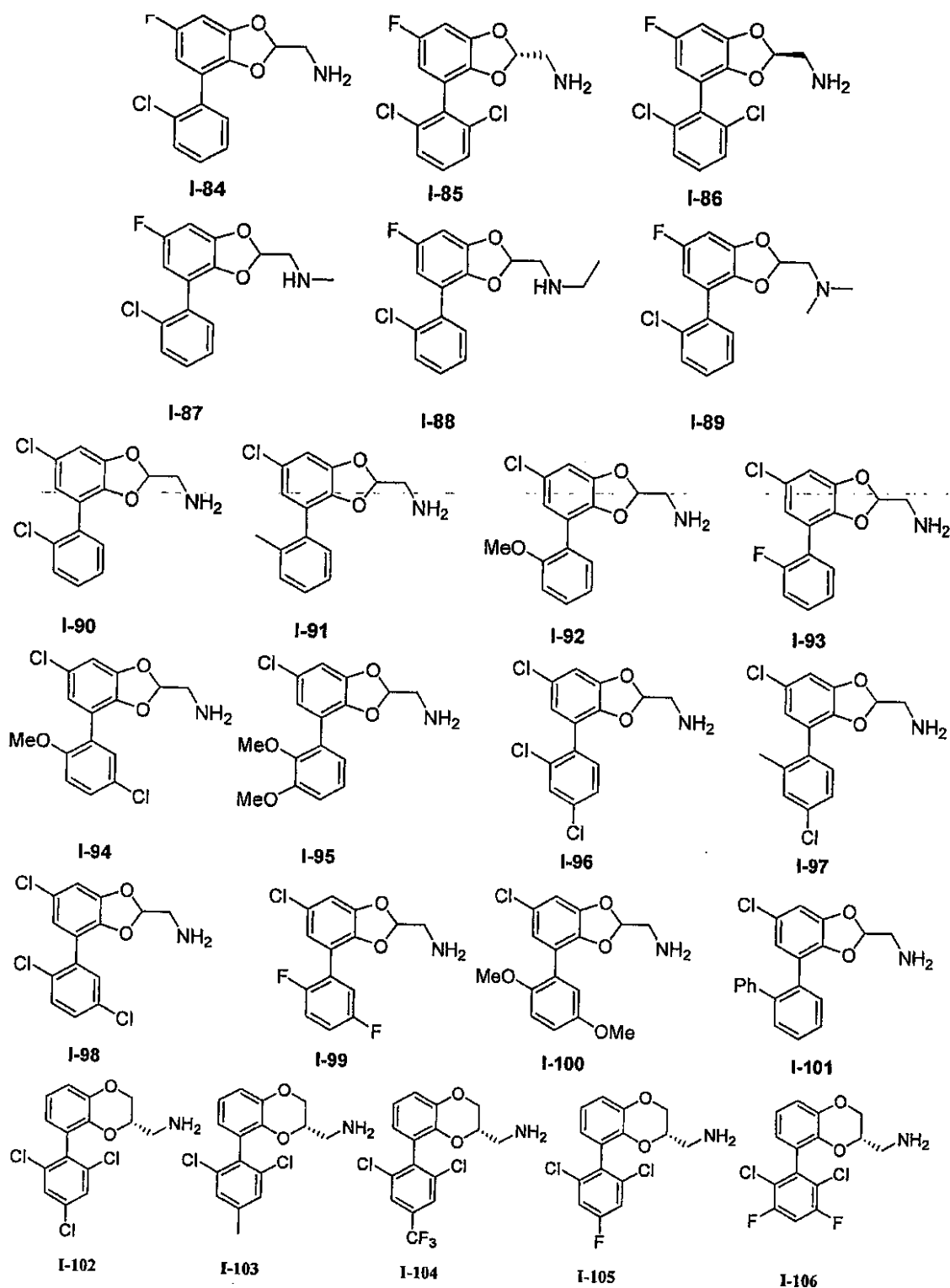
10

20

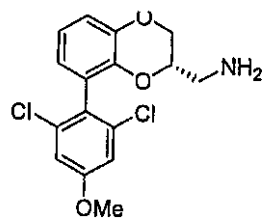
30

40

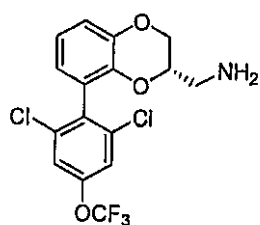
【化 2 3】



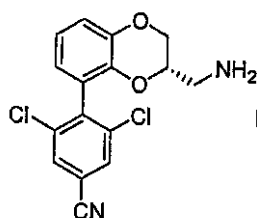
【化 2 4】



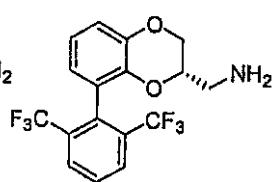
I-107



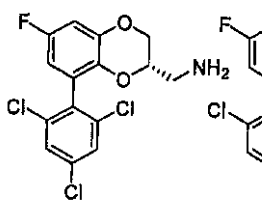
I-108



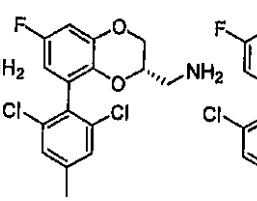
I-109



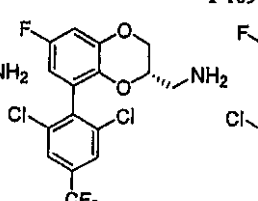
I-110



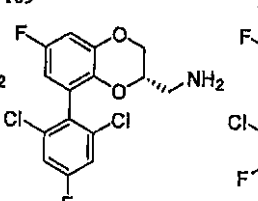
I-111



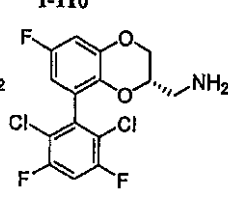
I-112



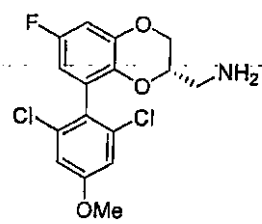
I-113



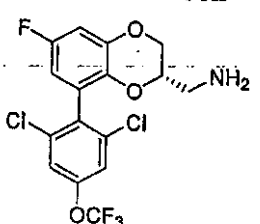
I-114



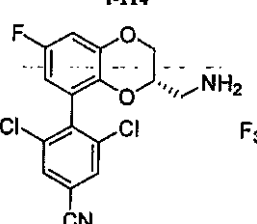
I-115



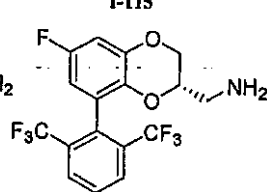
I-116



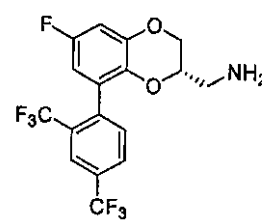
I-117



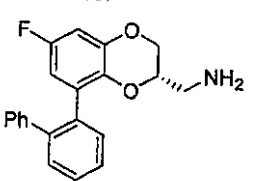
I-118



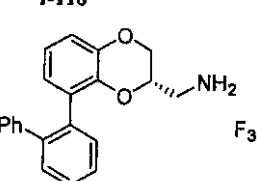
I-119



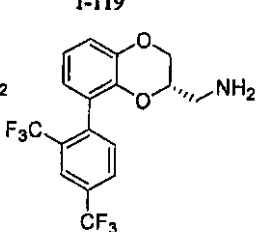
I-120



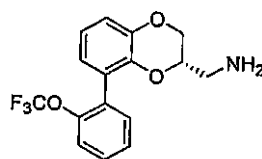
I-121



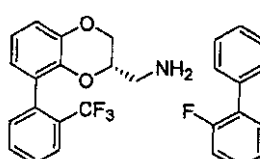
I-122



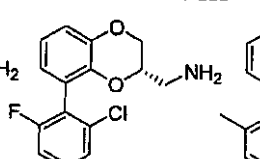
I-123



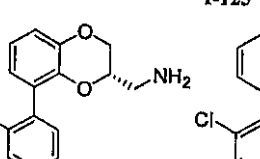
I-124



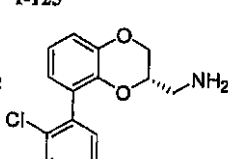
I-125



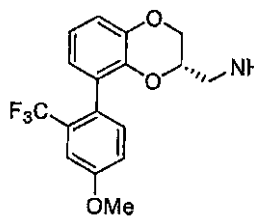
I-126



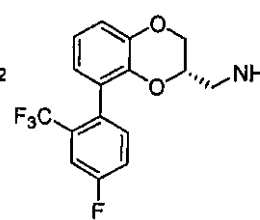
I-127



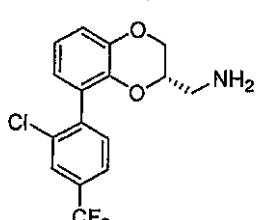
I-128



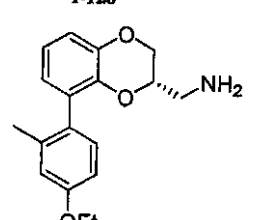
I-129



I-130



I-131



I-132

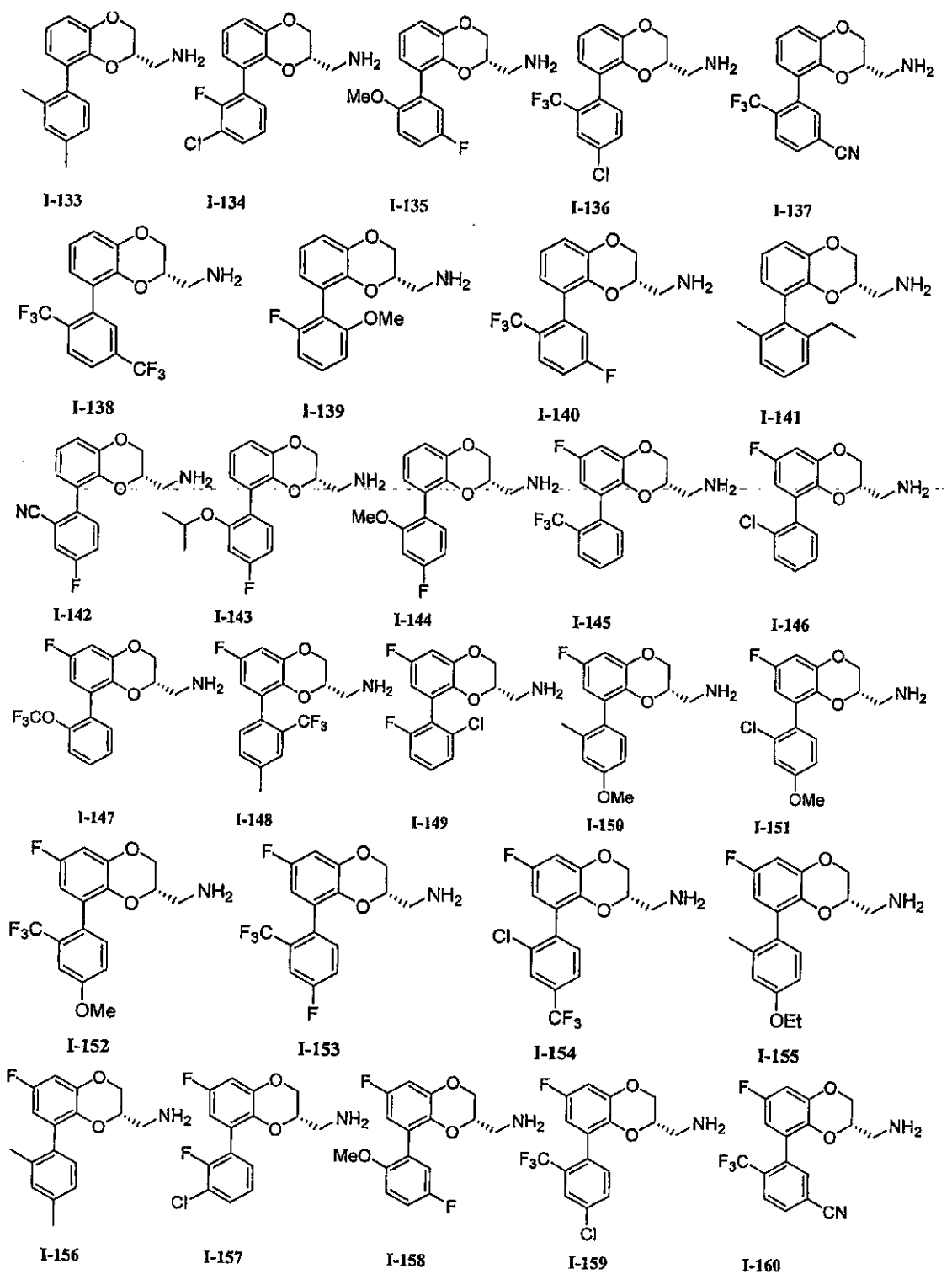
10

20

30

40

【化 25】



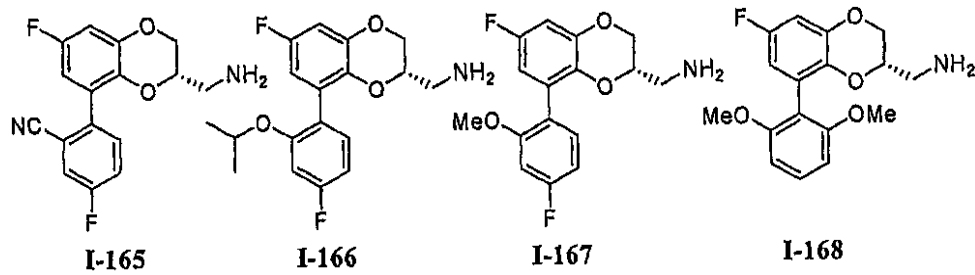
10

20

30

40

【化 2 6】

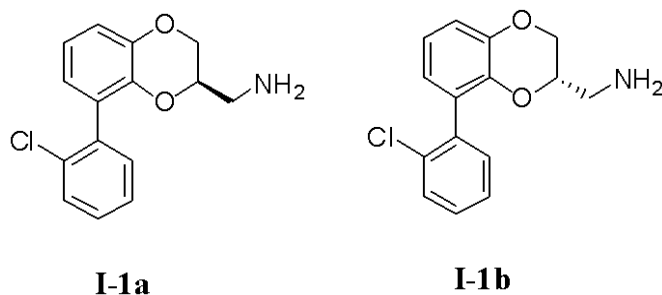


【 0 0 5 4】

10

上記表 1 に示した各ラセミ化合物について、本明細書中では、両エナンチオマーは別々に熟慮され、含まれることが理解されよう。例えば、ラセミ体として示した化合物 I-1 について、本明細書中では、構造式 I-1 a および I-1 b の各エナンチオマー：

【化 2 7】



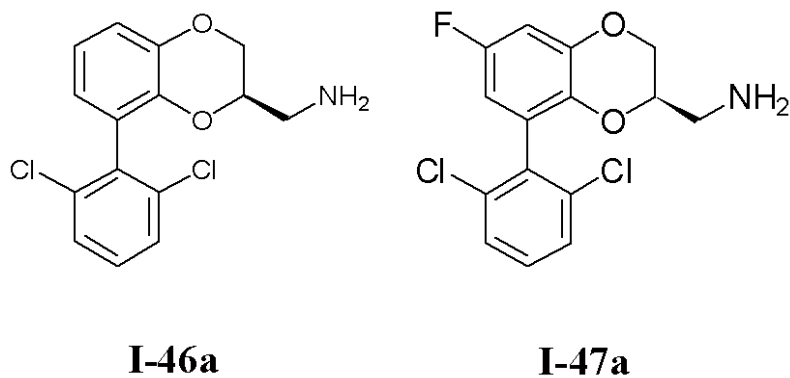
20

が熟慮され、含まれる。

【 0 0 5 5】

上記表 1 に示した各エナンチオマーについて、本明細書中では、逆のエナンチオマーが熟慮され、含まれる。例えば、単一のエナンチオマーとして上記した化合物 I-46 および I-47 について、本明細書中では、構造式 I-46 a および I-47 a の逆のエナンチオマー：

【化 2 8】



30

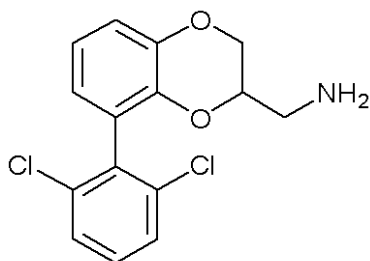
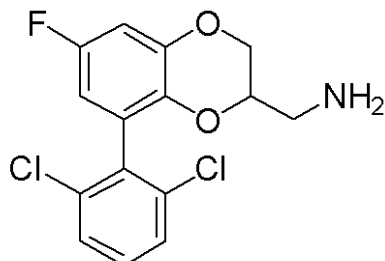
も熟慮され、含まれる。

【 0 0 5 6】

40

加えて、上記表 1 に示した各エナンチオマーについて、本明細書中では、該化合物のラセミ体も熟慮され、含まれる。例えば、単一のエナンチオマーとして上記した化合物 I-46 および I-47 について、本明細書中では、構造式 I-46 b および I-47 b のラセミ体：

【化 2 9】

**I-46b****I-47b**

10

も熟慮され、含まれる。

【0057】

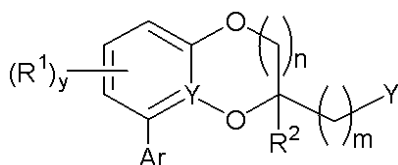
3. 本発明の化合物を調製するための一般的方法：

【0058】

本発明の式 I の化合物は、

(i) 式 X

【化 3 0】



X

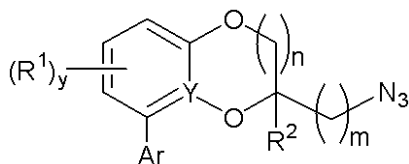
[式中、Yは脱離基であり、 R^1 、 R^2 、m、n、yおよびArは上記定義の通りである]

で示される化合物であるアルキル化剤を用いる、式HNRR [ここで、 R^3 および R^4 は上記定義の通りである] で示される化合物のアルキル化；

【0059】

(ii) 式 X a

【化 3 1】



X a

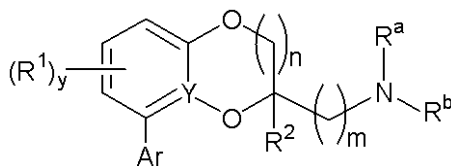
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、yおよびArは上記定義の通りである]

で示される化合物の還元；または

【0060】

(iii) 式 X b

【化 3 2】



X b

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、yおよびArは上記定義の通りであり、 R^a は R^3 および除去可能な一価保護基から選択され、一方で、 R^b が除去可能な一価保護基であ

50

るか、または R^a および R^b は共に二価保護基である]

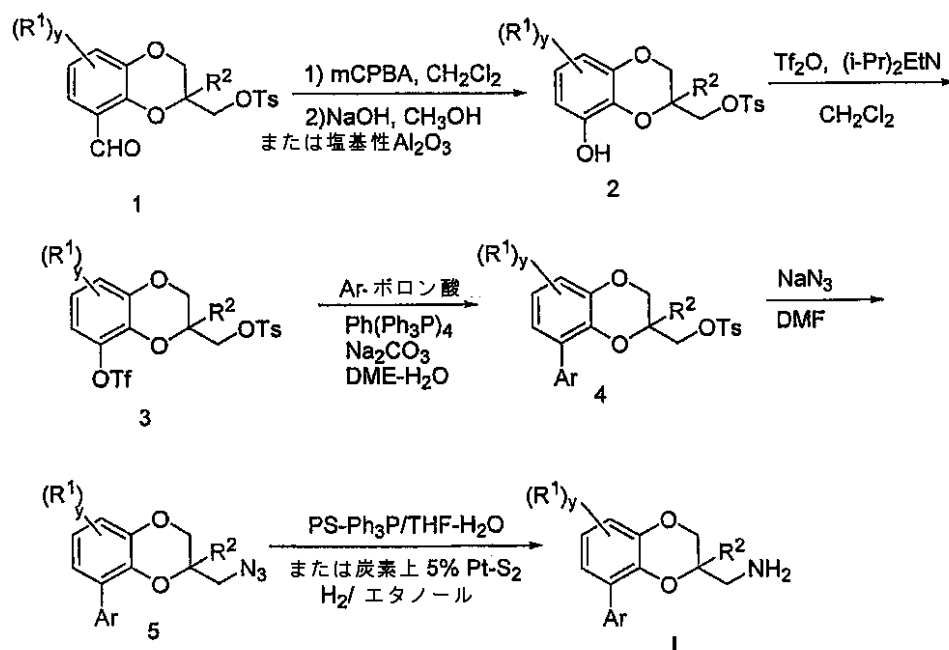
で示される化合物を処理に付して、保護基（複数も可）を除去すること；

により調製されてもよく、所望により、式 I で示される得られた化合物をその医薬上許容される塩に変換してもよい。化合物は、以下のスキーム 1 ~ 11 に示すように調製されてもよい。別記しない限り、全ての変量は、上記ならびに本明細書中に記載したクラスおよびサブクラスに記載の通りである。特に、適宜置換されたトルエン-4-スルホン酸 8-ホルミル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (1) は、メタクロロペルオキシ安息香酸での酸化 (Baeyer-Villiger 反応)、続いて、メタノール中の塩基性アルミニウムまたはメタノール中の水酸化ナトリウムのごとき塩基性条件下、得られたギ酸エステルを分解することにより、フェノール (2) 10 に変換される。次いで、このように得られたフェノールを、塩化メチレン中のジイソプロピルエチルアミンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させ、対応するトリフラート (3) を形成する。塩基性条件下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いることにより、トリフラート (3) を異なるアリールボロン酸との鈴木カップリングに付し、トルエン-4-スルホン酸 8-アリール-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-2-メチルエステル (4) を主要な中間体として形成した。アジ化ナトリウムを用いてトリフラートをアジド (5) へ変換した後、アジドを、テトラヒドロフランおよび水中のトリフェニルホスフィンのごとき適当な還元剤を用いて、アミンに還元するか、エタノール中、炭素上 5% の Pt-S₂ を用いる接触水素化により、本発明の式 I の標記化合物を得る。特定のアルデヒド 1 は既知化合物であり、市販供給元から入手してもよい。 20

【0061】

スキーム 1

【化 33】



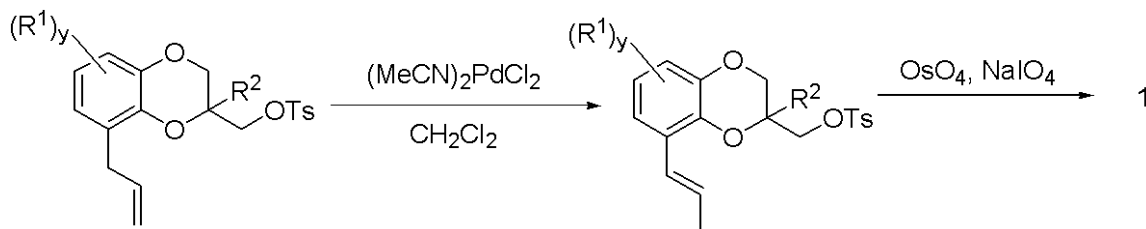
【0062】

或いは、式 1 のアルデヒドは、Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35 (16), 3058-66 に記載されたものと実質的に同様の方法により調製される。別の代替法では、以下のスキーム 1a に示すように、アルデヒド 1 は、還流塩化メチレン中の塩化ビス (アセトニトリル) パラジウム (II) を用いる二重結合の異性化、続いて、四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムのいずれかを用いる分解か、またはオゾン分解により、US 5, 756, 532 に記載の 8-アリルベンゾジオキサンから調製される。 50

【0063】

スキーム 1 a

【化34】



【0064】

10

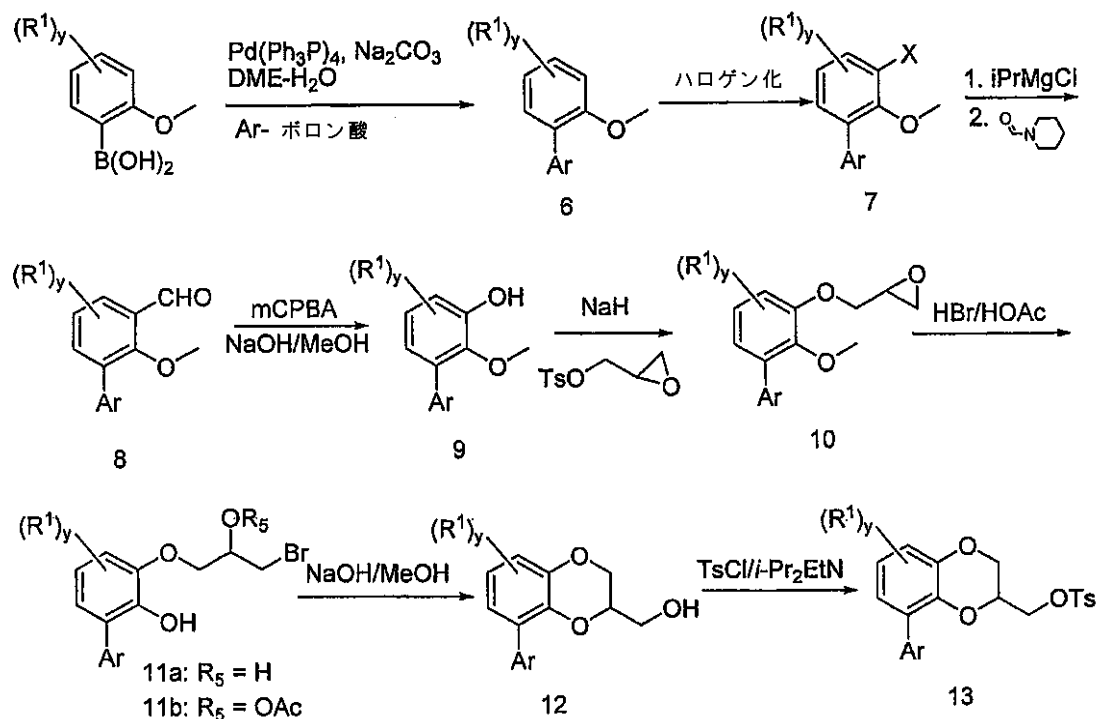
以下のスキーム 2 は、式 I の化合物の代替的調製方法を示す。鈴木カップリング反応により、市販のフェニルボロン酸を異なる臭化アリールまたはトリフル酸アリールにカップリングさせ、中間体 6 を得る。メチルエーテル 6 のオルト-ハロゲン化、続いて、適切なグリニャール試薬を用いる金属-ハロゲン交換、1-ホルミルピペリジンでのクエンチにより、ベンズアルデヒド誘導体 8 を得る。次いで、Baeyer-Villiger 反応、続いて、メタノール中水酸化ナトリウムを用いて得られたギ酸エステルを分解することにより、アルデヒド部分をフェノール 9 に変換する。次いで、このように得られたフェノールを、水素化ナトリウムのごとき塩基の存在下、トシル酸グリシジルでのアルキル化により変換させて、式 10 の中間体を形成する。次いで、メチルエーテル (10) を分解し、酢酸中 33 % の HBr で処理することにより、エポキシド環を開環し、11a-b を形成する。メタノール中の水酸化ナトリウムのごとき塩基性条件下、中間体 11a-b をベンゾジオキサンメタノール 12 に直接環化する。塩化 p-トルエンスルホニル、ジイソプロピルエチルアミンおよび触媒量の塩化メチレン中ジメチルアミノピリジンで処理することにより、アルコールを式 13 のトシラートに変換する。前記の通り、トシラートをアジドで置換し、続いて、アジドを還元することにより、式 I の化合物を形成する。

20

【0065】

スキーム 2

【化35】



30

40

【0066】

或いは、以下のスキーム 3 に示すように、メチルエーテル (6) はまた、 -78°C にて三臭化ホウ素で処理することにより分解されて、フェノール (14) を形成できる。炭酸

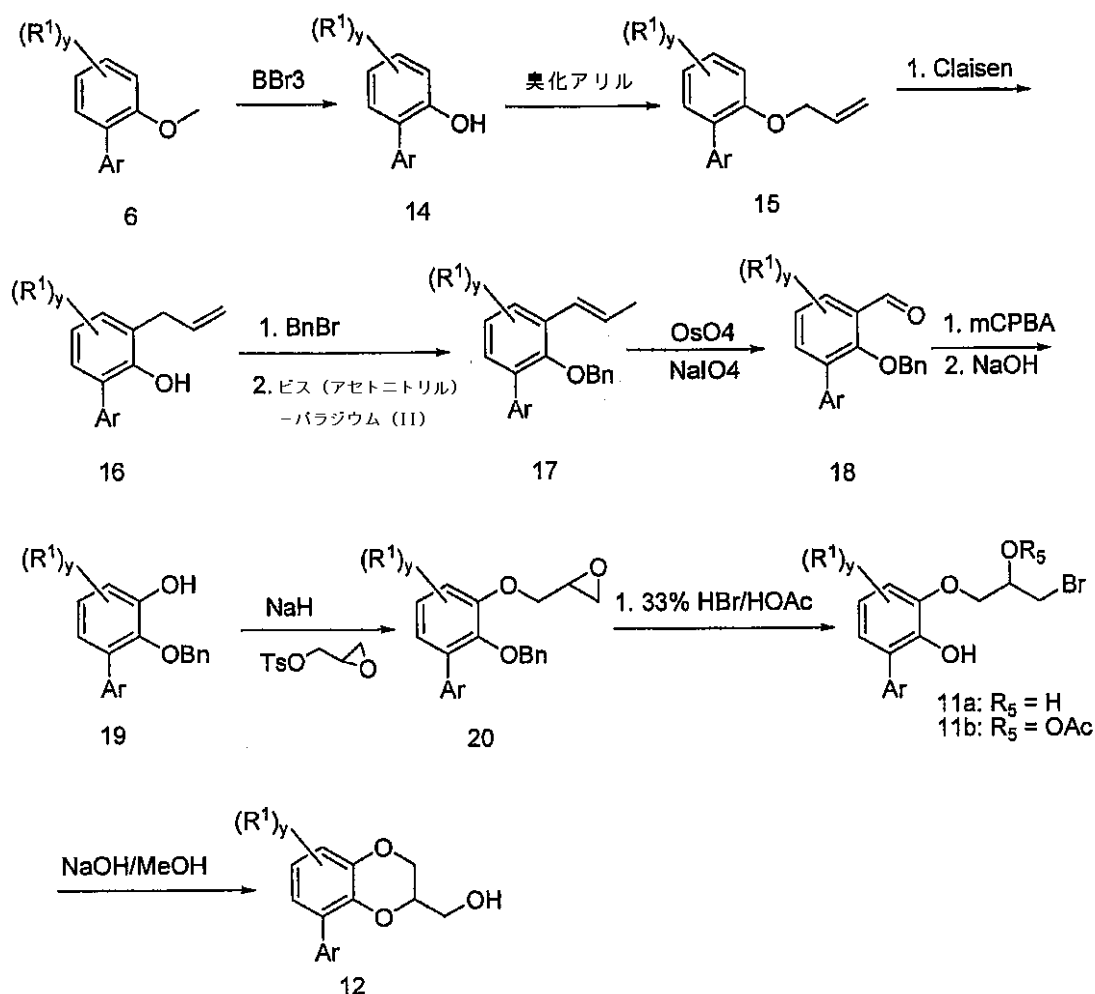
50

カリウムのごとき適当な塩基の存在下、臭化アリルを用いて、フェノールをアルキル化し、生成物（15）を、メシチレンまたはデカヒドロナフタレンのごとき還流高沸点溶媒中でのクライゼン転位に付す。ベンジルエーテルとしてのクライゼン転位生成物（16）の保護は、DMF中水素化ナトリウムのごとき塩基の存在下、臭化ベンジルでの処理により実施される。ベンジルエーテルの二重結合の化合物（17）〔ここで、二重結合は芳香環に共役している〕への異性化は、還流塩化メチレン中の塩化ビス（アセトニトリル）パラジウム（II）を用いて実施される。次いで、四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムを用いるオレフィンの分解により、*o*-ベンジルオキシベンズアルデヒド（18）を得る。次いで、Baeyer-Villiger反応により、アルデヒド部分をフェノール（19）に変換し、続いて、メタノール中水酸化ナトリウムを用いて、得られたギ酸エステルを分解する。トシル酸グリシジルでの処理により、フェノールをグリシジルエーテル（20）へ変換した後、ベンジルエーテルを分解し、酢酸中33%のHBrで処理することによりエポキシド環を開環する。スキーム2に示す順序に従って、式Iの化合物を生成する。

【0067】

スキーム3

【化36】



【0068】

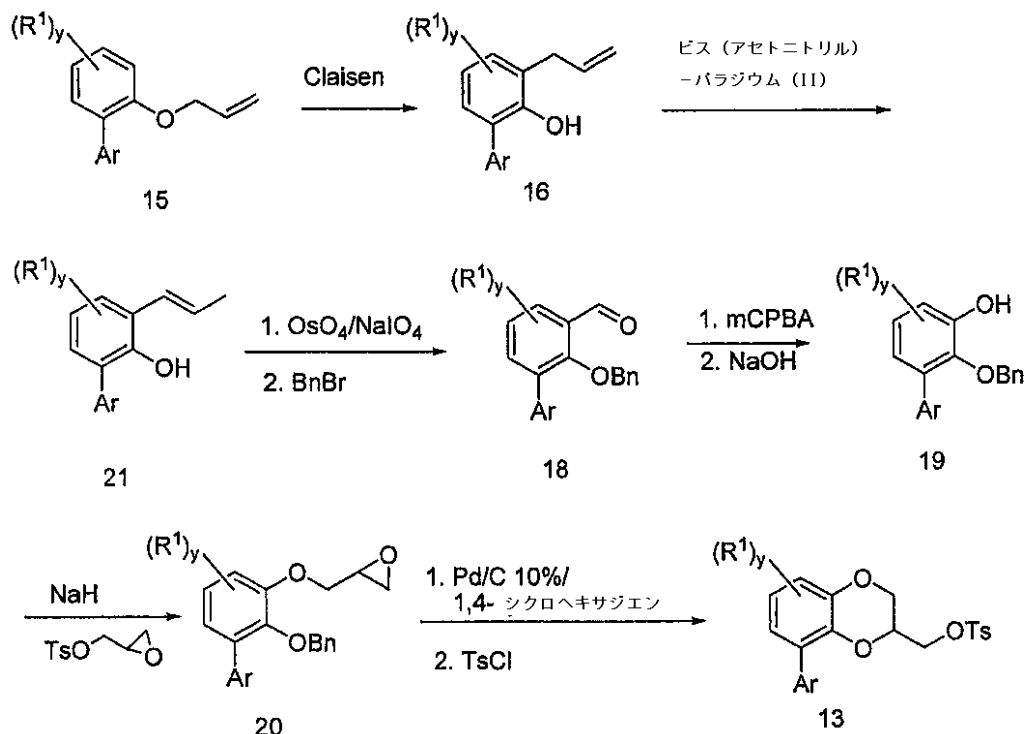
別の方法（スキーム4）では、還流塩化メチレン中の塩化ビス（アセトニトリル）パラジウム（II）を用いることにより、クライゼン転位生成物（16）の二重結合を異性化して化合物（21）〔ここで、二重結合は芳香環に共役している〕を得る。次いで、四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムを用いてオレフィンを分解することにより、アルデヒドを得、次いで、これを、DMF中水素化ナトリウムのごとき塩基の存在下、臭化ベンジルで処理することにより、ベンジルエーテル（18）に変換する。次いで、アルデ

ヒド部分を、Baeyer-Villiger反応、続いて、得られたギ酸エステルをメタノール中水酸化ナトリウムで分解することにより、フェノール（19）に変換する。トシル酸グリシジルで処理することにより、フェノールをグリシジルエーテル（20）に変換した後、ベンジルエーテルを分解し、重炭酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウムのごとき適当な塩基の存在下、10%の炭素上パラジウムおよび1,4-シクロヘキサジエンで処理することにより、エポキシド環を開環する。式13のトシラートは、上記スキーム2に示す工程により調製する。

【0069】

スキーム4

【化37】



10

20

30

【0070】

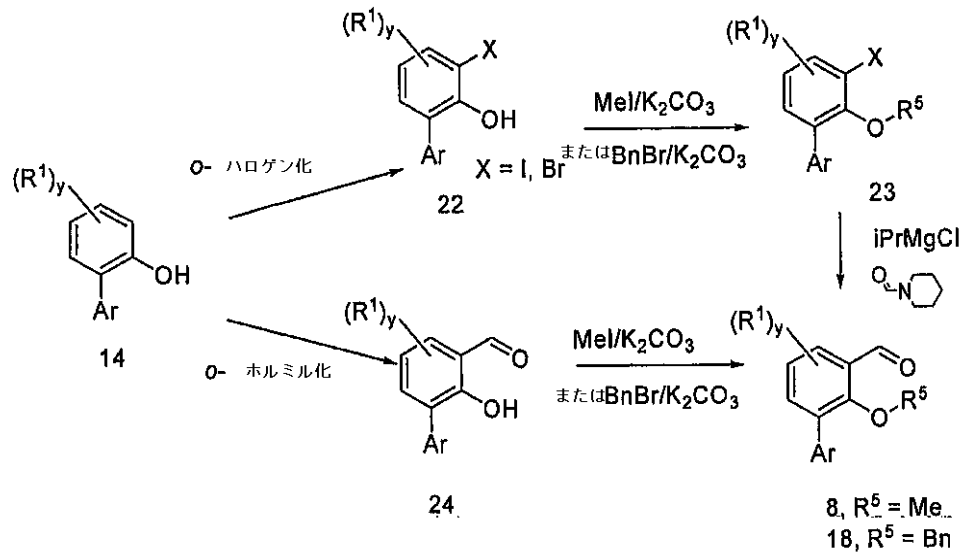
代替法（スキーム5）では、異なる反応条件下でのフェノール（14）のo-ハロゲン化により、中間体（22）を生成する。R⁵（例えば、メチルまたはベンジル基）でのフェノール（22）の保護、続いて、適切なグリニャール試薬での金属-ハロゲン交換、1-ホルミルピペリジンでのクエンチにより、ベンズアルデヒド誘導体（18）（R⁵=Bn）または（8）（R⁵=Me）が生成できる。別の方法では、中間体（18）および（8）は、フェノール（14）の直接的o-ホルミル化（J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1994, 1823-183を参照のこと）、続いて、メチルまたはベンジル基のいずれかでの中間体24の保護により、生成できる。

【0071】

スキーム5

40

【化 3 8】



10

【0072】

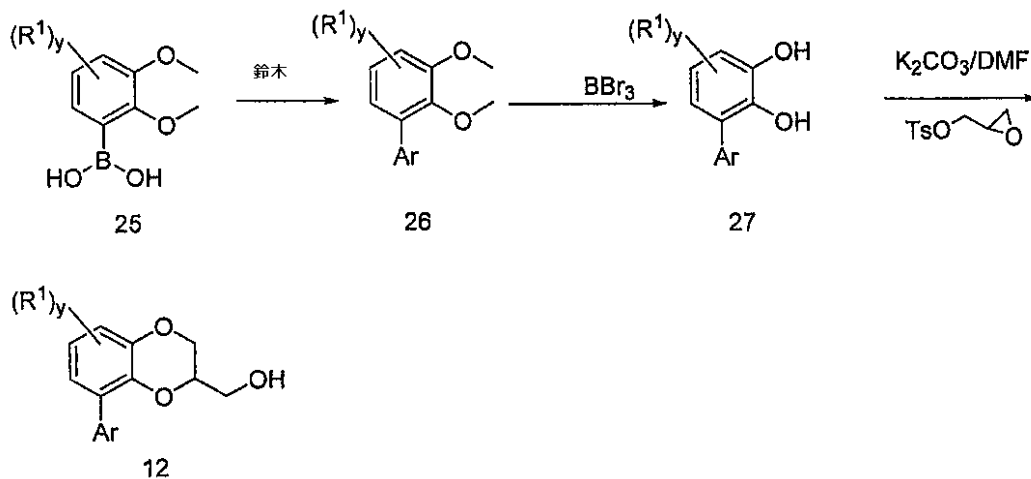
或いは、式(12)のベンゾジオキサンメタノール化合物は、以下のスキーム6に示す方法を用いて生成される。鈴木カップリング反応を用いることにより、異なる2, 3-ジメトキシフェニルボロン酸を臭化アリールまたはトリフル酸アリールにカップリングさせ、式26の中間体を得る。室温で、三臭化ホウ素で処理することによりジメチルエーテル(26)を分解し、カテコール誘導体(27)を生成する。塩基性条件下、ベンジルグリシジルトシラートでカテコール(27)を処理した後、ベンゾジオキサンメタノール(12)が生成する。

20

【0073】

スキーム6

【化 3 9】



30

【0074】

或いは、本発明のベンゾジオキソラン誘導体[ここで、nは0である]は、以下のスキーム7およびスキーム8に示す順序により調製される。置換サリチルアルデヒド(28)を、メタクロロペルオキシ安息香酸を用いる酸化に付し、続いて、メタノール中水酸化ナトリウムを用いて、得られたギ酸エステルを分解する。このように得られたカテコール(29)を、炭酸カリウムのごとき塩基性条件下、ジプロモマロン酸ジエチルと縮合させ、続いて、加水分解し、ジカルボン酸31を形成する。中間体(31)を、メシチレンのごとき還流高沸点溶媒中での脱炭酸化に付し、得られた一酸をそのメチルエステル(32)に変換する。水素化ホウ素ナトリウムのごとき適当な還元剤を用いて、メチルエステル(32)をアルコール(33)に還元する。塩化p-トルエンスルホンを用いてアルコ

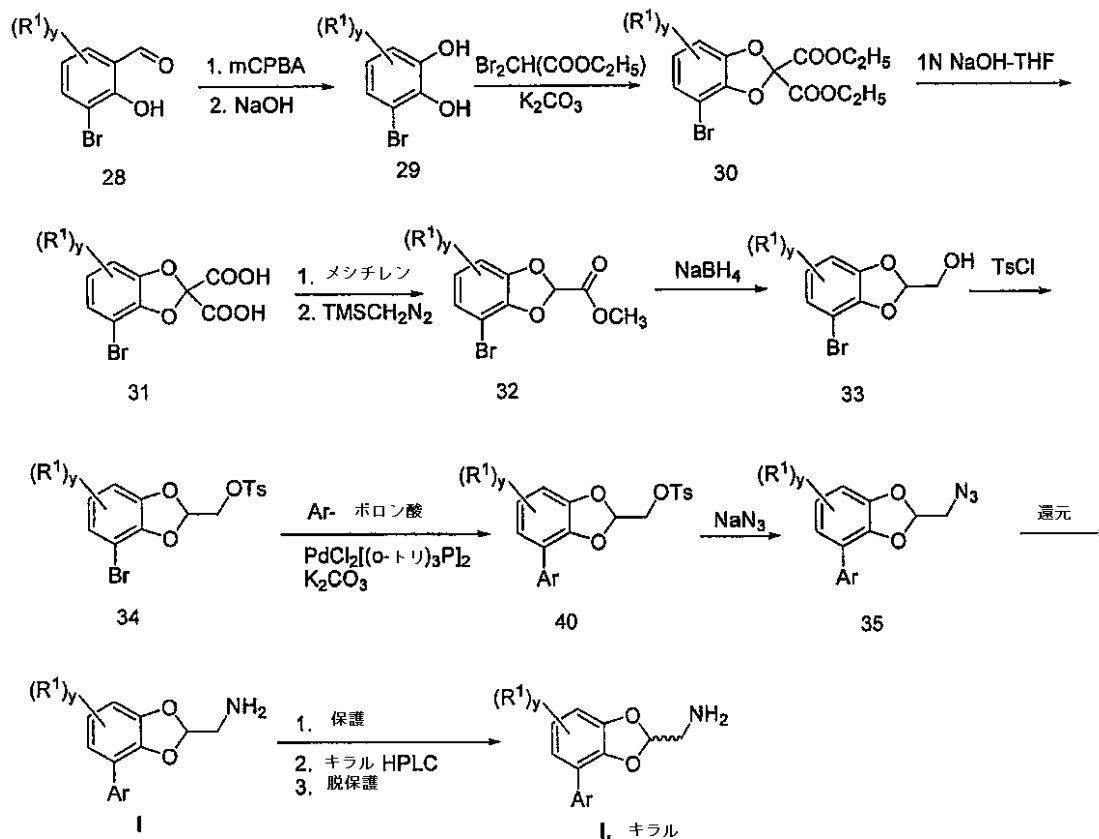
50

ールをトシラート（34）に変換した後、鈴木カップリング反応により、異なるアリールおよびヘテロアリールが導入できる。トシルをアジドで置換し、続いて、得られたアジドを還元することにより、本発明の式 I の標記化合物 [n は 0 である] を得る。化合物 I（ラセミ）の対応する Cbz 誘導体を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー装置へ注入し、分割されたエナンチオマーを得る。Cbz 基を除去後、構造式 I の対応するキラル化合物を得ることができる。

【0075】

スキーム 7

【化 40】



【0076】

或いは（スキーム 8）、本発明のベンゾジオキソラン誘導体 [n は 0 である] を、置換グアヤコール（9）または 2, 3-ジメトキシビフェニル（26）から生成する。置換グアヤコール（9）または 2, 3-ジメトキシビフェニル（26）のメチルエーテルを、三臭化ホウ素での処理により、分解する。カテコール（27）を、ジプロモマロン酸ジエチルおよびテトラヒドロフラン中 1 N の水酸化ナトリウム溶液で連続的に処理し、ジカルボン酸（37）を生成する。脱炭酸化およびエステル化の後、メチルエステル（38）を、水素化ホウ素ナトリウムのごとき還元剤により還元する。ジイソプロピルエチルアミンおよび触媒量の DMA P の存在下、塩化 p-トルエンスルホンと反応させることにより、1 級アルコール（39）をトシラート（40）に変換する。アジドでトシラート（40）を置換し、続いて、テトラヒドロフランおよび水中のトリフェニルホスフィンでアジドを還元することにより、本発明の式 I の標記化合物 [n は 0 である] を得る。

【0077】

スキーム 8

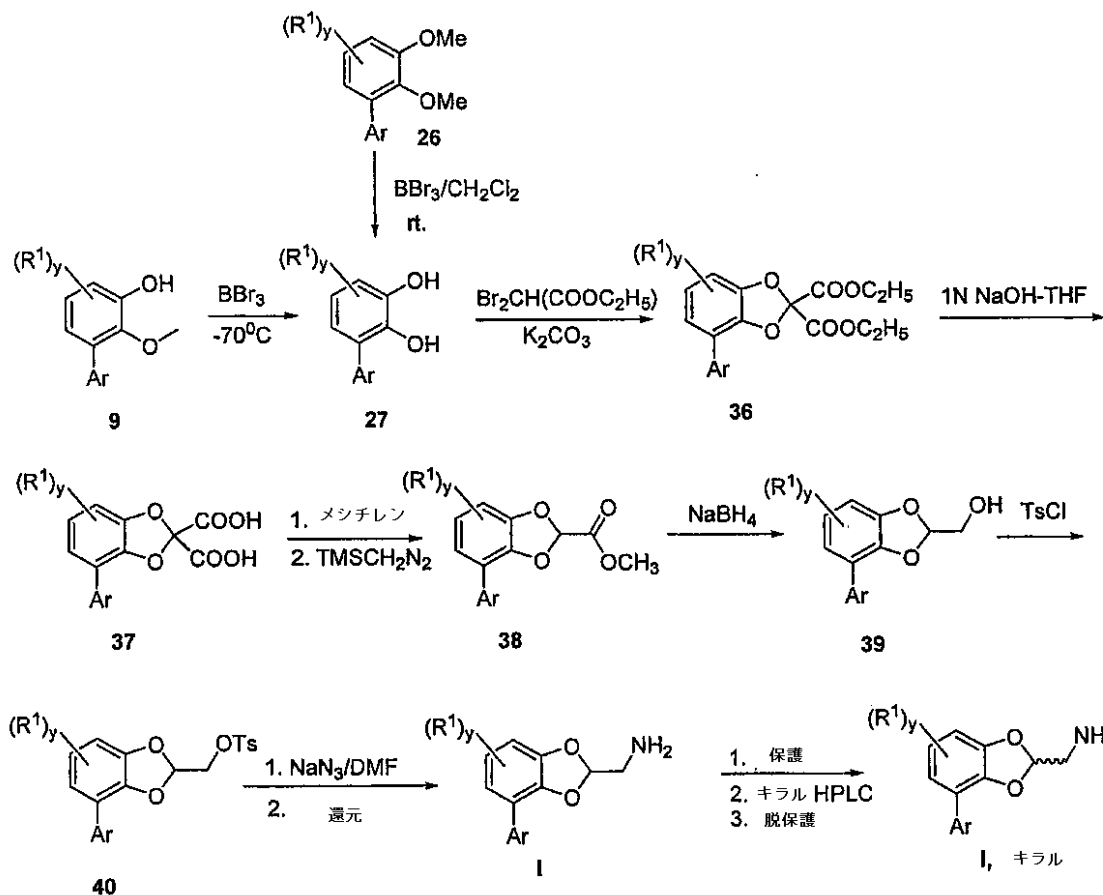
10

20

30

40

【化 4 1】



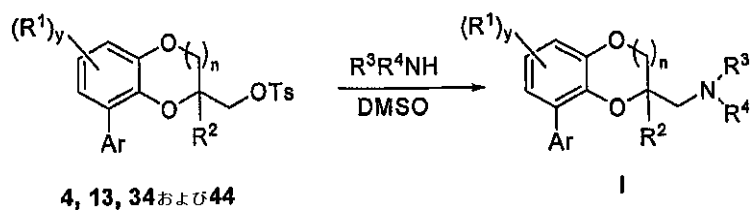
【0078】

本発明の化合物〔ここで、 R^3 または R^4 は水素ではない〕は、以下のスキーム9に従って調製される。スキーム1～8に記載の反応順序により生成する任意のトシラートを適宜置換されたアミンで置換することにより、式Iの化合物を得る（スキーム9）。

【0079】

スキーム9

【化 4 2】



【0080】

以下のスキーム10は、本発明の化合物の代替的な調製方法を示す。

【0081】

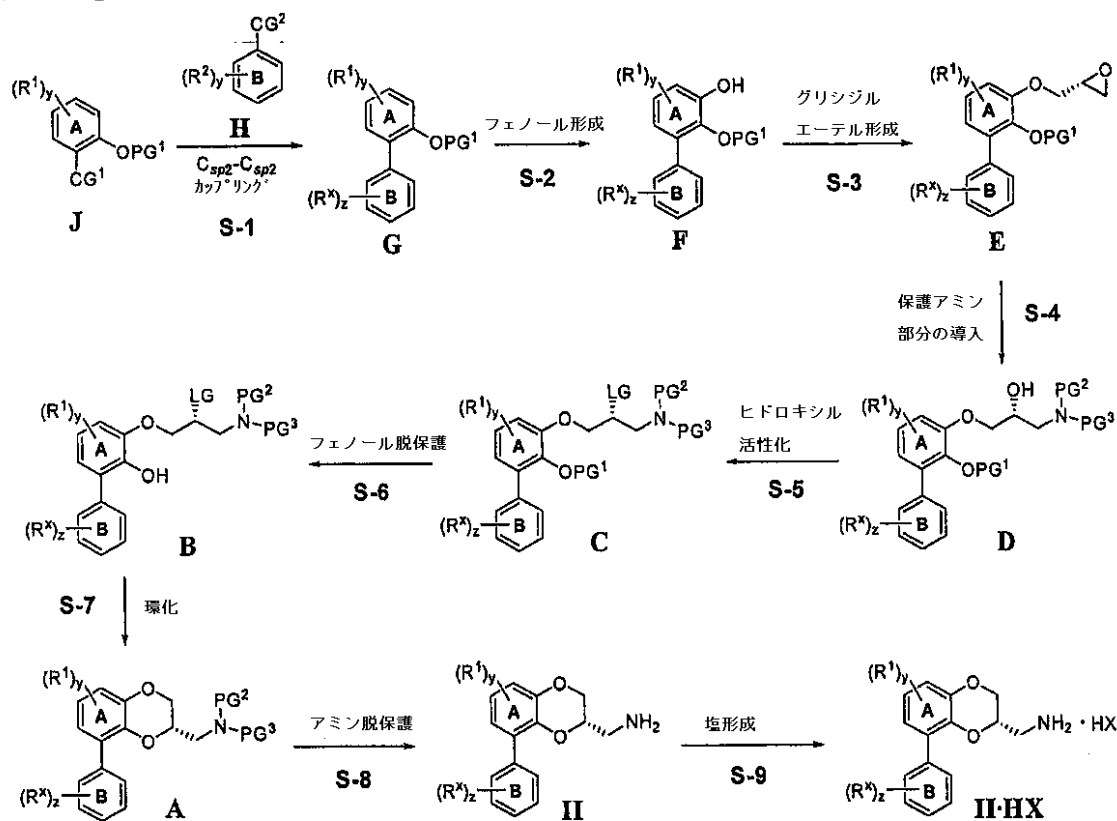
10

20

30

40

【化 4 3】



10

20

[式中、各 z は 0 ~ 5 である]

【0082】

スキーム 10 の工程 S-1 では、相補的なカップリング基 CG^1 および CG^2 を有する炭素中心の間の $C_{sp2}-C_{sp2}$ カップリング反応により、式 J の化合物を式 H の化合物にカップリングさせ、式 G の化合物を得る。適当なカップリング反応は当業者によく知られており、典型的には、得られる極性炭素- CG 結合が電子豊富な金属（例えば、低原子価パラジウムまたはニッケル種）による酸化的付加に感受性があるように、電子求引性基である 1 つのカップリング基（例えば、 Cl 、 Br 、 I 、 OTf 等）と；陽性カップリング基を有する炭素が他の陽性種（例えば、 Pd^{II-IV} 種または Ni^{II-IV} 種）への変換に感受性があるように、陽性基である相補的なカップリング基（例えば、ボロン酸、ボロン酸エステル、ボラン、スタンナン、シリル種、亜鉛種、アルミニウム種、マグネシウム種、ジルコニウム種等）；とのカップリング反応を含む。例示的な反応およびカップリング基は、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, A. de Meijere and F. Diederich, Eds., 2nd Edition, John Wiley & Sons, 2004 に記載のものを含む。特定の実施態様において、式 J の化合物の CG^1 は、ボロン酸、ボロン酸エステルまたはボランである。他の実施態様において、式 J の化合物の CG^1 は、ボロン酸エステルである。本発明の一の態様によれば、式 J の化合物の CG^1 は、ボロン酸である。特定の実施態様において、式 H の化合物の CG^2 は、 Br 、 I または OTf である。本発明の一の態様によれば、式 H の化合物の CG^2 は、 Br である。特定の実施態様において、変換はパラジウム種により触媒される。本発明の一の態様によれば、変換はパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンにより触媒される。

30

40

【0083】

工程 S-2 では、ヒドロキシル基が、式 G の OPG^1 基に対する開かれたオルト位に導入される。当業者は、この変換を成し遂げるために用いられ得る多種多様な反応および反応順序が存在することを理解するであろう；一般的に、March's Advance

50

d organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001 and Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999を参照のこと。例示的な順序は、初めの配向性 (directed) オルトメタル化、続いて、(a) 求電子性酸素源での直接的処理；(b) ボロン酸エステルでの処理、続いて、得られたボロン酸エステルもしくはボロン酸の酸化処理；または(c) ホルミル基を導入可能な試薬（例えば、ギ酸メチル、ジメチルホルムアミド）での処理、続いて、その後のBaeyer-Villiger反応；のいずれかを含む。上記方法については、例えば、Snieckus, V. Chem. Rev. 1990, 90, 879およびSchlosser, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 376を参照のこと。或いは、配向性オルトホルミル化、続いて、Baeyer-Villiger反応を利用してもよい。例えば、Laird, T. in Comprehensive Organic Chemistry, Stoddart, J. F., Ed., Pergamon, Oxford 1979, Vol. 1, p 1105およびHofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. Acta Chem. Scand. 1999, 53, 258を参照のこと。別の実験順序は、ハロゲン化、続いて、メタル化／トランスメタル化順序によりボロン酸、ボロン酸エステルまたはボランを得、続いて、過酸化水素酸化を含む。一般的に、de Meijere (2004) およびSnieckus (1990) を参照のこと。

10

20

【0084】

本発明の一の態様によれば、スキームIIに示すように、式Gの化合物は、初めに臭素化され、次いで、ハロゲン-金属交換に付され、中間体アリール金属化合物を得、これをボロン酸エステルと反応させて、水性処理した後、ボロン酸を得、続いて、これを酸化して、式Fのフェノールを得る。本発明の別の態様によれば、臭素化剤はN-ブロモスクシンイミドである。特定の実施態様において、臭素化は、パラートルエンスルホン酸および酢酸の存在下で実施される。本発明のさらなる別の態様によれば、メタル化／トランスメタル化順序は、初めのマグネシウム-ハロゲン交換、続いて、ホウ酸トリアルキルでの処理を含む。特定の実施態様において、マグネシウム-ハロゲン交換は、中間体臭化アリールを臭化イソプロピルマグネシウムで処理することにより成し遂げられる。本発明の一の態様によれば、マグネシウム-ハロゲン交換は、テトラヒドロフラン (THF) 中で実施される。他の実施態様において、ホウ酸トリアルキルはホウ酸トリイソプロピル [B(OiPr)₃] である。特定の実施態様において、メタル化／トランスメタル化工程は、-20℃～20℃の温度で実施される。特定の実施態様において、ボロン酸は、過酸化水素 (H₂O₂) で酸化されて、式Fの化合物を得る。他の実施態様において、ボロン酸は、ペルオキシ酢酸（過酢酸とも呼ばれる）またはメタクロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA) を用いて酸化される。当業者は、マグネシウム-ハロゲン交換、続いて、トランスメタル化によりホウ素-含有部分を得、続いて、酸化によりフェノールを得るための標準的な手順が、各々の中間体種を単離することなく実施され得ることを理解するであろう。

30

40

【0085】

工程S-3では、式Fの化合物は、式Fの化合物のフェノール酸素上でグリシジルエーテル化される。グリシジルエーテル化を促進するために用いられてもよい例示的な試薬は、エピクロロヒドリン、エピブromoヒドリン、p-トルエンスルホン酸オキシラニルメチル（トシル酸オキシラニルメチルまたはトシル酸グリシジルとも呼ばれる）、メタンスルホン酸オキシラニルメチル（メシル酸オキシラニルメチルまたはメシル酸グリシジル）、およびトリフルオロメタンスルホン酸オキシラニルメチル（オキシラニルメチルトリフラートまたはグリシジルトリフラート）を含む。本発明の一の態様によれば、活性化グリシドール等価物はトシル酸グリシジルである。特定の実施態様において、工程S-3では、式Fの化合物を塩基で処理し、対応する金属フェノール塩を形成し、次いで、活性化グリ

50

シドール等価物と反応させておき、式Eの化合物を得る。特定の実施態様において、用いる塩基は、水酸化ナトリウム (NaOH)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、カリウム *tert*-ブトキシド ($KOtBu$)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) または水素化ナトリウム (NaOH) から選択される。本発明の一の態様によれば、塩基はカリウム *tert*-ブトキシドである。特定の実施態様において、反応は、溶媒としてジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリジン (NMP) またはジメチルアミン (DMA) を用いて実施される。他の実施態様において、溶媒としてDMFが用いられる。特定の実施態様において、反応は加熱される。他の実施態様において、反応は、 $20^\circ C \sim 100^\circ C$ の温度で実施される。当業者は、活性化グリシドール等価物が不斉炭素を含み、それ故に、式Eの化合物がそれに対応する不斉炭素を含むことを理解するであろう。

10

【0086】

特定の実施態様において、工程S-3で用いられるグリシドール等価物は、エナンチオマー的に豊富であり、故に、この工程で生成する式Eのエナンチオマーの混合物は1つのエナンチオマーが豊富である。スキーム10では、単一の立体異性体が式E、D、C、B、A、IIおよびII・HXについて示されているが、本発明の方法および当業者に知られている方法により、これらの式のエナンチオマーの混合物を、いずれかのエナンチオマーに豊富化し得ることが理解されよう。

【0087】

本明細書中用いる「エナンチオマー的に豊富な」および「エナンチオマーに富む」なる用語は、1つのエナンチオマーが調製物の少なくとも75%を構成することを言う。特定の実施態様において、該用語は、1つのエナンチオマーが調製物の少なくとも80%を構成することを言う。他の実施態様において、該用語は、調製物の少なくとも90%が1つのエナンチオマーであることを言う。他の実施態様において、該用語は、調製物の少なくとも95%が1つのエナンチオマーであることを言う。さらなる他の実施態様において、該用語は、調製物の少なくとも97.5%が1つのエナンチオマーであることを言う。さらなる別の実施態様において、該用語は、調製物が検出限界までにおいて単一のエナンチオマーから構成されることを言う（「エナンチオマー的に純粋な」とも言われる）。本明細書中、「エナンチオマーに富む」または「エナンチオマー的に豊富な」が単数形の名詞（例えば、「あるエナンチオマーに富む式IIの化合物」または「あるエナンチオマーに富むキラル酸」）を示すために使用される場合、「化合物」または「酸」はエナンチオマー的に純粋であってもよく、または実際にはエナンチオマーに富むエナンチオマー混合物であってもよいことが理解されるべきである。同様に「ラセミ」が単数形の名詞（例えば、「ある式Eのラセミ化合物」）を示すために使用される場合、該用語は実際にはエナンチオマーの1:1の混合物を示すことが理解されるべきである。

20

30

【0088】

工程S-4では、エポキシドの開環により、保護アミン部分を導入して、式Dの化合物を得る。式D、C、BおよびAの化合物において、 PG^2 および PG^3 はアミノ保護基である。保護アミンは当該分野においてよく知られており、Greene (1999) に記載されたものを含む。適当な一保護アミンはさらに、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、アミド等を含むが、これらに限定されない。適当な一保護アミノ部分の例は、*tert*-ブチルオキシカルボニルアミノ ($-NHBOC$)、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ ($-NHAllyl$)、ベンジルオキシカルボニルアミノ ($-NHCBZ$)、アリルアミノ、ベンジルアミノ ($-NHBn$)、フルオレニルメチルカルボニル ($-NHFmoc$)、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、*tert*-ブチルジフェニルシリル等を含む。適当な二保護アミンは、モノ保護アミンとして上記されたものから独立して選択される2個の置換基で置換されたアミンを含み、さらに環状イミド、例えば、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミド等を

40

50

含む。適当な二置換アミンは、ピロール等および 2, 2, 5, 5-テトラメチル- [1, 2, 5] アザジシロリジン等も含む。上記で定義はしたものの、式 D、C、B および A の化合物の PG^2 または PG^3 のいずれか 1 つが水素であってもよい。また、上記で定義はしたものの、式 D、C、B および A の $-N(PG^2)(PG^3)$ 部分はアジドであってもよい。本発明の一の態様によれば、式 D、C、B および A の $-N(PG^2)(PG^3)$ 部分はフタルイミドである。本発明の別の態様によれば、工程 S-4 では、式 E の化合物をカリウムフタルイミドで処理し、式 D [ここで、 $-N(PG^2)(PG^3)$ 部分はフタルイミドである] の化合物を生成する。他の実施態様において、工程 S-4 は加熱を伴って実施される。特定の実施態様において、反応は、ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリジン (NMP) またはジメチルアミン (DMA) 中で実施される。他の実施態様において、反応は DMF 中で実施される。特定の実施態様において、反応は、 $40^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度で実施される。他の実施態様において、反応は 80°C で実施される。

10

【0089】

特定の実施態様において、工程 S-3 および S-4 は、式 E の化合物を単離することなく実施されてもよい。従って、本発明の一の態様は、グリシジルエーテル化、続いて、エポキシドを開環し、中間体グリシジルエーテル種を単離することなく保護アミン部分へ導入する手順である。特定の実施態様において、フタルイミドを、グリシジルエーテル種が形成された反応混合物へ直接加える。

【0090】

工程 S-5 では、式 D の化合物のヒドロキシル基を活性化し、該基を脱離基 LG に変換して、求核置換に付す。「求核置換に付される」適当な「脱離基」は、導入される所望の求核性官能基により容易に置換される官能基である。適当な脱離基は当該分野においてよく知られており、例えば、Smith (2001) を参照のこと。かかる脱離基は、ハロゲン、アルコキシ、スルホニルオキシ、所望により置換されたアルキルスルホニルオキシ、所望により置換されたアルケニルスルホニルオキシ、所望により置換されたアリールスルホニルオキシおよびジアゾニウム部分を含むが、これらに限定されない。適当な脱離基の例は、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、メタンスルホニルオキシ (メシルオキシ)、トシルオキシ、トリフリルオキシ、ニトロフェニルスルホニルオキシ (ノシルオキシ) およびプロモフェニルスルホニルオキシ (プロシルオキシ) を含む。本発明の一の態様によれば、式 C の化合物の LG は、メタンスルホニルオキシ (メシルオキシ) である。本発明の別の態様によれば、式 D の化合物を塩化メタンスルホニル (塩化メシル) と反応させておき、式 C [ここで、LG はメタンスルホニルオキシ (メシルオキシ) である] の化合物を得る。特定の実施態様において、この反応はテトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン、アセトニトリルまたは酢酸イソプロピル中で実施される。他の実施態様において、反応は THF 中で実施される。本発明の一の態様によれば、反応は、トリエチルアミン (TEA) の存在下で実施される。特定の実施態様において、反応は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で実施される。他の実施態様において、反応は 0°C の温度で実施される。

20

30

【0091】

工程 S-6 では、式 C の化合物の PG^1 保護基の除去により、式 B の遊離フェノール含有化合物を得る。適当なヒドロキシル保護基の除去手順は当該分野においてよく知られている; Green (1999) を参照のこと。特定の実施態様において、 PG^1 がメチルである場合、 PG^1 は、式 C の化合物を $BB r^3$ 、ヨードトリメチルシラン、または BCl_3 および LiI の組み合わせで処理することにより除去される。本発明の一の態様によれば、 PG^1 がメチルである場合、 PG^1 は、式 C の化合物を $BB r_3$ で処理することにより除去される。特定の実施態様において、この工程は溶媒としてトルエン、ジクロロメタンまたは酢酸イソプロピルを用いて実施される。他の実施態様において、この工程は溶媒としてトルエンを用いて実施される。特定の実施態様において、反応は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で実施される。

40

【0092】

工程 S-7 では、式 B の化合物を環化させて、式 A の化合物を得る。当業者であれば、

50

多種多様な反応条件がこの反応を促進するのに有用であり、故に、多種多様な反応条件が熟慮されることを理解するであろう。例えば、反応は、熱励起を伴ってまたは伴わずに、塩基触媒を用いてまたは用いずに、およびプロトン性または非プロトン性培地中で実施されてもよい。本発明の一の態様によれば、反応は、炭酸カリウム、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシラジドを式 B の化合物へ加えることにより促進される。本発明の別の態様によれば、反応は、炭酸カリウムの添加により促進される。特定の実施態様において、反応は、溶媒としてジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンまたはジメチルアミンを用いて実施される。他の実施態様において、反応は溶媒としてジメチルホルムアミドを用いて実施される。特定の実施態様において、反応は、10℃～60℃の温度で実施される。

10

【0093】

工程 S-8 では、式 A の化合物の PG^2 および PG^3 保護基の除去により、遊離アミン含有の式 I I の化合物を得る。適当なアミノ保護基の除去手順は当該分野においてよく知られている；Green (1999) を参照のこと。特定の実施態様において、式 A の -N (PG^2) (PG^3) 部分がフタルイミドである場合、 PG^2 および PG^3 は、ヒドラジンまたはメチルアミンでの処理により除去される。他の実施態様において、式 A の -N (PG^2) (PG^3) 部分がフタルイミドである場合、 PG^2 および PG^3 はヒドラジンでの処理により除去される。特定の実施態様において、この変換は、溶媒としてエタノール、メタノール、イソプロパノールまたはテトラヒドロフランを用いて、または前記溶媒および／または水の混合物を用いて実施される。他の実施態様において、この変換は、溶媒としてエタノールを用いて実施される。特定の実施態様において、反応は、40℃～90℃の温度で実施される。他の実施態様において、反応は、還流溶媒としてエタノール-水混合物を用いて実施される。

20

【0094】

当業者には、工程 S-9 において示すように、本発明の方法により調製された式 I I の化合物を適当なブレンステッド酸 HX で処理し、その塩 (式 I I · HX で示される) を形成してもよいことが理解されよう。例示的な酸は、ハロゲン化水素、カルボン酸、スルホン酸、硫酸およびリン酸を含む。本発明の一の態様によれば、式 I I の化合物を HCl で処理し、式 I I · HX [ここで、X は Cl である] の化合物を形成させる。特定の実施態様において、酸が HCl である場合、それは、気体形態で、式 I I の化合物を含有する培地中へ導入される。他の実施態様において、酸は、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたは水中溶液として、式 I I の化合物を含有する培地中へ導入される。さらなる他の実施態様において、酸は、イソプロパノール中溶液として、式 I I の化合物を含有する培地中へ導入される。特定の実施態様において、式 I I の化合物を含有する培地はイソプロパノールである。

30

【0095】

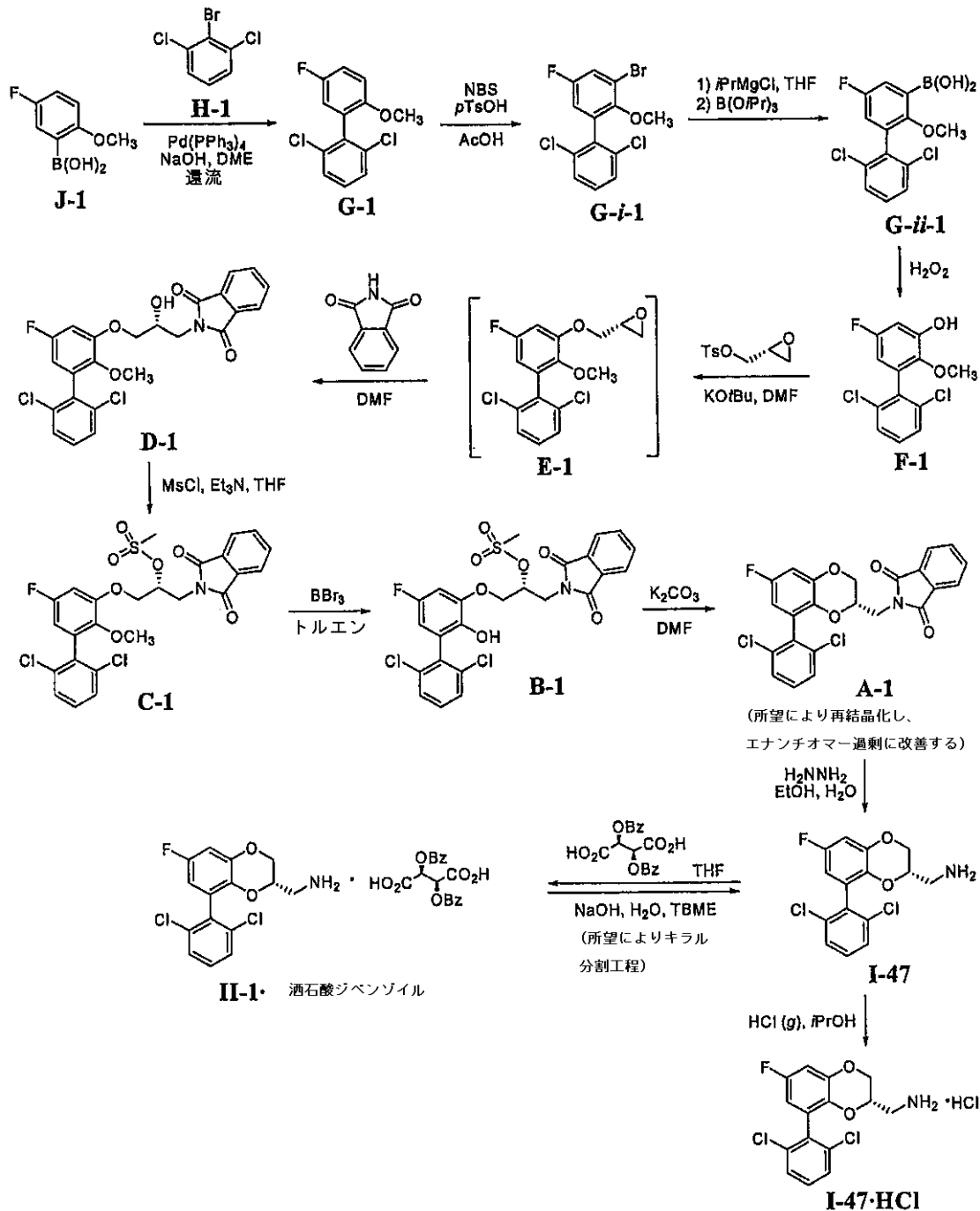
例示のために化合物 I-47 を用いて、スキーム 11 に本発明の化合物の代替的な調製方法を示す。

【0096】

スキーム 11

40

【化 4 4】



【0097】

特定の例示的な実施態様が本明細書中に示され、かつ記載されているが、本発明の化合物が、当業者が一般的に利用できる方法により、適切な出発材料を用いて、一般的に上記した方法に従って調製され得ることが理解されよう。さらなる実施態様を本明細書中により詳しく例示する。

【0098】

4. 使用、処方および投与

本発明の化合物は、脳セロトニン受容体の 2C サブタイプでのアゴニストまたは部分的アゴニスト活性に対して親和性を有し、それ故に、様々な障害の処置および／または 1 個または複数の随伴症状の緩和に関する。脳セロトニン受容体の 2C サブタイプの調節に関連するかかる障害を以下に詳述する。本発明は、式 I の化合物が迅速な作用開始に関連することを熟慮する。加えて、式 I の化合物は、性機能障害の副作用を有さない。

【0099】

本発明の化合物は、糖尿病を誘発することなく、本明細書に記載した1個または複数の精神病性障害を処置するために有用である。糖尿病誘発は、非定型抗精神病薬に付随する副作用である。特定の理論に拘束されたくはないが、非定型抗精神病薬に付随する糖尿病誘発は、該剤が5-HT_{2C}アンタゴニストであるという事実に起因すると考えられている。本明細書中に記載するように、本発明の化合物は5-HT_{2C}アゴニストまたは部分的アゴニストであり、それ故に、糖尿病誘発を伴わない。

【0100】

本発明の化合物は、1個または複数の精神病性障害、例えば、妄想型、解体型、緊張型および非定型を含む統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、物質誘発性精神病性障害および特定不能の精神病性障害；L-DOPA-誘導精神病；アルツハイマー型認知症に付随する精神病；パーキンソン病に付随する精神病；およびレヴィー小体病に付随する精神病の処置に有用である。

10

【0101】

本発明の化合物は、統合失調症のいわゆる「陽性」および「陰性」症状を含む総合失調症型の精神病性障害に関連する徴候の処置にも有用である。これらの徴候は、例えば、精神病患者における幻覚、妄想、パラノイア、不安、激越、過剰な攻撃性、緊張、思考障害、感情鈍麻、および社会的または心理的な回避を含む。精神病性障害に付随することの多い他の徴候は、認知障害または欠損、例えば、注意欠損および機能障害、鬱、自殺、メタボリックシンドロームおよび物質乱用を含む。故に、本発明の別の実施態様は、精神病性障害に付随する1個または複数の徴候の処置方法を提供する。

20

【0102】

他の実施態様において、本発明の化合物は、不安障害、例えば、パニック発作、広場恐怖症、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、社会不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、分離不安障害、物質誘発性不安障害および特定不能の不安障害の処置に有用である。

【0103】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は双極性障害の処置に有用である。かかる双極性障害は、双極性I型障害、双極性II型障害および気分循環性障害；双極性躁病、認知症、および精神病性特徴を伴う鬱を含む。本発明の化合物は、双極性鬱病と双極性躁病の繰り返しの処置（予防を含む）にも有用である。

30

【0104】

前記精神障害のより詳細な記載は、the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994)において見出され、該文献は、出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

【0105】

特定の実施態様において、本発明の化合物は1個または複数の抗精神病剤と組み合わせて投与される。かかる抗精神病剤は当該分野においてよく知られており、例えば、クロザピン（例えば、Clozaril（登録商標））、リスペリドン（例えば、Risperidol（登録商標））、オランザピン（例えば、Zyprexa（登録商標））、クエチアピン（例えば、Seroquel（登録商標））、ジプラシドン（例えば、Geodon（登録商標））、アリピプラゾール、アミスルピリド、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール（例えば、Haldol（登録商標））、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、セロクエル、スルピリド、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジンおよびビフェプルノックスが挙げられる。

40

【0106】

本発明の化合物と1個または複数の抗精神病剤の組み合わせは、妄想型、解体型、緊張型および非定型を含む統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、物質誘発性精神病性障害および特定不能の精神病性障害；L-DOPA-誘導精神病；

50

アルツハイマー型認知症に付随する精神病；パーキンソン病に付随する精神病；レヴィー小体病に付随する精神病；双極性障害、例えば、双極性Ⅰ型障害、双極性ⅠⅠ型障害および気分循環性障害；双極性躁病、認知症、および精神病性特徴を伴う鬱の処置に有用である。幾つかの実施態様において、これらの組み合わせは、例えば、双極性鬱病と双極性躁病の繰り返しの処置を含む、双極性障害の処置において有用である。

【0107】

他の実施態様において、本発明の化合物と抗精神病剤の併用投与は、抗精神病的な利点をもたらし、さらに、抗精神病剤（複数可）が単独投与された場合に一般的に見られる特定の副作用（例えば、静座不能、ジストニア、パーキンソニズムジスキネジアおよび遅発性ジスキネジア等）を排除または軽減する。

10

【0108】

他の実施態様において、本発明の化合物は、1個または複数の抑鬱障害、例えば、大抑鬱障害、季節性情動障害、気分変調性障害、物質誘発性気分障害、特定不能の抑鬱障害および処置抵抗性鬱の処置に有用である。

【0109】

本発明の別の態様は、1個または複数の気分エピソード、例えば、大鬱病エピソード、躁エピソード、混合エピソードおよび軽躁エピソード；ならびに適応障害、例えば、不安および／または抑鬱気分を伴う適応障害の処置方法を提供する。

【0110】

本発明の化合物は、神経因性疼痛および性機能障害のごとき身体症状を含む抑鬱障害に関連する徴候の処置においても有用である。他の身体症状は、絶望、無力、不安および心配、認識機能障害の客観的徴候を伴うまたは伴わない記憶障害、快感の喪失（無快感症）、動作緩慢、短気、およびパーソナルケアへの興味の欠如、例えば、服薬または食事計画を順守しないことを含む。

20

【0111】

特定の実施態様において、本発明は、鬱に関連する性機能障害の処置方法を提供する。他の実施態様において、本発明は、抑鬱性または他の障害の処置のためのセロトニン再取り込み阻害剤（SRI）の投与に付随する性機能障害の処置方法を提供する。かかる性機能障害の処置方法は、以下に詳述する。

【0112】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、1個または複数の抗鬱剤と併用投与される。適当な抗鬱剤は、例えば、セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRI）、複合型セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害剤（RIMA）、ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤、コルチコトロピン放出因子（CRF）アンタゴニスト、アルファアドレナリン受容体アンタゴニストまたは非定型抗鬱剤を含む他の化合物を含む。本発明の化合物と併用投与するためのさらなる抗鬱剤は、三重取り込み阻害剤、例えば、DOV216303およびDOV21947；メラトニンアゴニスト、例えば、アゴメロチン、スーパー神経伝達物質取り込み阻害剤（SNUB；例えば、GlaxoSmithKlineおよびNeurosearchからのNS-2389；Sepracorからの（R）-DDMA）および／またはP物質／ニューロキニン受容体アンタゴニスト（例えば、Merckからのアプレピタント／MK-869；NovartisからのNKP-608；PfizerからのCPI-122721；RocheからのR673；TakedaからのTAK637；およびGlaxoSmithKlineからのGW-97599）を含む。

30

40

【0113】

本発明の化合物と併用投与するための別のクラスの抗鬱剤は、ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗鬱剤（NaSSA）である。NaSSAの適当な例はミルタゼピンである。

【0114】

50

本発明の化合物との併用投与に適するNRIは、三級アミン三環系および二級アミン三環系を含む。三級アミン三環系の適当な例は、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドクサピン、イミプラミン（米国特許第2,554,736号を参照のこと。出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）およびトリイミプラミン、およびそれらの医薬上許容される塩を含む。二級アミン三環系の適当な例は、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン、およびそれらの医薬上許容される塩を含む。

【0115】

本発明の化合物と併用投与するための別のNRIは、レボキセチン（Edronax（登録商標）；通常はラセミ体として投与される2-〔アルファー（2-エトキシ）フェノキシベンジル〕モルホリン；米国特許第4,229,449号を参照のこと。出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）である。

10

【0116】

本発明の化合物との併用投与に適するSSRIは、シタロプラム（1-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-（4-フルオロフェニル）-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリル；米国特許第4,136,193号；Christensen et al., Eur. J. Pharmacol. 41:153, 1977；Dufour et al., Int. Clin. Psychopharmacol. 2:225, 1987；Timmerman et al., ibid., 239を参照のこと。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）；フルオキセチン（N-メチル-3-（p-トリフルオロメチルフェノキシ）-3-フェニルプロピルアミン、塩酸塩形態およびその2つの異性体のラセミ混合物として市販されている；例えば、米国特許第4,314,081号；Robertson et al., J. Med. Chem. 31:1412, 1988を参照のこと。該文献の各々は出典明示により本明細書の一部となる）；フルオキセチン／オランザピンの併用；フルボキサミン（5-メトキシ-1-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1-ペンタノンO-（2-アミノエチル）オキシム；米国特許第4,085,225号；Claassen et al., Brit. J. Pharmacol. 60:505, 1977；De Wilde et al., J. Affective Disord. 4:249, 1982；Benfield et al., Drugs 32:313, 1986を参照のこと。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）；パロキセチン（トランス-（-）-3-〔（1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ）メチル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペリジン；米国特許第3,912,743号；米国特許第4,007,196号；Lassen, Eur. J. Pharmacol. 47:351, 1978；Hassan et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 19:705, 1985；Laurson et al., Acta Psychiat. Scand. 71:249, 1985；Battagay et al., Neuropsychobiology 13:31, 1985を参照のこと。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）；セルトラリン、（1S-シス）-4-（3,4-ジクロロフェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフチルアミン塩酸塩；米国特許第4,536,518号を参照のこと。出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）；エシタロプラム（米国特許第RE34,712号を参照のこと）；およびそれらの医薬上許容される塩を含む。

20

30

40

【0117】

本発明の化合物との併用投与に適するMAOIは、イソカルボキサジド、フェネルジン、セレギリンおよびトラニルシプロミン、およびそれらの医薬上許容される塩を含む。

【0118】

本発明の化合物との併用投与に適する可逆的MAOIは、モクロベミド（4-クロロ-N-〔2-（4-モルホリル）-エチル〕ベンズアミド；米国特許第4,210,754号を参照のこと。出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）、セレギリン、お

50

よびそれらの医薬上許容される塩を含む。

【0119】

本発明の化合物との併用投与に適するSNRIは、ベンラファクシン（米国特許第4, 535, 186号を参照のこと。出典明示によりその全てが本明細書の一部となる；米国特許第5, 916, 923号、第6, 274, 171号、第6, 403, 120号、第6, 419, 958号、第6, 444, 708号も参照のこと。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）、ならびにオーデスメチルベンラファキシニコハク酸塩を含む医薬上許容される塩およびアナログ；ミルナシبران（N, N-ジエチル-2-アミノメチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド；米国特許第4, 478, 836号；Moret et al., *Neuropharmacology* 24:1211-19, 1985を参照のこと。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）；ミルタザピン（例えば、米国特許第5, 178, 878号を参照のこと。その全開示内容は出典明示により本明細書の一部となる）；ネファゾドン（Bristol Myers SquibbおよびDr. Reddy Labs Inc. から入手可能）；デュロキセチン；およびそれらの医薬上許容される塩を含む。

10

【0120】

本発明の化合物との併用投与に適するCRFアンタゴニストは、国際特許公開番号WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676およびWO 94/13677に記載された化合物を含む。

【0121】

本発明の化合物との併用投与に適する非定型抗鬱剤は、ブプロピン（Wellbutrin（登録商標）；（±）-1-（3-クロロフェニル）-2-〔（1, 1-ジメチルエチル）アミノ〕-1-プロパノン）、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジン、およびそれらの医薬上許容される塩を含む。別の適当な非定型抗鬱剤はシブトラミンである。

20

【0122】

本発明の化合物と併用投与するための特定の抗鬱剤は、アジナゾラム、アラプロクラート、アルネスピロン、アミネプチン、アミトリプチリン、アミトリプチリン／クロルジアゼポキシドの組み合わせ、アモキサピン、アプレピタント、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、ブプロプリオン、カロキサゾンセリクラミン、シアノブラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロミプラミン、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシプチリン、デシプラミン、オーデスメチルベンラファキシニ、ジベンゼピン、ドチエピン、ドクサピン、ドロキシドーパ、デュロキセチン、エルザソナン、エネフェキシニ、エプタピロン、エスタロプラム、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、フルオキセチン、フルボキサミン、ゲピロン、イダゾキサジ、イミプラミン、インダルピン、インデロキサジン、イブリンドール、イソカルボキサジド、レボプロチリン、リトキセチン、ロフェブラミン、マプロチリン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナプリン、ミルタザピン、モクロベミド、モンチレリン、ネブラセタム、ネホパム、ネホゾジン、ネミチチド、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、ノルトリプチリン、オロチレリン、オキサフロザン、パロキセチン、フェネイジン、ピナゼパム、ピルリンドン、ピゾチリン、プロトリプチリン、レボキセチン、リタンセリン、ロバルゾタン、ロリプラム、セレギリン、セルクロレミン、セルトラリン、セチプチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、スネピトロン、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン、チアネプチン、チフルカルビン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプリミン、ベンラファキシニ、ベラリプリド、ビラゾドン、ピロキサジン、ピクアリン、ジメリジンおよびゾメトラピン、およびそれらの医薬上許容される塩、およびセント・ジョーンズ・ワート・ハーブもしくはHypencuin perforatumまたはそれらの抽出物を含むが

30

40

50

、これらに限定されない。

【0123】

本発明の化合物との併用投与に適するクラスの抗不安剤は、5-HT_{1A}アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-HT_{1A}部分的アゴニスト、ニューロキニン受容体(NK)アンタゴニスト(例えば、サレズタント(saredu tant)およびオサネタント(osanetant))およびコルチコトリピン放出因子(CRF)アンタゴニストを含む。本発明において用いられてもよい適当な5-HT_{1a}受容体アゴニストまたはアンタゴニストは、特に、5-HT_{1A}受容体部分的アゴニスト、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプサピロン、およびそれらの医薬上許容される塩を含む。5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト/部分的アゴニスト活性を有する化合物の一例としてピンドロールが挙げられる。新規5-HT_{1A}アゴニスト、バリザ、アルネスピロン、ゲピロン、スネピトロン、MKC242、ピラゾドン、エプタピロン、およびOrganonからのORG12962;新規5-HT_{1A}アンタゴニスト、例えば、ロバルゾタン;新規5-HT_{1B}アゴニスト、例えば、エルザソナン;新規5-HT₂アンタゴニスト、例えば、YM-992(山之内製薬から)およびネミフィチドも挙げられる。

【0124】

本発明によれば、本発明の組み合わせは、鬱または他の気分障害の処置に有用な1個または複数の他の物質と併用投与されてもよい。或いは、またはさらに、本発明の組み合わせは、哺乳類が患っている鬱または気分障害に関連または非関連の、哺乳類に存在する任意の他の徴候またはまたは病状の処置に有効な1個または複数の他の医薬物質と共に投与されてもよい。かかる医薬物質の例は、例えば、抗血管新生剤、抗腫瘍剤、抗糖尿病剤、抗感染剤、鎮痛剤、抗精神病剤、胃腸剤等またはそれらの組み合わせを含む。本発明の実施に有用な他の医薬物質は、例えば、抗鬱剤の効果を高めるために典型的に使用される補助療法を含む。かかる補助物質は、例えば、気分安定剤(例えば、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン等);ピンドロール、覚醒剤(例えば、メチルフェニダート、デキストロアンフェタミン等);またはチロイド賦活剤(例えば、T₃);抗精神病剤、抗不安剤(例えば、ベンゾジアゼピン)、および/または性機能障害を軽減する物質(例えば、抗不安効果も有するブスピロン;ドーパミン作動剤、例えば、アマンタジン、プラミペキソール、ブプロピン等)を含んでもよい。

【0125】

5-HT_{2C}モジュレーターとして、本発明の化合物は様々な障害の処置に有用である。かかる障害は、月経前症候群(PMS)、月経前不快気分障害(PMDD)、運動もしくは動作障害、例えば、パーキンソン病;慢性疲労症候群、拒食症、睡眠障害(例えば、睡眠時無呼吸)および無言症を含む。

【0126】

月経前不快気分障害またはPMDDは、PMSの重症型である。PMSと同様に、典型的に、PMDDは月経開始前の週に生じ、月経開始の数日後に消失する。PMDDは、毎月の重篤な気分変動、ならびに日常生活、特に、家族および友人との関係を妨げる身体症状により特徴付けられる。PMDD症状は、対処可能または通常の月経前症状とみなされるものをはるかに超える。

【0127】

PMDDは、短気、抑鬱気分、不安、睡眠障害、集中力欠如、怒りの爆発、乳房の圧痛および腫脹を含んでもよい症状の組み合わせである。診断基準は、抑鬱気分、不安、気分変動または短気の症状を重視している。該症状は、規則正しい月経期間を有するアメリカ人女性20人に1人まで影響を及ぼす。別の実施態様によれば、本発明は、PMDDに付随する1個または複数の徴候の処置方法を提供する。

【0128】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)は、PMDDに付随する徴候を処置するための現在の好ましい方法である。別の態様によれば、本発明は、SSRIと式Iの化合物を併用投与することによる、PMDDまたはPMDDに付随する1個もしくは複数の

徴候の処置方法を提供する。特定の実施態様において、SSRIはフルオキセチン、ベンラファキシン、パロキセチン、デュロキセチンまたはセルトラリンである。

【0129】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は様々な摂食障害の処置において有用である。特定の実施態様において、摂食障害は過食症、大食症または拒食症である。特定の実施態様において、本発明の化合物は、胃腸疾患、例えば、胃腸運動性または腸推進力の機能不良の処置において有用である。本発明の化合物は、体重減少または制御（例えば、カロリーもしくは食物摂取の減少および／または食欲抑制）に関連して有用でもある。特に、かかる方法は、肥満、ならびに尿崩症、II型糖尿病、心血管疾患、高血圧、脂質異常症、卒中、変形性関節症、睡眠時無呼吸、胆嚢障害、痛風、ある種の癌、ある種の不妊症および早期死亡を含む肥満の結果として生じる併存疾患の処置において有用である。

10

【0130】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、1個または複数の抗肥満剤と組み合わせて投与される。かかる抗肥満剤は当該分野において知られており、アポリポ蛋白質-B分泌／ミクロソームトリグリセリド転移蛋白質（アポ-B/MTP）阻害剤、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1（ $11(\beta\text{-HSD}1)$ 型）阻害剤、 PYY_{3-36} およびそのアナログ、MCR-4アゴニスト、コレシストキニン-A（CCK-A）アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用剤、R3アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン）、メラノサイトー刺激ホルモン受容体アナログ、カンナビノイド1受容体アンタゴニスト（例えば、リモナバント）、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、レプチン（OB蛋白質）、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤（例えば、テトラヒドロリプスタチン、すなわちオルリスタット）、食欲抑制剤（例えば、ボンベシンアゴニスト）、ニューロペプチド-Y受容体アンタゴニスト、甲状腺ホルモン様物質、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合蛋白質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、毛様体神経栄養因子（例えば、 $\text{Axokine}^{\text{TA}}$ ）、ヒトアグーチー関連蛋白質（AGRP）、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3受容体アンタゴニストまたは逆アゴニスト、およびニューロメディンU受容体アゴニストを含む。

20

30

【0131】

他の実施態様において、本発明の化合物は、オルリスタット、シブトラミン、プロモクリプチン、エフェドリン、レプチン、リモナバント、偽エフェドリン、 PYY_{3-36} またはそのアナログ、および2-オキソ-N-(5-フェニピラジニル)スピロ-[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドから選択される抗肥満剤と組み合わせて投与される。本発明の別の態様によれば、本発明の化合物は、運動および健康的な食事のごとき典型的な肥満療法と併せて、抗肥満剤と組み合わせて投与される。

【0132】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は、糖尿病および関連症状を処置するための1個または複数の物質と組み合わせて投与される。特定の実施態様において、本発明の化合物は、インスリンおよびインスリンアナログ（例えば、 LysPro インスリン）；GLP-1（7-37）（インスリノトロピン）およびGLP-1（7-36）- NH_2 ；スルホニル尿素およびそのアナログ：クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、 Glypizide （登録商標）、グリメピリド、レパグリニド、メグリチニド；ビグアニド：メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン；“2-アンタゴニストおよびイミダゾリン：ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサラン、エファロキサラン、フルパロキサラン；他のインスリン分泌促進剤：リノグリリド、A-4166；グリタゾン：シグリタゾン、 Actos （登録商標）（ピオグリタゾン）、エングリタゾン、トログリタゾン、ダルグリタゾン、 Avandia （

40

50

登録商標) (BRL 49653) ; 脂肪酸酸化阻害剤 : クロモキシル、エトモキシル ; グルコシダーゼ阻害剤 : アカルボース、ミグリトール、エミグリタート、ボグリボース、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945 ; 13-アゴニスト : BRL 35135、BRL 37344、RO16-8714、ICI D7114、CL316, 243 ; またはホスホジエステラーゼ阻害剤 : L-386, 398を含む、1個または複数のかかる物質と組み合わせて投与される。

【0133】

他の実施態様において、本発明の化合物は、1個または複数の脂質低下剤 : ペンフルオレックス : バナジウム酸塩およびバナジウム複合体 (例えば、Nagivan (登録商標)) およびペルオキシバナジウム複合体 ; アミリンアンタゴニスト ; グルカゴンアンタゴニスト ; グルコネオゲネシス阻害剤 ; ソマトスタチンアナログ ; 抗脂肪分解剤 : ニコチン酸、アシピモックス、WAG994、プラムリンチド (Symlin")、AC2993、ナテグリニド、アルドース還元酵素阻害剤 (例えば、ゾボルレスタット)、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤、ナトリウム-水素交換 I 型 (NNE-1) 阻害剤および / またはコレステロール生合成阻害剤またはコレステロール吸収阻害剤、特に、HMG-CoA還元酵素阻害剤またはHMG-CoAシンターゼ阻害剤またはHMG-CoA還元酵素またはシンターゼ遺伝子発現阻害剤、CETP阻害剤、胆汁酸抑制剤、フィブラート、ACAT阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤または抗酸化剤と組み合わせて投与される。他の実施態様において、本発明の化合物は、血漿コレステロールレベルを低下させる1個または複数の天然に存在する化合物と組み合わせて投与される。かかる天然に存在する化合物は、一般に、栄養補助食品と呼ばれ、例えば、ガーリック抽出物、ホーディアプラント抽出物およびナイアシンを含む。

【0134】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、哺乳類における望ましい膀胱制御の誘導、補助または維持のために有用である。特に、該方法は、膀胱不安定性または尿失禁を患っているか、またはその疑いのある哺乳類の処置に有用である。本発明の方法は、特発性膀胱不安定性、夜尿、夜間頻尿、排尿障害および尿失禁 (例えば、緊張性尿失禁、急迫性尿失禁および / または混合型尿失禁を含む) を含む膀胱-関連尿症状および膀胱不安定性の予防、処置または抑制を含む。前立腺肥大に続発する膀胱不安定性も本発明の化合物の投与により処置または予防可能であり、それは、他の健常人においてさえも、尿道の緊張を高め、かつ不要な尿漏れを減少する方法でもある。例えば、本発明の方法は、出産後の最初の1年間の女性に生じることの多い尿漏れを軽減するのに適用可能である。

【0135】

他の実施態様において、本発明の化合物は、尿閉または排尿筋・括約筋失調の処置に有用である。尿閉を患っている患者は、脊髄損傷を患っている患者または良性前立腺肥大を患っている男性を含む。

【0136】

本発明によれば、本発明の化合物は、望ましい場合にはいつでも、排尿の一時的な遅延を促進するのに有用である。かかる化合物は本発明に従って利用され、任意の適用状況において、膀胱を安定させてもよい。故に、本発明の方法は、レシビエントの排尿の切迫感および頻度を制御するために利用されてもよい。

【0137】

本発明の幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、切迫尿失禁 (膀胱不安定性、神経因性膀胱、排尿障害、過活動膀胱、排尿筋過活動、排尿筋過反射または無抑制膀胱としても知られている) または混合型尿失禁の処置、予防、抑制および / または改善のために、その必要のある哺乳類へ投与される。本発明の使用は、尿意逼迫が前立腺炎、前立腺肥大、間質性膀胱炎、尿路感染症または膣炎に関連している膀胱活性および不安定性のための使用を含むが、これらに限定されない。本発明の方法は、頻尿・尿意切迫症候群、および低頻度排尿症候群 (infrequent voiding syndrome) としても知られている尿回数減少症 (lazy bladder) の症状の阻害または補正

を補助するために用いられてもよい。

【0138】

本発明の化合物は、利尿剤、バソプレッシンアンタゴニスト、抗コリン剤、鎮静剤または催眠剤、麻酔剤、アルファアドレナリンアゴニスト、アルファアドレナリンアンタゴニストまたはカルシウムチャンネル遮断薬を含む他の医薬の投与に付随または起因する尿失禁、尿不安定性または尿意逼迫を処置、予防、抑制または阻害するために用いられてもよい。

【0139】

本発明の化合物は、成人および小児での使用を含む、かかる軽減が必要なヒトにおいて、膀胱制御の誘導または補助のため、または本明細書中記載の疾患を予防もしくは処置するために有用である。それらは、特に、イヌおよびネコの膀胱制御方法を含む、獣医用途のために利用されてもよい。所望により、本発明の方法は、ヒツジ、ウシ、ブタおよびウマ種のごとき家畜に用いられてもよい。

10

【0140】

本発明によれば、本発明の化合物は、膀胱活性を調節するために単独投与されてもよく、或いは、膀胱活性の調節に有用な1個または複数の他の医薬物質と組み合わせて（同時または連続的のいずれかで）投与されてもよい。或いは、またはさらに、本発明の化合物は、膀胱活性調節の必要のある個人が罹患している1個または複数の他の徴候、障害または疾患の処置または予防に有用である1個または複数の他の医薬物質と組み合わせて投与されてもよい。

20

【0141】

膀胱活性の調節、特に、尿失禁の処置、予防、抑制および／または改善に有用な他の医薬物質は、例えば、酢酸デスモプレシン（Aventis PharmaceuticalsからDDAVP（登録商標）鼻腔用スプレーおよびDDAVP（登録商標）錠剤として入手可能）ならびに酢酸デスモプレシン鼻腔管（Ferring Pharmaceuticals Inc.から入手可能）を含む。他の製品は、例えば、酒石酸トルテロジン（Pharmacia&UpjohnからDetroltm錠剤として入手可能）、塩化オキシブチニン（ALZA PharmaceuticalsからDitropan（登録商標）錠剤およびシロップおよびDitropan XL（登録商標）徐放性錠剤の形態で入手可能）、臭化プロパンタリン（Roxane Laboratories, Inc.から錠剤形態で入手可能）、ヒヨスチアミンおよび硫酸ヒヨスチアミン（各々、PolyMedica Pharmaceuticals (U.S.A.), Inc.からCystopaz（登録商標）錠剤およびCystopaz-M（登録商標）徐放性カプセル剤として入手可能）、臭化水素酸ヒヨスチアミン、フラボキサートHCl（ALZA PharmaceuticalsからUrispas（登録商標）100mg錠剤として入手可能）、イミプラミンHCl（Geneva Pharmaceuticals, Inc.から10mg、25mgおよび50mg錠剤として入手可能）、フェニルプロパノールアミン、ミドドリンHCl（Shire US Inc.から2.5mgおよび5mg Proamatine（登録商標）錠剤として入手可能）、フェノキシベンズアミンHCl（WellSpring Pharmaceuticals CorporationからDibenzyl line（登録商標）カプセル剤として入手可能）、およびプラゾシンHCl（Pfizer Inc.からMinipress（登録商標）カプセル剤として入手可能）を含む。これらの医薬の各々は、Monvale, NJ 07645-1742のMedical Economics Company, Inc.により刊行されたPhysicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001に記載されたものを含む、当該分野において知られている医薬上有効量および投与計画で投与されてもよい。該文献の関連部分は出典明示により本明細書の一部となる。

30

40

【0142】

膀胱活性を調節し得るさらなる他の医薬物質は、例えば、5HT_{2C}受容体の他の調節剤

50

を含む。例えば、米国特許出願 2004/0235856（既に出典明示によりその全てが本明細書の一部となる）は、本発明の実施に従って有用である様々な 5HT_{2C}受容体モジュレーターを記載している。さらなる 5HT_{2C}アゴニストは、Bishop et al., Expert Opin. Ther. Patent 13:1691-1705, 2003 に例示されている。その全開示内容は出典明示により本明細書の一部となる。

【0143】

膀胱活性を調節し得るさらなる他の医薬物質は、例えば、1個または複数の KCNQ カリウムチャネルのモジュレーターを含む。本発明の幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、KCNQ2/3 または KCNQ3/5 の 1 個または複数のアゴニストと併用投与される。かかる KCNQ モジュレーターは、例えば、米国特許第 5,384,330 号に記載された化合物および米国特許第 5,565,483 号に記載された化合物、ならびに米国特許出願番号 2002/0183395；および米国特許出願番号 2004/0029949 に記載された化合物を含む。これらの各特許および特許出願の全内容は出典明示により本明細書の一部となる。本発明の幾つかの実施態様において、本発明の化合物は レチガピンと共に投与される。

【0144】

本発明の幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、米国特許第 6,194,407 号 (Failli et al.)、米国特許第 6,090,803 号 (Failli et al.)、米国特許第 6,096,736 号 (Ogawa et al.)、および米国特許第 6,096,735 号 (Ogawa et al.) に記載されたものを含むがこれらに限定されない、バソプレッシンアゴニストとして作用する 1 個または複数の化合物と併用投与される。

【0145】

一般的に、多くの場合、本発明によれば、1 個または複数の本発明の化合物を 1 個または複数のアルファアドレナリン受容体アゴニストおよび/または 1 個または複数の他の交感神経様作用薬と併用投与することが所望され得る。

【0146】

本発明によれば、式 I の化合物は、例えば、娯楽物質（例えば、アルコール、タバコ [例えば、ニコチン]）、薬物（例えば、鎮痛剤 [例えば、Vicodin（登録商標）、Lortab（登録商標）、Lorcet（登録商標）、Percocet（登録商標）、Percodan（登録商標）、Tylox（登録商標）、ヒドロコドン、OxyContin（登録商標）、メタドン、トラマドール等]、精神安定剤、覚醒剤または鎮静剤）、および不正薬物（例えば、マリファナ、ヘロイン、コカイン、エクスタシー、LSD、PCP、メタンフェタミン等）を含む任意の様々な物質への依存、その離脱症状または症状を処置、予防または緩和するために用いられてもよい。

【0147】

本明細書中用いる「物質乱用」なる用語は、the Task Force on Nomenclature and Statistics of American Psychiatric Association により作成された the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. (1994)（「DSM-IV」）に示されている基準に従って定義されてもよい。物質乱用の特徴は、物質を繰り返し使用することに関連する再発性および有意な悪影響が認められる物質使用の不適応パターンである。DSM-IV に列挙されているように、物質乱用は、12 ヶ月以内に以下：（1）仕事、学校または家庭での主要な役割義務を果たすことができなくなる反復性の物質使用；（2）身体的危険性のある状況での反復性の物質使用；（3）反復性の物質-関連の法律問題；および（4）物質の作用により惹起または悪化される持続性または再発性の社会問題または個人間の問題があるにも関わらず物質使用を継続すること：の 1 個（または複数）が認められる、臨床上有意な機能障害または苦痛に至る不適応パターンとして定義される。加えて、DSM-IV は、物質乱用の症状が物質依存についての基準を満たさないことも要する。

【0148】

本明細書中用いる「物質依存」なる用語は、the Task Force on Nomenclature and Statistics of American Psychiatric Associationにより作成されたthe Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. (1994) (「DSM-IV」)に示されている基準を参照することにより定義されてもよい。DSM-IVに示されている物質依存の定義は、以下：(1) (a) 所望の効果を成し遂げるために実質的に増大量の物質が必要となること；または(b) 同量の物質を繰り返し使用することにより効果が実質的に減少すること；のいずれかにより定義される耐性；(2) (a) 特定の物質についての特徴的な離脱症候群；または(b) 離脱症状を緩和または回避するために同じまたは密接に関連した物質を摂取すること；のいずれかにより定義される離脱症状；(3) 意図されたものより多い用量またはより長い期間にわたって物質を摂取すること；(4) 物質使用を減らしたい、または抑えたいという持続的な願望があること、またはそう試みたが成功しなかったこと；(5) 物質の入手、物質の使用またはその効果からの回復のための活動に多大な時間を費やすこと；(6) 物質使用のために重要な社会的、職業的または娯乐的活動をあきらめるか、または減らすこと；および(7) 物質により惹起または悪化される可能性のある持続性または再発性の身体的または精神的問題があることを認識しているにもかかわらず、物質使用を継続すること：の群から選択される少なくとも3つが同じ12ヶ月の期間内の任意の時期に認められる、臨床上有意な機能障害または苦痛に至る物質使用のパターンである。物質依存は、耐性または離脱症状の証拠があるという、生理学的依存を伴ってもよく；或いは、耐性または離脱症状の証拠がないという、生理学的依存を伴わなくてもよい。DSM-IVに示された4つの状態は、寛解を含む。これらの型の寛解は、依存の基準に含まれる1個または複数の症状が引き続き存在しようとなかろうと、依存を中止してから経過した時間に基づく。

【0149】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、アルコール依存症（例えば、アルコール摂取の節制、欲求低下および再発予防のための処置を含む、アルコール乱用、中毒および／または依存）および／またはタバコ乱用（例えば、喫煙の欲求低下および再発予防のための処置を含む、喫煙中毒、中断および／または依存）の処置に有用である。

【0150】

本発明に従って物質乱用を評価する場合、例えば、the National Survey on Drug Use and Health (NSDUH)を参照してもよく、マリファナ、コカイン、ヘロイン、幻覚剤、吸入剤の不正薬物使用、ならびに処方型鎮痛剤、精神安定剤、覚醒剤および鎮静剤の非医療的使用という9つの異なるカテゴリーについての情報が得られる。これらのカテゴリーにおいて、ハシシはマリファナに含まれ、クラックはコカインの一形態と見なされる。幾つかの薬剤は、LSD、PCP、ペヨーテ、メスカリン、マッシュルームおよび「エクスタシー」(MDMA)を含む幻覚剤のカテゴリー下に分類される。吸入剤は、様々な物質、例えば、亜硝酸アミル、クリーニング液、ガソリン、ペンキおよび接着剤を含む。処方型薬剤（鎮痛剤、精神安定剤、覚醒剤および鎮静剤）の4つのカテゴリーは、処方箋および場合により「路上で」違法に入手可能である様々な薬剤を包含する。メタンフェタミンは、覚醒剤の一形態と見なされる。回答者は、彼らのために処方されたものではない薬剤か、または経験もしくはそれらが惹起する感覚ためだけに服用した薬剤の使用についてのみ報告が求められる。市販薬および処方薬の合法的使用は含まれない。NSDUHの報告は、4つの処方型薬剤群を合わせて、「任意の心理療法剤」と称されるカテゴリーに分類した。

【0151】

NSDUHは、ビール、ワイン、ウイスキー、ブランデーおよび混合酒のごときアルコール飲料のおおよその消費頻度についての質問を用いることにより、アルコール乱用を分類する。含まれる飲料の種類を例示した広範囲のリストを、質問を実施する前に回答者へ

与える。「1つの飲料」は、ビール1缶もしくは1本、ワイン1杯またはワインクーラー1個、お酒1ショット、またはアルコール入り混合飲料1杯として定義される。回答者が飲料を1口2口だけ飲んだ場合は消費とみなさない。この報告では、主に、アルコール使用の蔓延度についての評価を、以下のように男性および女性の両方ならびに全ての年代について、定めた3つのレベルで報告する：

一般的な使用—過去30日間において少なくとも1つの飲料（頻繁および過度の使用を含む）。

頻繁な使用—過去30日間において少なくとも1回、同時に5つ以上の飲料（過度の使用を含む）。

過度の使用—過去30日間において少なくとも5回、同時に5つ以上の飲料。

10

【0152】

NSDUHは、巻きタバコ、咬みタバコ、嗅ぎタバコ、葉巻およびパイプタバコを含む、タバコ製品の使用も特徴とする。分析目的のために、咬みタバコおよび嗅ぎタバコをまとめて「無煙タバコ」とする。巻きタバコの使用を「巻きタバコの一部または全て」の喫煙として定義する。現在の巻きタバコ喫煙者におけるニコチン依存症を決定するための質問もNSDUHに含まれる。ニコチン依存症は、ニコチン依存症候群スケール（NDS S）またはニコチン依存症のFagerstrom試験（FTND）に由来する基準に基づく。

【0153】

他の実施態様において、本発明の化合物は、ニコチン、アルコールおよび他の乱用物質への中毒を含む、薬剤中毒からの離脱症状の処置に有用である。多くの場合、個人は巻きタバコ、葉巻もしくはパイプタバコの喫煙、またはタバコの経口もしくは経鼻摂取、または咬みタバコを含むがこれらに限定されない任意の形態でのタバコの使用を中断した結果として、ニコチン離脱症状を患う。かかる経口もしくは経鼻的タバコは、嗅ぎタバコおよび咬みタバコを含むが、これらに限定されない。ニコチン使用の中止またはニコチン使用量の減少は、多くの場合、24時間以内に、不機嫌、抑鬱気分；フラフラ感；不眠；短気、欲求不満または怒り；不安；神経的な震え；集中力欠如；情動不安；心拍数低下；食欲増加または体重増加；およびタバコまたはニコチンの欲求：を含む徴候が続いて現れる。これらの徴候は、多くの場合、臨床上有意な苦痛または社会的、職業的もしくは他の重要な領域における機能障害を惹起する。

20

30

【0154】

典型的には、注入または経口、喫煙または経鼻摂取による自己投与によるオピオイド投与の中断または減少は、多くの場合、特徴的なオピオイド離脱症状の発現をもたらす。この離脱症状は、オピオイド使用後にナロキソンまたはナルトレキソンのごときオピオイドアンタゴニストを投与することによっても引き起こされ得る。オピオイド離脱症状は、一般的にオピオイドアゴニスト効果と逆の徴候により特徴付けられる。これらの離脱症状は、不安；情動不安；筋肉痛、多くの場合、背中および足において；オピオイド欲求；短気および疼痛に対する感受性増大；不機嫌な気分；嘔気嘔吐；流涙；鼻漏；乳頭拡張；立毛；発汗；下痢；あくび；発熱；および不眠を含む。依存がヘロインのごとき短時間作用型オピオイドについての場合、離脱症状は、通常、最終投与から6～24時間以内に生じ、一方で、メタドンのごとき長時間作用型オピオイドの場合、症状が現れるのに2～4日間かかってもよい。これらの症状は、多くの場合、臨床上有意な苦痛または社会的、職業的もしくは他の重要な領域における機能障害を惹起する。最も好ましくは、オピオイド離脱症状に起因する1個または複数の徴候が一般的病状に起因せず、別の内科的疾患により首尾よく説明されない場合、本発明は、該徴候を緩和するために用いられる。

40

【0155】

エタノール（エタノール含有飲料）使用の中断または減少は、エタノール離脱症状の開始をもたらす。エタノール離脱症状は、エタノール使用を中断または減少してから4～12時間以内にエタノールの血中濃度が急激に落ち込む場合に開始する徴候により特徴付けられる。これらのエタノール離脱症状は、エタノール欲求；自律神経系の活動亢進（例え

50

ば、発汗または100を超える脈拍数)；腕の震え；不眠；嘔気；嘔吐；一過性の視覚、触覚または聴覚性幻覚または錯覚；精神運動性激越；不安；およびけいれん大発作を含む。これらの徴候は、多くの場合、臨床上有意な苦痛または社会的、職業的もしくは他の重要な領域における機能障害を惹起する。最も好ましくは、本発明は、エタノール離脱症状に起因する1個または複数の徴候が一般的病状に起因せず、別の内科的疾患により首尾よく説明されない場合、本発明は、該徴候を緩和するために用いられる。

【0156】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は、物質乱用の処置に有用な1個または複数の物質と組み合わせて投与される。特定の実施態様において、本発明の化合物は、タバコ乱用を処置するために、1個または複数の物質と組み合わせて投与される。かかる物質は、ニコチン受容体部分的アゴニスト塩酸ブプロピン(Zyban(登録商標))およびニコチン補充療法を含む。

10

【0157】

さらなる別の実施態様によれば、本発明の化合物は、アルコール依存症を処置するための1個または複数の物質、例えば、オピオイドアンタゴニスト(例えば、ナルトレキソン、ReVia(登録商標))、ナルメフェン、ジスルフィラム(Antabuse(登録商標))、およびアカンプロセート(Campral(登録商標))と組み合わせて投与される。

【0158】

特定の実施態様において、化合物は、アルコール離脱症状を軽減するための1個または複数の物質、例えば、ベンゾジアゼピン、ベーター遮断薬、クロニジン、カルバマゼピン、プレガバリンおよびガバペンチン(Neurontin(登録商標))と組み合わせて投与される。本発明の他の実施態様において、本発明の化合物を利用する療方は、教育および/または行動改善プログラムと同時に、それに関連させて、および/またはその後実施されて、物質依存または乱用の継続的な節制を強化する。特に、本発明の方法は、リハビリテーションまたは他の処置プログラムにおいて観察されることの多い離脱症状の処置に有用であってもよい。故に、プログラムは、教育的および行動改善の目標に焦点を当て、さらにプログラム未完率を減じることにより、より効果的になり得る。

20

【0159】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、本発明の化合物の投与を含む、1個または複数の知的障害の処置に有用である。他の実施態様において、かかる知的障害は、認知症、例えば、老化による認知症、血管性認知症、軽度認知機能障害、加齢関連認知衰退、および軽度神経認知障害；アルツハイマー病、および記憶障害、小児および成人双方における注意欠陥障害(ADD、注意欠陥多動性障害またはADHDとしても知られている)を含む。特定の実施態様において、本発明は、小児患者におけるADDおよび/またはADHDの処置方法であって、該患者へ式Iの化合物またはその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

30

【0160】

他の実施態様において、本発明は、1個または複数の認知障害の処置方法を提供する。別の態様によれば、認知障害は学習障害である。かかる学習障害は当該分野において知られており、自閉症、失読症、アスペルガー症候群、自閉症に類似し、かつ社会的およびコミュニケーションスキルにおける重大な欠損に特徴付けられる神経生物学的障害；特殊学習障害、聞く、考える、話す、読む、書く、スペリングする、または数値計算を行う能力に不完全性を示し得る、話し言葉または書き言葉の理解または使用に関わる1個または複数の基本的な精神的過程における障害；書字障害、規定されたスペース内に文字または文章を書くことに困難性を惹起する障害；計算力障害、計算および数学的概念の理解という問題を個人に惹起する障害；行動不全、特定の状況において制御または協調された身体応答を行う個人の能力を阻害する、身体の運動系に関する問題；視力に何ら問題がないにも関わらず、視覚からの正確な情報を受信および/または処理することが困難な、視覚認知欠損；ならびに聴力に何ら問題がないにも関わらず、聴覚手段により正確な情報を受信

40

50

することが困難な、聴覚認識欠損；を含む。

【0161】

特定の実施態様において、本発明は、1個または複数の衝動性障害（例えば、境界性人格障害）、破壊的行動障害または衝動調節障害の処置方法を提供する。特定の実施態様において、本発明は、トゥレット症候群（TS）、反復性および無意識の身体運動（チック）および／または声色が制御できないことに特徴付けられる遺伝性神経障害の処置方法を提供する。

【0162】

別の態様によれば、本発明は、1個または複数の行動中毒および嗜癖障害の処置方法を提供する。行動中毒および嗜癖障害は、特定の活動中の脳化学物質（例えば、セロトニン、アドレナリン、エピネフリン等）の放出に由来する1つの感覚の中毒に起因する。かかる障害は当該分野において知られており、例えば、ギャンブル、セックス中毒、摂食障害、消費中毒、激怒／怒り、仕事中毒、運動中毒、危険負担中毒、および完璧主義などが挙げられる。

【0163】

特定の実施態様において、本発明の化合物は、1個または複数の認識改善剤と組み合わせて投与される。かかる物質は当該分野においてよく知られており、塩酸ドネペジル（A i r c e p t（登録商標））および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；ガラントミン、神経保護剤（例えば、メマンチン）；ADD／ADHD剤（例えば、メチルフェニダート（R i t a l i n（登録商標））、アトモキセチン（S t r a t t e r a（登録商標））、メチルフェニダート、徐放（C o n c e r t a（登録商標））およびアンフェタミン／デキストロアンフェタミン（A d d e r a l l（登録商標））を含む。

【0164】

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物の投与を含む、性機能障害の処置方法を提供する。特定の実施態様において、性機能障害は抑鬱障害に付随する。他の実施態様において、性機能障害は、セロトニン再取り込み阻害剤の投与による障害の処置に付随する。本発明の化合物は、男性および女性における性機能障害の処置に有用である。かかる障害は、男性勃起障害（MED）および女性性機能障害（FSD）、例えば、女性性的刺激障害（FSAD）を含む。

【0165】

他の実施態様において、本発明は、性的幻想および性的行為への欲求の欠損または欠如により特徴付けられる、HSD；性的行為が完了するまで性的興奮の十分な潤滑一隆起応答を獲得または維持することが永続的または反復的に不能であることにより特徴付けられる、FSAD；通常の性的興奮段階に続くオルガスムの永続的または反復的な遅延または欠如により特徴付けられる、FOD；性的疼痛障害、例えば、性交疼痛症および膣瘻；および／または性的欲求を全くまたはほとんど持たない女性、ならびに性的想像または性的幻想を全くまたはほとんど持たない女性により特徴付けられる、HSD；を含む、性機能障害に付随する1個または複数の障害の処置方法を提供する。

【0166】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は、男性性機能障害（例えば、男性勃起障害）を処置するための1個または複数の物質と組み合わせて投与される。かかる物質は当該分野において知られており、ドーパミン作動剤（例えば、D2、D3またはD4アゴニストおよびアポモルヒネ）；NPY（ニューロペプチドY）（好ましくは、NPY-1および／またはNPY-5阻害剤）；メラノコルチン受容体アゴニストまたはモジュレーターまたはメラノコルチンエンハンサー；NEP阻害剤；PDE阻害剤（好ましくは、cGMP PDE-5阻害剤）；ボンベシン受容体アンタゴニストまたはモジュレーター、および可溶性分泌エンドペプチダーゼ阻害剤（SEPi）を含む。特定の実施態様において、本発明の化合物は、アルプロスタジルまたはシルデナフィルのごとき男性性機能障害を処置する1個または複数の物質と組み合わせて投与される。

【0167】

さらなる別の実施態様によれば、本発明の化合物は、女性性機能障害を処置する1個または複数の物質と組み合わせて投与される。かかる物質は当該分野において知られており、エストロゲン受容体モジュレーター（例えば、エストロゲンアゴニストおよび／またはエストロゲンアンタゴニスト）；テストステロン補充剤、テストステロン（Tostrelle）、ジヒドロテストステロン、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、テストステロンインプラント；例えば、デヒドロアンドロステンジオン、エストロゲン、エストロゲン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）、エストロゲンおよびメチルテストステロンホルモン補充療法剤の組み合わせ；プレマリン、セネスチン、エストロフェミナル（Oestrofeminal）、エクイン（Equin）、エストレース、エストロフェム、エallest・ソロ（Ellest Solo）、エストリング、イーストラデルム（Eastraderm）TTS、イーストラデルムマトリックス、デルメストリル（Dermestril）、プレムフェーゼ（Premphase）、プレエンプロ（Preempro）、プレンパック（Prempak）、プレミーク（Premique）、エストラテスト、エストラテストHS、チボロン、ドーパミン作動剤；例えば、アポモルヒネまたは選択的D2、D3もしくはD2／D3アゴニスト、例えば、プラミベキソールおよびロピリノール、NPY（ニューロペプチドY）阻害剤；例えば、NPY（ニューロペプチドY）阻害剤、例えば、NPY1またはNPY5阻害剤、好ましくは、NPY1阻害剤、メラノコルチン受容体モジュレーターまたはメラノコルチンエンハンサー；例えば、メラノタンII、PT-14、PT-141、NEP（中性エンドペプチダーゼ）阻害剤；PDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤；例えば、シルデナフィルおよび／またはポンベシン受容体モジュレーターを含む。

10

20

【0168】

本発明によれば、本発明の化合物は、ヒトのごとき哺乳類が患う任意の多様な種類の疼痛の処置に有用である。例えば、本発明の化合物は、中枢系であろうと末梢系であろうと、急性疼痛（短期間）または慢性疼痛（定期的に再発するか、または持続的なもの）を処置するために用いられてもよい。

【0169】

本発明の方法に従って処置され得る、急性または慢性であり得る疼痛の例としては、炎症性痛覚、筋骨格系疼痛、骨疼痛、仙腰痛、首痛または上背痛、内臓痛、体性痛、神経因性疼痛、癌疼痛、損傷または手術により惹起される疼痛、例えば、火傷の疼痛、または頭痛、例えば、片頭痛もしくは緊張頭痛、またはこれらの疼痛の組み合わせが挙げられる。当業者であれば、これらの疼痛が互いに重複してもよいことを理解するであろう。例えば、炎症により惹起される疼痛は、実際、内臓または筋骨格のものであってもよい。

30

【0170】

本発明の一の実施態様において、1個または複数の本発明の化合物は、慢性疼痛、例えば、末梢もしくは中枢神経系の損傷もしくは病理学的変化に付随するような神経因性疼痛；癌疼痛；例えば、腹部、骨盤および／または会陰領域または膀胱に付随する内臓痛；例えば、下部背または上部背、脊柱、線維筋痛症、顎関節または筋膜疼痛症候群に付随する、筋骨格系疼痛；例えば、骨もしくは関節変性障害、例えば、変形性関節症、関節リウマチまたは脊髄狭窄に付随する、骨疼痛；片頭痛または緊張頭痛のごとき頭痛；または感染、例えば、HIV、鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症、または炎症、例えば、変形性関節症もしくは関節リウマチに付随する疼痛を処置するために、哺乳類に投与される。

40

【0171】

幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、本明細書中に記載の方法に従って、神経因性疼痛、内臓痛、筋骨格系疼痛、骨疼痛、頭痛、癌疼痛もしくは炎症性痛覚またはそれらの組み合わせである慢性疼痛を処置するために用いられる。炎症性痛覚は、様々な病状、例えば、変形性関節症、関節リウマチ、手術または損傷に付随し得る。神経因性疼痛は、例えば、糖尿病性ニューロパシー、末梢ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰部もしくは頸部神経根障害、線維筋痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性ジストロ

50

フィー、灼熱痛、視床症候群、神経根剥離、または末梢および／または中枢性感作を生じる損傷により惹起される神経損傷、例えば、幻肢疼痛、反射性交感神経性ジストロフィーもしくは開胸術後疼痛、癌、化学的損傷、毒素、栄養欠乏、またはウイルスもしくは細菌感染、例えば、带状疱疹もしくはH I V、またはそれらの組み合わせに付随してもよい。本発明の処置方法はさらに、神経因性疼痛が転移湿潤、有痛脂肪症、火傷、または視床状態に関連する中枢の疼痛状態に付随する状態である処置を含む。

【0172】

上記の神経因性疼痛は、幾つかの場合では、「有痛性細径線維ニューロパシー」、例えば、特発性細径線維有痛性感覚ニューロパシー、または「有痛性大径線維ニューロパシー」、例えば、脱髄性ニューロパシーもしくは軸索ニューロパシー、またはそれらの組み合わせとして分類されてもよい。かかるニューロパシーは、例えば、J. Mendell et al., N. Engl. J. Med. 2003, 348: 1243-1255に詳述されており、該文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

10

【0173】

別の実施態様において、本発明において有用な化合物は、神経因性疼痛状態の発達を完全または部分的に阻害するために投与されてもよい。例えば、本発明の化合物は、神経因性疼痛状態の発症危険性を有する哺乳類、例えば、带状疱疹が軽減した哺乳類、または癌の処置を受けている哺乳類へ投与されてもよい。

【0174】

一の実施態様において、本発明において有用な化合物は、外科的処置に付随する疼痛の発達を部分的または完全に阻害するために、外科的処置の前またはその間に投与されてもよい。

20

【0175】

上記したように、本発明の方法は、実際に、体性痛および／または内臓痛を処置するために用いられてもよい。例えば、本発明の方法に従って処置され得る体性痛は、手術、歯科処置の間に患う構造組織もしくは軟組織損傷、火傷または外傷性身体損傷に付随する疼痛を含む。本発明の方法に従って処置され得る内臓痛の例は、内臓疾患、例えば、潰瘍性大腸炎、過敏腸症候群、神経性膀胱、クローン病、リウマチ（関節痛）、腫瘍、胃炎、膵炎、器官の感染もしくは胆道障害またはそれらの組み合わせに付随する、または起因する疼痛の種類を含む。当業者であれば、本発明の方法に従って処置される疼痛は、痛覚過敏、異痛またはその両方の状態に関連してもよいことが理解されよう。さらに、本発明の方法に従って処置されるべき慢性疼痛は、末梢もしくは中枢性感作を伴ってもよく、または伴わなくてもよい。

30

【0176】

本発明は、女性特有の疼痛として参照されてもよい女性の症状に付随する急性および／または慢性疼痛を処置するための本発明の化合物の使用も提供する。かかる疼痛の種類は、月経、排卵、妊娠もしくは出産、流産、異所性妊娠、逆行性月経、卵胞嚢胞もしくは黄体嚢胞の破裂、骨盤内臓器の炎症、子宮筋腫、腺筋症、子宮内膜症、感染および炎症、骨盤内器官虚血、閉塞、腹腔内癒着、骨盤内臓器の解剖学的変形、卵巢膿瘍、骨盤支持体の欠損、腫瘍、非婦人科医学的原因に由来する骨盤うっ血または関連疼痛に付随する疼痛を含む、女性だけが、または女性が優先して遭遇するものを含む。

40

【0177】

特定の実施態様において、本発明の化合物は鎮痛剤と組み合わせて投与される。本発明の化合物と併用投与されてもよい鎮痛剤の例は、鎮痛剤、例えば、非麻薬性鎮痛剤もしくは麻薬性鎮痛剤；抗炎症剤、例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、ステロイドもしくは抗リウマチ剤；片頭痛調製物、例えば、ベータアドレナリン遮断剤、麦角誘導体またはイソメテプテン；三環系抗鬱剤、例えば、アミトリプチリン、デシプラミンまたはイミプラミン；抗てんかん剤、例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウムもしくはフェニトイン； α_2 アゴニスト；または選択的セロトニン再取り込み阻害剤／選択的ノルエピネフリン取り込み阻害剤、またはそれらの組み合わせ

50

せを含むが、これらに限定されない。

【0178】

当業者であれば、本明細書に記載の幾つかの物質は疼痛および炎症のごとき複数の症状を軽減するために作用し、一方で、他の物質は疼痛のごとき1つの徴候だけを軽減してもよいことを理解するであろう。複数の特性を有する物質の特定の例はアスピリンであり、ここで、高用量で投与された場合にはアスピリンは抗炎症性であるが、低用量では単なる鎮痛剤である。鎮痛剤は前記物質の任意の組み合わせを含んでもよく、例えば、鎮痛剤は、麻薬性鎮痛剤と組み合わせた非麻薬性鎮痛剤であってもよい。

【0179】

本発明の実施において有用な非麻薬性鎮痛剤は、例えば、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、イブプロフェン (Motrin (登録商標)、Advil (登録商標))、ケトプロフェン (Orudis (登録商標))、ナプロキセン (Naprosyn (登録商標))、アセトアミノフェン、インドメタシンまたはそれらの組み合わせを含む。本発明の化合物と併用されてもよい麻薬性鎮痛剤物質の例は、オピオイド鎮痛剤、例えば、フェンテニル、スフェンタニル、モルヒネ、ヒドロモルホン、コデイン、オキシコドン、ブプレノルフィンまたはそれらの医薬上許容される塩またはそれらの組み合わせを含む。本発明の化合物と併用されてもよい抗炎症剤の例は、アスピリン；イブプロフェン；ケトプロフェン；ナプロキセン；エトドラク (Lodine (登録商標))；COX-2 阻害剤、例えば、セレコキシブ (Celebrex (登録商標))、ロフェコキシブ (Vioxx (登録商標))、バルデコキシブ (Bextra (登録商標))、パレコキシブ、エトリコキシブ (MK 663)、デラコキシブ、2-(4-エトキシフェニル)-3-(4-メタンスルホニルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-b] ピリダジン、4-(2-オキソ-3-フェニル-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、ダルブフェロン、フロスリド、4-(4-シクロヘキシル-2-メチル-5-オキサゾリル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド)、メロキシカム、ニメスリド、1-メチルスルホニル-4-(1, 1-ジメチル-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-2, 4-ジエン-3-イル) ベンゼン、4-(1, 5-ジヒドロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(2)-ベンゾチオピラノ (4, 3-c) ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、4, 4-ジメチル-2-フェニル-3-(4-メチルスルホニル)フェニル)シクロブテノン、4-アミノ-N-(4-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル)-チアゾール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド、1-(7-tert-ブチル-2, 3-ジヒドロ-3, 3-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-4-シクロプロピルブタン-1-オンまたはそれらの生理学的に許容される塩、エステルもしくは溶媒和物；スリンダク (Clinoril (登録商標))；ジクロフェナク (Voltaren (登録商標))；ピロキシカム (Feldene (登録商標))；ジフルニサル (Dolobid (登録商標))、ナブメトン (Reliefen (登録商標))、オキサプロジン (Daypro (登録商標))、インドメタシン (Indocin (登録商標))；またはステロイド、例えば、Pediaped (登録商標) リン酸プレドニゾロンナトリウム経口溶液、注入用 Solu-Medrol (登録商標) コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、Prelone (登録商標) ブランドプレドニゾロンシロップを含むが、これらに限定されない。

【0180】

本発明に従って、関節リウマチに付随する疼痛のごとき疼痛を処置するために使用されてもよい抗炎症剤のさらなる例は、Roche Labsからの、EC-Naprosyn (登録商標) 遅延放出性錠剤、Naprosyn (登録商標)、Anaprox (登録商標) および Anaprox (登録商標) DS 錠剤および Naprosyn (登録商標) 懸濁液；セレコキシブ錠剤の Celebrex (登録商標) ブランド、ロフェコキシブの Vioxx (登録商標) ブランド、ベタメタゾンの Celestone (登録商標) ブランド、Cupramine (登録商標) ブランドベニシラミンカプセル剤、Depen (登録商標) ブランド滴定ベニシラミン錠剤、酢酸メチルプレドニゾロン注入用懸濁液の D

10

20

30

40

50

e p o - M e d r o l (登録商標) ブランド、A r a v a (登録商標) レフルノミド錠剤、サルファサラジン遅延放出性錠剤のA z u l f i d i n e E N - t a b s (登録商標) ブランド、F e l d e n e (登録商標) ブランドピロキシカムカプセル剤、C a t a f l a m (登録商標) ジクロフェナクカリウム錠剤、V o l t a r e n (登録商標) ジクロフェナクナトリウム遅延放出性錠剤、V o l t a r e n (登録商標) - X R ジクロフェナクナトリウム徐放性錠剤またはE n b r e l (登録商標) エタネレセプト (e t a n e r e c e p t) 製品の形態で市販されているナプロキセンを含む。

【0181】

炎症、特に、関節リウマチを処置するために使用されるさらなる他の物質の例は、免疫抑制剤、例えば、G e n g r a f (登録商標) ブランドシクロスポリンカプセル剤、N e o r a l (登録商標) ブランドシクロスポリンカプセル剤もしくは経口溶液またはI m u r a n (登録商標) ブランドアザチオプリン錠剤もしくはI V 注入；I n d o c i n (登録商標) ブランドインドメタシンカプセル剤、経口懸濁液もしくは坐剤；P l a q u e n i l (登録商標) ブランド硫酸ヒドロキシクロロキン；またはI V 注入用R e m i c a d e (登録商標) 組み換えインフリキシマブ；または金化合物、例えば、オーラノフィンもしくはM y o c h r i s y i n e (登録商標) 金チオリンゴ酸ナトリウム注入を含む。

【0182】

他の実施態様において、本発明の化合物は、例えば、外傷、卒中および脊髄損傷に付随する1個または複数の中枢神経系欠損、神経変性病または中毒性もしくは感染性C N S 疾患（例えば、脳炎もしくは髄膜炎）またはパーキンソン病の処置に有用である。故に、本発明の化合物は、問題になっている疾患もしくは外傷の下、もしくはその後に、中枢神経系活性のさらなる変性を改善もしくは阻害するために用いられ得る。動作および運動能力、制御、協調および強度における維持もしくは改善がこれらの改善に含まれる。

【0183】

5. 医薬上許容される組成物

他の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物またはその医薬上許容される塩、および1個もしくは複数の医薬上許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含有する組成物に関する。かかる組成物は、中枢神経系の疾患状態もしくは症状を処置もしくは制御するための医薬組成物を含む。特定の実施態様において、組成物は1個または複数の式Iの化合物の混合物を含む。

【0184】

特定の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物またはその医薬上許容される塩、および1個もしくは複数の医薬上許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤を含有する組成物に関する。かかる組成物は、許容可能な医薬手順、例えば、R e m i n g t o n s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 7 t h e d i t i o n , e d . A l f o n o s o R . G e n n a r o , M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y , E a s t o n , P A (1 9 8 5) に記載された手順に従って調製される。該文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。医薬上許容される担体は、処方中の他の成分に適合し、かつ生物学的に許容される担体である。

【0185】

式Iの化合物は、ニートまたは慣用的な医薬担体と組み合わせて、経口もしくは非経口投与され得る。適用可能な固体担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁化剤、フィラー、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化剤としても作用し得る1個または複数の物質を含み得る。散剤の場合、担体は、微粉化活性成分と混合された微粉化固体である。錠剤の場合、活性成分は、必要な圧縮特性を有する担体と適当な割合で混合され、所望の形状および大きさに圧縮される。好ましくは、散剤および錠剤は最高99%までの活性成分を含有する。適当な固体担体は、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂を含む。

【0186】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルの調製の際に用いられ得る。活性成分は、医薬上許容される液体担体、例えば、水、有機溶媒、その両方の混合物、または医薬上許容される油脂中に溶解または懸濁され得る。液体担体は、他の適当な医薬添加剤、例えば、溶解剤、乳化剤、バッファー、防腐剤、甘味料、香料、懸濁化剤、増粘剤、色素、粘性調節剤、安定剤または浸透圧調節剤を含み得る。経口および非経口投与用液体担体の適当な例としては、水（特に、上記添加剤、例えば、セルロース誘導体、好ましくは、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液を含む）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えば、グリコールを含む）およびそれらの誘導体、および油脂（例えば、分別ヤシ油およびラッカセイ油）が挙げられる。非経口投与の場合、担体は油性エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルでもあり得る。滅菌液体担体は、滅菌液体形態の非経口投与用組成物中で使用される。加圧型組成物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の医薬上許容される推進剤であり得る。

10

【0187】

滅菌溶液もしくは懸濁液である液体医薬組成物は、例えば、筋内、腹腔内もしくは皮下注入により投与され得る。滅菌溶液は静脈内投与もされ得る。経口投与用組成物は、液体もしくは固体形態のいずれかであり得る。

【0188】

式 I の化合物は、慣用的な坐剤の形態で直腸内もしくは腔内投与され得る。鼻腔内もしくは気管支内への吸入もしくは注入による投与の場合、式 I の化合物は、水性もしくは部分的水性溶液中で処方され得、次いで、エアロゾルの形態で利用され得る。式 I の化合物はまた、活性化合物および活性化合物に不活性な担体を含む、皮膚に毒性のない経皮パッチの使用により経皮投与され得、皮膚を介する血流への体内吸収のための剤送達を可能にする。担体は、任意の多数の形態、例えば、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲルおよび密封デバイスの形態をとり得る。クリームおよび軟膏は、水中油または油中水型のいずれかの粘性液体または半固体エマルジョンであり得る。活性成分を含む、石油もしくは親水性石油中に分散させた吸収性粉末から構成されるペーストも適当であり得る。様々な密封デバイスを用いて、活性成分を血流中へ放出可能であり、例えば、担体含有もしくは不含の活性成分含有リザーバー、または活性成分含有マトリックスを覆う半透膜が挙げられる。他の密封デバイスは文献で知られている。

20

30

【0189】

好ましくは、医薬組成物は単位投与形態、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒または坐剤形態である。かかる形態の場合、組成物は、適切な用量の活性成分を含む単位用量にさらに分割される；単位投与形態は、包装済み組成物、例えば、包装済み散剤、バイアル、アンプル、充填済みシリンジまたは液体含有サシエであり得る。単位投与形態は、例えば、カプセル剤もしくは錠剤そのものであり得、または包装済み形態の適切な数の任意のかかる組成物であり得る。

【0190】

患者に提供される式 I の化合物の用量は、投与されるもの、予防もしくは治療などの投与目的、患者の状態、投与様式等に依存して様々であり得る。治療的適用の場合、式 I の化合物は、症状およびその合併症の徴候を処置または少なくとも部分的に処置するのに十分な用量で、症状を患っている患者へ提供される。これを成し遂げるのに十分な用量が、本明細書中で既に記載した「治療上有効量」である。特定の場合の処置において用いるべき用量は、担当医師により主観的に決定される必要がある。関わる変数は、特定の症状ならびに患者の大きさ、年齢および応答パターンを含む。物質乱用の処置も、担当医師の指導の下、同じく主観的な薬剤投与方法に従う。一般的に、開始用量は 1 日あたり約 5 mg であり、1 日用量を 1 日あたり約 1000 mg まで徐々に増大させ、患者において所望される用量レベルを提供する。

40

【0191】

50

6. 他の剤との組み合わせ

式 I の化合物は、本発明に従って様々な障害を処置するために単独で投与されてもよく、または本明細書中に記載した 1 個または複数の他の医薬物質と併用投与されてもよい。本発明が 2 個以上の医薬物質の投与を含む場合、2 個以上の物質は各々同時（例えば、個別に同時に、または 1 つの医薬組成物中で一緒に）および／または連続して投与されてもよい。一般的に、式 I の化合物および他の医薬物質（複数も可）は、双方が哺乳類体内に特定期間にわたって存在するように投与され、障害を処置する。

【0192】

また、2 個以上の医薬物質は、同じ投与経路または異なる経路により送達されてもよい。望ましい投与経路は、選択する特定の物質（複数も可）に十分に依存してもよく、その多くは、当業者に知られている推奨された投与経路（複数も可）である。例えば、一般的に、オピオイドは経口、静脈内または筋内投与経路により投与される。同様に、当該分野において知られているように、組成物中の医薬物質の用量は投与経路により影響され得る。一般的に、医薬物質は、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. により発行された Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001 のごとき参考文献に開示されているような当業者に知られている薬務に従って、服用および投与されてもよい。

【0193】

鎮痛剤を含む医薬活性物質のより完全なリストは、Medical Economics Co., Inc. により発行された Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001 に見出され得る。これらの物質の各々は、本発明に記載の 1 個または複数の式 I の化合物と併せて投与されてもよい。これらの物質の大部分または全てについて、推奨される有効用量および計画が当該分野において知られている；多くは、上記で参照した Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. により発行された Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001 に見出され得る。

【0194】

特定の実施態様において、本発明は式 I の化合物のプロドラッグに関する。本明細書中用いる「プロドラッグ」なる用語は、代謝手段により（例えば、加水分解により）インビボで式 I の化合物に変換可能な化合物を意味する。様々な形態のプロドラッグが当該分野において知られており、例えば、Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); および Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975) において記載されている。各文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

【実施例】

【0195】

以下の実施例で示すように、特定の例示的な実施態様において、化合物は以下の一般的手順に従って調製される。一般的方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下的一般的方法は、上記したスキームおよび当業者に知られている他の方法に加えて、本明細書に記載した全ての化合物ならびにこれらの各化合物のサブクラスおよび化学種に適用され

得ることが理解されるであろう。

【0196】

以下の実施例は本発明の代表的な化合物の調製を説明する。

【0197】

中間体 1

トルエン-4-スルホン酸 8-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ- [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル:

室温で、トルエン-4-スルホン酸 8-ホルミル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (15.4 g, 44 mmol) の塩化メチレン (500 mL) 中溶液へ、m-C P B A (最大 77%, 17.2 g) を加えた。混合物を室温で一晩を攪拌した。次いで、混合物を塩化メチレンおよび飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去し、粗油状物を得た。室温で、粗油状物のメタノール (500 mL) 中溶液へ、塩基性酸化アルミニウム (50 g) を加えた。混合物を室温で一晩を攪拌した。次いで、混合物をセライトパッドから濾過し、真空下で濃縮した。塩化メチレンを用いるクロマトグラフィーにより、14.2 g (96%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0198】

中間体 2

トルエン-4-スルホン酸-8-(トリフルオロメタン (methane) スルホニルオキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾ- [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル:

0 °C で、トルエン-4-スルホン酸 8-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ- [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (14.2 g, 42 mmol) の塩化メチレン (500 mL) 中溶液へ、ジイソプロピルエチルアミン (13.0 g, 100 mmol) を加え、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (14.1 g, 50 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌した。反応を水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を 2 N の HCl、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで連続して洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させた。ヘキサン中 50% の塩化メチレンを用いるクロマトグラフィーにより、標記化合物 18.1 g (92%) を白色固体として得た。

【0199】

中間体 3

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-ヒドロキシ-2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ- [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル:

室温で、(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-ホルミル-2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (3.80 g, 10 mmol) の塩化メチレン中溶液へ、m-C P B A (最大 77%, 6.0 g) を加えた。混合物を室温で一晩を攪拌した。次いで、反応を 10% の亜硫酸ナトリウムおよび 10% の重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗油状物を得た。0 °C で、粗油状物のメタノール中溶液へ、水酸化ナトリウム (1.6 g, 40 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を濃塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、3.32 g (90%) の標記化合物を白色固体として得た：融点 81.4-82.6 °C

C₁₇H₁₈O₆S について元素分析

理論値：C, 58.27 H, 5.18

計測値：C, 58.42 H, 4.78

【0200】

中間体 4

(R)－トルエン－4－スルホン酸 2－メチル－8－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－2, 3－ジヒドロベンゾ－[1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル：

0℃で、(R)－トルエン－4－スルホン酸 8－ヒドロキシ－2－メチル－2, 3－ジヒドロベンゾ－[1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル (3.32 g, 9.5 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 中溶液へ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.91 mL, 11.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.71 mL, 14.0 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間、および室温 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で蒸発させた。ヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、標記化合物 (4.30 g, 94%) を無色油状物として得た。

10

C₁₈H₁₇F₃O₈S₂ について元素分析

理論値：C, 44.81 H, 3.55

計測値：C, 45.15 H, 3.43

【0201】中間体 5

(R)－トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－プロペニル－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル：

トルエン－4－スルホン酸 8－アリル－6－クロロ－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル (3.95 g, 10 mmol) の塩化メチレン (150 mL) 中溶液へ、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム (II) (0.52 g, 2 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩還流した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 5～20% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.4 g (61%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

20

【0202】中間体 6

(R)－トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－ヒドロキシ－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル：

0℃で、トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－プロペニル－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル (9.4 g, 23.8 mmol) の THF (180 mL) および水 (25 mL) 中溶液へ、四酸化オスミウム溶液 (水中 4%, 5.0 mL) および過ヨウ素酸ナトリウム (15.3 g, 71.4 mmol) を加えた。得られた混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶液を濃縮し、トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－ホルミル－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステルを得た。これをさらに塩化メチレン (200 mL) 中 m-C P B A (最大 77%, 20.0 g) で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム中の 1:1 の 10% の亜硫酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。室温で、粗油状物のメタノール中溶液へ、重炭酸ナトリウム (5.0 g, 59.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 10～40% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、5.9 g (3 工程について 67%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

40

【0203】中間体 7

(R)－トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－2, 3－ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン－2－イルメチルエステル：

0℃で、(R)－トルエン－4－スルホン酸 6－クロロ－8－ヒドロキシ－2, 3－ジ

50

ヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (5.9 g, 15.9 mmol) の塩化メチレン (150 mL) 中溶液へ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.5 mL, 20.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (5.5 mL, 31.8 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応を氷水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、7.6 g (95%) の標記化合物を白色固体として得た。

【0204】

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステルからビアリアル誘導体を生成する一般的手順：

10

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (1.0 当量) および置換ベンゼンボロン酸 (2 当量) の DME-水 (4/1) 中溶液へ、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.03 当量) および炭酸ナトリウム (2.5 当量) を加えた。出発材料が消失するまで、反応混合物を80℃で加熱した。混合物をセライトパッドから濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、生成物を油状物として得た。

【0205】

上記した一般的手順を用いて、中間体8~41は調製され得る。

20

【0206】

中間体8

トルエン-4-スルホン酸8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.235 g, 0.5 mmol) および2-クロロベンゼンボロン酸から出発して、142 mg (66%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0207】

中間体9

30

トルエン-4-スルホン酸8-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および2-フルオロベンゼンボロン酸から出発して、410 mg (99%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0208】

中間体10

トルエン-4-スルホン酸8-(2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

40

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および2-メチルベンゼンボロン酸から出発して、350 mg (85%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0209】

中間体11

トルエン-4-スルホン酸8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol)

50

および 2-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸から出発して、440 mg (94%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0210】

中間体 12

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2-メトキシベンゼンボロン酸から出発して、350 mg (82%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0211】

中間体 13

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2,3-ジクロロベンゼンボロン酸から出発して、350 mg (75%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0212】

中間体 14

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (235 mg, 0.5 mmol) および 2,4-ジクロロベンゼンボロン酸から出発して、180 mg (77%) の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0213】

中間体 15

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,5-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2,5-ジクロロベンゼンボロン酸から出発して、390 mg (83%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0214】

中間体 16

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2,3-ジメトキシベンゼンボロン酸から出発して、310 mg (68%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0215】

中間体 17

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシ-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2,3-ジメチルベンゼンボロン酸から出発して、370 mg (87%) の標記化合物を無色油状物として得た。

50

【0216】

中間体 18

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸から出発して、430 mg (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0217】

中間体 19

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸から出発して、230 mg (54%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0218】

中間体 20

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2, 3-ジフルオロベンゼンボロン酸から出発して、400 mg (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0219】

中間体 21

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2, 4-ジフルオロベンゼンボロン酸から出発して、400 mg (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0220】

中間体 22

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2, 5-ジフルオロベンゼンボロン酸から出発して、370 mg (85%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0221】

中間体 23

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (0.47 g, 1 mmol) および 2-メトキシ-5-クロロベンゼンボロン酸から出発して、460 mg (100%) の生成物を無色油状物として得た。

【0222】

中間体 24

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および フェニル ボロン 酸 (0.23 g, 1.9 mmol) から出発して、0.26 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 411.1 [M+H]⁺

【0223】

中間体 25

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および 2 - クロロベンゼン ボロン 酸 (0.29 g, 1.9 mmol) から出発して、0.27 g (97%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 462.1 [M+NH₄]⁺

【0224】

中間体 26

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および 3 - クロロベンゼン ボロン 酸 (0.29 g, 1.9 mmol) から出発して、0.27 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 445.1 [M+H]⁺

【0225】

中間体 27

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および 4 - クロロベンゼン ボロン 酸 (0.29 g, 1.9 mmol) から出発して、0.27 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 462.1 [M+NH₄]⁺.

【0226】

中間体 28

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および 2 - メトキシベンゼン ボロン 酸 (0.28 g, 1.9 mmol) から出発して、0.28 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 441.1 [M+H]⁺.

【0227】

中間体 29

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 - 2 - メチル - 8 - チオフェン - 3 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] - ジオキシ - 2 - イル - メチル アミン :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - メチル - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチル エステル (0.3 g, 0.62 mmol) および 3 - チオフェニル ボロン 酸 (0.24 g, 1.9 mmol)

10

20

30

40

50

o 1) から出発して、0.22 g (85%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS
ESI m/e 417.1 [M+H]⁺.

【0228】

中間体 30

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 - クロロ - 2 ,
3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 6 - クロロ - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オ
キシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル (0
.50 g, 1.0 mmol) および 2 - クロロベンゼン ボロン 酸 (0.39 g, 2.5 m
mol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.42 g, 91%)
を無色油状物として得た。

10

【0229】

中間体 31

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 6 - クロロ - 2
, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 6 - クロロ - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オ
キシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル (0
.50 g, 1.0 mmol) および 2 - フルオロベンゼン ボロン 酸 (0.35 g, 2.5
mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.23 g, 52%
) を無色油状物として得た。

20

【0230】

中間体 32

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - メチル - フェニル) - 6 - クロロ - 2 ,
3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 6 - クロロ - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オ
キシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル (0
.50 g, 1.0 mmol) および 2 - メチルベンゼン ボロン 酸 (0.34 g, 2.5 m
mol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.38 g, 85%
) を無色油状物として得た。

30

【0231】

中間体 33

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - メトキシ - フェニル) - 6 - クロロ - 2
, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 6 - クロロ - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オ
キシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル (0
.50 g, 1.0 mmol) および 2 - メトキシベンゼン ボロン 酸 (0.38 g, 2.5
mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.44 g, 96%
) を無色油状物として得た。

【0232】

中間体 34

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 -
クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 6 - クロロ - 8 - トリフルオロメタン スルホニル オ
キシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル - メチル エステル (0
.50 g, 1.0 mmol) および 2 - トリフルオロメチルベンゼン ボロン 酸 (0.47
g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.41
g, 82%) を無色油状物として得た。

40

【0233】

中間体 35

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 , 3 - ジメトキシ - フェニル) - 6 - クロ

50

ロー 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 2, 3-ジメトキシベンゼンボロン酸 (0.45 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.40 g, 82%) を無色油状物として得た。

【0234】

中間体 36

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 2, 4-ジクロロベンゼンボロン酸 (0.47 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.36 g, 72%) を無色油状物として得た。

【0235】

中間体 37

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 4-クロロ-2-メチルベンゼンボロン酸 (0.43 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.40 g, 83%) を無色油状物として得た。

【0236】

中間体 38

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジ-トリフルオロメチル-フェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 2, 4-ジ-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (0.64 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.42 g, 75%) を無色油状物として得た。

【0237】

中間体 39

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 2, 5-ジクロロベンゼンボロン酸 (0.47 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.39 g, 78%) を無色油状物として得た。

【0238】

中間体 40

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル :

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニン-2-イル-メチルエステル (0

10

20

30

40

50

． 50 g, 1.0 mmol) および 5-クロロ-2-メトキシベンゼンボロン酸 (0.47 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.39 g, 81%) を無色油状物として得た。

【0239】

中間体 41

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 6-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (0.50 g, 1.0 mmol) および 2,6-ジメチルベンゼンボロン酸 (0.38 g, 2.5 mmol) から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物 (0.27 g, 59%) を無色油状物として得た。

10

【0240】

アジド誘導体を生成する一般的手順:

トシラート (中間体 8~41) (1.0 当量) の DMF 中溶液へアジ化ナトリウム (5 当量) を加えた。反応混合物を 70~90 °C で一晩加熱した。反応を水でクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 10~20% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、生成物を油状物として得た。

20

【0241】

上記した一般的手順を用いて、中間体 42~75 は調製され得る。

【0242】

中間体 42

2-アジドメチル-8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (142 mg, 0.33 mmol) から出発して、0.1 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0243】

中間体 43

2-アジドメチル-8-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (205 mg, 0.5 mmol) から出発して、0.14 g (99%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0244】

中間体 44

2-アジドメチル-8-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (175 mg, 0.42 mmol) から出発して、0.11 g (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0245】

中間体 45

2-アジドメチル-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (220 mg, 0.47 mmol) から出発して、0.15 g (94%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0246】

50

中間体 4 6

2-アジドメチル-8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (175 mg, 0.41 mmol) から出発して、0.13 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0247】

中間体 4 7

2-アジドメチル-8-(2,3-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (175 mg, 0.38 mmol) から出発して、0.14 g の標記化合物を無色油状物として得た。

【0248】

中間体 4 8

2-アジドメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (180 mg, 0.39 mmol) から出発して、0.13 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0249】

中間体 4 9

2-アジドメチル-8-(2,5-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,5-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (185 mg, 0.4 mmol) から出発して、0.14 g の標記化合物を無色油状物として得た。

【0250】

中間体 5 0

2-アジドメチル-8-(2,3-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (155 mg, 0.34 mmol) から出発して、0.1 g (90%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0251】

中間体 5 1

2-アジドメチル-8-(2,3-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (185 mg, 0.43 mmol) から出発して、0.13 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0252】

中間体 5 2

2-アジドメチル-8-(2,5-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,5-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (215 mg, 0.5 mmol) から出発して、0.14 g (93%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0253】

中間体 5 3

2-アジドメチル-8-(2,6-ジメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,6-ジメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (230 mg, 0.54 mmol) から出発して、粗標記化合物を無色油状物として得た。

【0254】

中間体 54

2-アジドメチル-8-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (200 mg, 0.46 mmol) から出発して、0.15 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0255】

中間体 55

2-アジドメチル-8-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (200 mg, 0.46 mmol) から出発して、0.12 g (85%) の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0256】

中間体 56

2-アジドメチル-8-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (185 mg, 0.42 mmol) から出発して、0.12 g (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0257】

中間体 57

2-アジドメチル-8-(2-メトキシ-5-クロロ-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシ-5-クロロ-フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (265 mg, 0.57 mmol) から出発して、0.14 g (73%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0258】

中間体 58

(S)-2-アジドメチル-2-メチル-8-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-フェニル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (0.26 g, 0.63 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.20 g, 3.2 mmol) から出発して、0.17 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 281 M⁺

40

【0259】

中間体 59

(S)-2-アジドメチル-8-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ
[1,4] ジオキシシ:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ-[1,4] ジオキシシ-2-イルメチルエステル (0.27 g, 0.61 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.20 g, 3.0 mmol) から出発して、0.16 g (84%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e

50

315 M^+ .

【0260】

中間体60

(S)-2-アジドメチル-8-(3-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(3-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン-2-イルメチルエステル(0.27g, 0.61mmol)およびアジ化ナトリウム(0.20g, 3.0mmol)から出発して、所望の生成物を得、0.17g(89%)の標記化合物を無色油状物として得た。
MS EI m/e 315 M^+ .

10

【0261】

中間体61

(S)-2-アジドメチル-8-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン-2-イルメチルエステル(0.27g, 0.61mmol)およびアジ化ナトリウム(0.20g, 3.0mmol)から出発して、0.18g(94%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 315 M^+ .

20

【0262】

中間体62

(S)-2-アジドメチル-8-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン-2-イルメチルエステル(0.28g, 0.63mmol)およびアジ化ナトリウム(0.21g, 3.2mmol)から出発して、0.13g(66%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 311 M^+ .

【0263】

中間体63

(S)-2-アジドメチル-2-メチル-8-チオフエン-3-イル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-チオフエン-3-イル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン-2-イルメチルエステル(0.22g, 0.53mmol)およびアジ化ナトリウム(0.17g, 2.6mmol)から出発して、0.13g(86%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 287 M^+ .

30

【0264】

中間体64

(S)-2-アジドメチル-8-(2-クロロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(2-クロロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(420mg, 0.90mmol)から出発して、0.29g(96%)の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0265】

中間体65

(S)-2-アジドメチル-8-(2-フルオロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(2-フルオロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(350mg,

50

0.72 mmol) から出発して、0.23 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0266】

中間体 66

(S)-2-アジドメチル-8-(2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (380 mg, 0.85 mmol) から出発して、0.26 g (96%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0267】

中間体 67

(S)-2-アジドメチル-8-(2-メトキシフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (440 mg, 0.95 mmol) から出発して、0.28 g (88%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0268】

中間体 68

(S)-2-アジドメチル-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (410 mg, 0.82 mmol) から出発して、0.23 g (76%) の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0269】

中間体 69

(S)-2-アジドメチル-8-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (400 mg, 0.81 mmol) から出発して、0.28 g (95%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0270】

中間体 70

(S)-2-アジドメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(2,4-ジクロロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (360 mg, 0.72 mmol) から出発して、0.29 g (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0271】

中間体 71

(S)-2-アジドメチル-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

(R)-トルエン-4-スルホン酸 8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (400 mg, 0.83 mmol) から出発して、0.29 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

50

【0272】

中間体72

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (2, 4 - ジートリフルオロメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2, 4 - ジートリフルオロメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 2 - イルメチルエステル (420 mg, 0.74 mmol) から出発して、0.33 g (98%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0273】

中間体73

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (2, 5 - ジクロロ - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2, 5 - ジクロロ - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 2 - イルメチルエステル (390 mg, 0.78 mmol) から出発して、0.28 g (97%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0274】

中間体74

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 2 - イルメチルエステル (400 mg, 0.81 mmol) から出発して、0.29 g (98%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0275】

中間体75

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (2, 6 - ジメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン :

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2, 6 - ジメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 2 - イルメチルエステル (530 mg, 1.15 mmol) から出発して、0.38 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0276】

中間体76

2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ビフェニル :

90℃で、2, 6 - ジクロロプロモベンゼン (3.5 g, 15.7 mmol) および水酸化ナトリウム (3.14 g, 78.5 mmol) のDME - 水 (2:1) 中溶液へ、5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンボロン酸 (4.0 g, 23.5 mmol) を加え、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィ) パラジウム (0) (0.9 g, 0.78 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で一晩加熱し、室温に冷却した。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.62 g (87%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 270 M⁺.

【0277】

中間体77

3 - プロモ - 2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ビフェニル :

室温で、2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ビフェニル (5.73 g, 21 mmol) の酢酸 (100 mL) 中溶液へ、鉄粉 (触媒量) および臭素 (3.3 mL, 63 mmol) を徐々に加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。酢酸を真空下で除去した。残りを塩化メチレンおよび飽和亜硫酸ナトリウムで洗浄した。有機相を

10

20

30

40

50

合わせ、さらなる亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、6.28 g (85%)の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

【0278】

中間体78

2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-3-カルバルデヒド：

0℃で、3-ブロモ-2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル (5.5 g, 16 mmol) の無水テトラヒドロフラン中溶液へ、i-PrMgCl (ヘキサン中2.0 M, 12 mL, 24 mmol) を加えた。出発材料が存在しなくなるまで、得られた混合物を0℃で数時間攪拌した。次いで、-30℃で、1-ホルミルピペリジン (2.3 mL, 20.8 mmol) を導入した。反応混合物を-30℃～10℃で一晩攪拌した。反応を2 NのHClでクエンチし、塩化メチレンで抽出した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、標記化合物 (4.69 g, 99%) を無色油状物として得た。MS EI m/e 298 M⁺；

C₁₄H₉FO₂Cl₂について元素分析

理論値：C, 56.21 H, 3.03

計測値：C, 55.90 H, 3.03

【0279】

中間体79

2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-3-オール：

室温で、2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-3-カルバルデヒド (2.35 g, 7.8 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 中溶液へ、m-CrBA (最大77%, 4.2 g) を徐々に加えた。反応混合物を室温で一晩を攪拌した。白色固体を濾過で取り出した。0℃で、反応混合物を10%の亜硫酸ナトリウムおよび10%の重炭酸ナトリウムでクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。0℃で、粗物質のメタノール中溶液へ、水酸化ナトリウム (1.25 g, 31.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、氷-水に注いだ。混合物を濃塩酸で中和し、混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.38 g (79%) の標記化合物を白色固体として得た；融点 65-67℃。MS EI S I m/e 285.0 [M-H]⁻

C₁₃H₉FO₂Cl₂について元素分析

理論値：C, 54.38 H, 3.16

計測値：C, 54.15 H, 3.03

【0280】

中間体80

(R)-2-(2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-3-イルオキシメチル)-オキシラン：

0℃で、水素化ナトリウム (60%, 0.62 g, 15.4 mmol) のDMF中懸濁液へ、2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシ-ビフェニル-3-オール (2.95 g, 10.2 mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、(R)-(-)-グリジシルトシラート (4.7 g, 20.4 mmol) のDMF中溶液を室温に加えた。得られた混合物を100℃で一晩加熱し、氷-水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中20%酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.73 g (77%) の標記化合物を無色油状物として得た。[α]_D²⁰ = -13.2° (c 1% 溶液, MeOH)；HRMS ESI m/e 360.0573 (M+N

H₄)⁺

【0281】

中間体 8 1

(S) - 3 - (3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - ビフェニル - 2 - オール (81 - 1); (S) - 酢酸 1 - ブロモメチル - 2 - (2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルオキシ) - エチルエステル (81 - 2);

(R) - 2 - (2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (0.42 g 1.2 mmol) の酢酸 (15 mL) 中 33% の HBr 中溶液を 65℃ で 1 時間加熱した。混合物を氷 - 水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 20 ~ 60% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.3 g (60%) の標記化合物 (54 - 1)、HRMS ESI m/e 425.9678 [M + NH₄]⁺; および 0.22 g (39%) の生成物 (54 - 2)、HRMS ESI m/e 467.9789 [M + NH₄]⁺ を無色油状物として得た。

10

【0282】

中間体 8 2

(S) - [8 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル] - メタノール:

0℃ で、(S) - 3 - (3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - ビフェニル - 2 - オール (0.3 g) および (S) - 酢酸 1 - ブロモメチル - 2 - (2', 6' - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルオキシ) - エチルエステル (0.22 g) のメタノール中 (30 mL) 溶液混合物へ、2.5 N の NaOH (10 mL) を加えた。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 20 ~ 60% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.36 g の標記化合物を無色油状物として得た。HRMS EI m/e 328.0056 M⁺; [α] = +31.6° (c メタノール中 1% 溶液)

20

【0283】

中間体 8 3

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチルエステル:

室温で、(S) - [8 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル] - メタノール (1.38 g, 4.2 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 中溶液へ、塩化 p - トルエンスルホン (1.2 g, 6.3 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (2.2 mL, 12.6 mmol) および DMA P (触媒量) を加えた。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで、反応を氷 - 水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 10 ~ 40% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.78 g (88%) の標記化合物を濃厚な無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 500.0505 [M + NH₄]⁺; [α] = +33.26° (0.7 mL メタノール中 c 6.4 mg)

40

【0284】

中間体 8 4

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチルエステル:

室温で、(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イル - メチルエステル (0.40 g, 0.83 mmol) の DMF 中溶液へ、アジ化ナトリウム (0.27 g, 4.1 mmol) を加えた。得られた混合物を 90℃ で一晩加熱した。反応混合物を水に

50

注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を除去した。ヘキサン中0～30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.26 g (89%)の標記化合物を無色油状物として得た。HRMS EIm/e 353.0125 M⁺; [α] = +39.4° (c メタノール中1%溶液)

【0285】

中間体85

2', 6'-ジクロロ-2-メトキシ-ビフェニル:

90℃で、臭化2, 6-ジクロロベンゼン (22.9 g, 87 mmol) および水酸化ナトリウム (10.1 g, 0.22 mol) のDME-水 (2:1) 中溶液へ、2-メトキシベンゼンボロン酸 (20 g, 0.13 mol) を加え、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィ) -パラジウム (0) (5.8 g, 4.3 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で一晩加熱し、室温に冷却した。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、23.57 g (93%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS EIm/e 252 M⁺

10

【0286】

中間体86

2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル:

82℃で、2-クロロプロモベンゼン (15.5 g, 80.6 mmol) および炭酸ナトリウム (9.0 g, 84.9 mmol) のDME-水 (5:1) 中溶液へ、2-クロロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (5.0 g, 26.8 mmol) を加え、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィ) -パラジウム (0) (1.5 g, 1.4 mmol) を加えた。反応混合物を82℃で一晩加熱し、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、5.0 g (73%)の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0287】

中間体87

6-クロロ-2-メトキシ-2'-メチル-ビフェニル:

この中間体は2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (中間体86) について記載したものと同一手順により調製した。2-クロロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (5.0 g, 26.9 mmol) および2-メチルプロモベンゼン (13.8 g, 80.6 mmol) から出発して、3.85 g (62%)の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0288】

中間体88

6-クロロ-2-メトキシ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル:

この中間体は2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (中間体86) について記載したものと同一手順により調製した。2-クロロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (5.0 g, 26.9 mmol) および2-トリフルオロメチルプロモベンゼン (12.0 g, 53.8 mmol) から出発して、1.6 g (21%)の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0289】

中間体89

2'-クロロ-2-フルオロ-6-メトキシ-ビフェニル:

この中間体は2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (中間体86) について記載したものと同一手順により調製した。2-フルオロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (10.0 g, 58.8 mmol) および2-クロロプロモベンゼン (14.8 g, 77.6 mmol) から出発して、17.0 gの標記化合物を無色油状物として得た。

【0290】

中間体90

50

6-フルオロ-2-メトキシ-2'-メチル-ビフェニル:

この中間体は2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (中間体86) について記載したものと同一手順により調製した。2-フルオロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (5.0 g, 29.4 mmol) および2-メチルプロモベンゼン (10.1 g, 58.8 mmol) から出発して、2.35 g (37%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0291】

中間体912, 4-ジクロロ-6'-フルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル:

この中間体は2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (中間体86) について記載したものと同一手順により調製した。2-フルオロ-6-メトキシベンゼンボロン酸 (5.0 g, 29.4 mmol) および2, 4-ジクロロプロモベンゼン (13.8 g, 61.2 mmol) から出発して、3.3 g (42%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0292】

中間体922', 6'-ジクロロ-ビフェニル-2-オール:

-78℃で、2', 6'-ジクロロ-2-メトキシビフェニル (23.57 g, 93 mmol) の塩化メチレン中溶液へ、三臭化ホウ素 (13.2 mL, 0.14 mol) を加えた。得られた混合物を-78℃~室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷-NH₄OHに注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水物で乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、21.65 g (97%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 236.99 [M-H]⁺

【0293】

中間体932', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール:

2, 2'-ジクロロ-6-メトキシ-ビフェニル (5.0 g, 20.9 mmol) を酢酸中の臭化水素中 (60 mL, 33%) で65℃で一晩加熱した。得られた混合物を室温に冷却した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、4.2 g (84%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0294】

中間体942'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-2-オール:

この中間体は2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体93) について記載したものと同一手順により調製した。2'-クロロ-2-フルオロ-6-メトキシ-ビフェニル (17.0 g) から出発して、7.5 g (2工程について57%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0295】

中間体956-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-2-オール:

この中間体は2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体93) について記載したものと同一手順により調製した。6-クロロ-2-メトキシ-2'-メチル-ビフェニル (15.0 g) から出発して、10.9 g (77%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0296】

中間体966-クロロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-オール:

この中間体は 2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体 93) について記載したものと同一手順により調製した。6-クロロ-2-メトキシ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル (1.6 g) から出発して、1.3 g (92%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0297】

中間体 97

6-フルオロ-2'-メチル-ビフェニル-2-オール:

この中間体は 2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体 93) について記載したものと同一手順により調製した。6-フルオロ-2-メトキシ-2'-メチル-ビフェニル (6.2 g, 28.7 mmol) から出発して、6.0 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0298】

中間体 98

2', 4'-ジクロロ-6-フルオロ-ビフェニル-2-オール:

この中間体は 2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体 93) について記載したものと同一手順により調製した。2, 4-ジクロロ-6'-フルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル (5.0 g, 18.4 mmol) から出発して、4.2 g (89%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0299】

中間体 99

2-アリルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル:

室温で、2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (21.65 g, 90 mmol) の DMF 中溶液へ、臭化アリル (11.75 mL, 0.135 mol) および炭酸カリウム (31.23 g, 0.225 mol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0~30% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、24.8 g (98%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。MS EI m/e 278 M⁺

20

【0300】

中間体 100

6-アリルオキシ-2, 2'-ジクロロ-ビフェニル:

室温で、2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (10.0 g, 41.8 mmol) の DMF 中溶液へ、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 2.5 g, 62.7 mmol) および臭化アリル (5.4 mL, 62.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0~30% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、11.6 g (100%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

30

【0301】

中間体 101

6-アリルオキシ-2'-クロロ-2-フルオロ-ビフェニル:

この中間体は 6-アリルオキシ-2, 2'-ジクロロ-ビフェニル (中間体 100) について記載したものと同一手順により調製した。2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-2-オール (7.5 g, 33.7 mmol) から出発して、9.0 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0302】

中間体 102

3-アリル-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-2-オール:

2-アリルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル (24.8 g, 88.7 mmol) のデカヒドロナフタレン (100 mL) 中溶液を 24 時間還流した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0~20% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、23 g (93%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。MS ESI m/e 278.

50

9 $[M+H]^+$

【0303】

中間体103

3-アリル-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール:

6-アリルオキシ-2, 2'-ジクロロ-ビフェニル (11.6 g, 41.8 mmol) のメシチレン (100 mL) 中溶液を24時間還流した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、9.0 g (77%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

【0304】

中間体104

3-アリル-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-2-オール:

この中間体は3-アリル-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (中間体103) について記載したものと同一手順により調製した。6-アリルオキシ-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル (9.0 g, 33.7 mmol) から出発して、7.0 g (81%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0305】

中間体105

3-アリル-2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル:

0℃で、水素化ナトリウム (60%, 2.5 g, 61.5 mmol) のDMF中懸濁液へ、3-アリル-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (11.47 g, 41 mmol) のDMF中溶液を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、室温で、臭化ベンジル (7.33 mL, 61.5 mmol) を導入した。得られた混合物を60℃で一晩攪拌し、氷水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、15.08 g (99%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。MS ESI m/e 386.1 $[M+NH_4]^+$

【0306】

中間体106

2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-3-プロペニル-ビフェニル:

3-アリル-2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル (15.08 g, 41 mmol) およびビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (II) (0.53 g, 2.1 mmol) の塩化メチレン中溶液を24時間還流した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、14.63 g (97%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 369.1 $[M+H]^+$

【0307】

中間体107

2', 6-ジクロロ-3-プロペニル-ビフェニル-2-オール:

3-アリル-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-2-オール (6.2 g, 22.2 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 中溶液へ、ジクロロビス (アセトニトリル) -パラジウム (II) (0.86 g, 3.3 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩還流した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、3.0 g (48%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

【0308】

中間体108

2'-クロロ-6-フルオロ-3-プロペニル-ビフェニル-2-オール:

この中間体は2', 6-ジクロロ-3-プロペニル-ビフェニル-2-オール (中間体107) について記載したものと同一手順により調製した。3-アリル-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-2-オール (3.8 g, 14.5 mmol) から出発して、1.5 g (39%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0309】

中間体1092-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド:

0℃で、2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-3-プロペニル-ビフェニル (5.0 g, 13.5 mmol) メタノール (50 mL) および水 (7.5 mL) 中溶液へ、四酸化オスミウム溶液 (水中4%, 1.7 mL) および過ヨウ素酸ナトリウム (8.7 g, 40.5 mmol) を加えた。得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。ヘキサン中0~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、3.71 g (77%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 357.0 [M+H]⁺

10

【0310】

中間体1102-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド:

0℃で、2', 6'-ジクロロ-3-プロペニル-ビフェニル-2-オール (3.0 g, 10.7 mmol) のTHF (80 mL) および水 (10 mL) 中溶液へ、四酸化オスミウム溶液 (水中4%, 2.5 mL) および過ヨウ素酸ナトリウム (7.2 g, 33.6 mmol) を加えた。得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶液を濃縮し、2', 6'-ジクロロ-2-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルバルデヒドを得た。これをさらに室温で一晩、DMF中の水素化ナトリウム (0.54 g, 13.5 mmol) および臭化ベンジル (1.5 mL, 13.5 mmol) で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~25%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.0 g (2工程について52%) の標記化合物を淡黄色油状物として得、これはオフホワイト色固体に硬化した。

20

【0311】

中間体1112-ベンジルオキシ-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド (中間体110) について記載したものと同一手順により調製した。2'-クロロ-6-フルオロ-3-プロペニル-ビフェニル-2-オール (4.0 g, 15.2 mmol) から出発して、2.5 g (2工程について48%) の標記化合物を得た。

30

【0312】

中間体1126-クロロ-2-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド:

6-クロロ-2'-メチルビフェニル-2-オール (2.18 g, 10.0 mmol) のクロロホルム (10 mL) および水 (0.36 mL) 中溶液へ、水酸化ナトリウム (2.0 g, 50.0 mmol) を加えた。反応混合物を55℃で4時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、1NのHClで中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~25%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.65 g (26%) の標記化合物を得た。

40

【0313】

中間体1136-クロロ-2-ヒドロキシ-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルバルデヒド:

6-クロロ-2'-トリフルオロメチルビフェニル-2-オール (1.4 g, 5.13 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液へ、マグネシウムメトキシド (メタノール中6-10%, 6.0 mL, 約6 mmol) を加え、混合物を85℃で加熱し、溶媒を蒸留除去した。トルエン (10 mL) を加え、低沸点副生成物を蒸留除去しながら、得られた混

50

合物を 85℃で 2 時間加熱し、続いて、パラホルムアルデヒド (0.48 g, 15.4 mmol) を加えた。揮発性物質を同時に除去しながら、減圧下で 1.5 時間、得られた混合物を加熱した。混合物を室温に冷却し、若干酸性になるまで、慎重に、10% 硫酸で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0~25% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.72 g (47%) の標記化合物を得た。MS ES m/z 299.0 [M-H]⁻.

【0314】

中間体 114

6-フルオロ-2-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド：

この中間体は 6-クロロ-2-ヒドロキシ-2'- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルバルデヒド (中間体 113) について記載したものと同一手順により調製した。6-フルオロ-2'-メチルビフェニル-2-オール (2.0 g, 10.0 mmol) から出発して、1.21 g (53%) の標記化合物を得た。MS ES m/z 231.1 [M+H]⁺ m/z 229.1 [M-H]⁻.

10

【0315】

中間体 115

2', 4'-ジクロロ-6-フルオロ-2-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド：

この中間体は 6-クロロ-2-ヒドロキシ-2'- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルバルデヒド (中間体 113) について記載したものと同一手順により調製した。2', 4'-ジクロロ-6-フルオロビフェニル-2-オール (2.0 g, 7.78 mmol) から出発して、1.35 g (61%) の標記化合物を得た。

20

【0316】

中間体 116

2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド：

6-クロロ-2-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (1.54 g, 6.24 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液へ、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 0.37 g, 9.36 mmol) を加え、続いて、臭化ベンジル (0.96 mL, 8.15 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0~25% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.0 g (95%) の標記化合物を得た。

30

【0317】

中間体 117

2-(ベンジルオキシ)-6-フルオロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド：

この中間体は 2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (中間体 117) について記載したものと同一手順により調製した。6-フルオロ-2-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (1.2 g, 5.21 mmol) から出発して、60.88 g (53%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0318】

中間体 118

2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルバルデヒド：

この中間体は 2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (中間体 116) について記載したものと同一手順により調製した。6-クロロ-2-ヒドロキシ-2'- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルバルデヒド (0.73 g, 2.42 mmol) から出発して、0.7 g (74%) の標記化合物を白色固体として得た。

50

【0319】

中間体119

2-(ベンジルオキシ)-2',4'-ジクロロ-6-フルオロビフェニル-3-カルバルデヒド:

この中間体は2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド(中間体116)について記載したものと同一手順により調製した。2',4'-ジクロロ-6-フルオロ-2-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド(1.35g, 4.73mmol)から出発して、1.4g(79%)の標記化合物を得た。

【0320】

中間体120

2-ベンジルオキシ-2',6'-ジクロロ-ビフェニル-3-オール:

2-ベンジルオキシ-2',6'-ジクロロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド(3.71g, 10mmol)の溶液へ、塩化メチレン(100mL)中のm-CPBA(最大77%, 5.8g)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、10%の亜硫酸ナトリウムおよび10%の重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。室温で、粗油状物のメタノール中溶液へ、水酸化ナトリウム(1.66g, 40mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、濃塩酸で中和した。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.70g(75%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 343.0 [M-H]⁻

【0321】

中間体121

2-ベンジルオキシ-2',6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール:

2-ベンジルオキシ-2',6-ジクロロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド(2.0g, 5.6mmol)の溶液へ、塩化メチレン(100mL)中のm-CPBA(最大77%, 3.5g)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、1:1の飽和重炭酸ナトリウム中10%の亜硫酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。室温で、粗油状物のメタノール中溶液へ、重炭酸ナトリウム(1.0g, 12mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.67g(86%)の標記化合物を無色油状物として得た。

【0322】

中間体122

2-ベンジルオキシ-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-3-オール:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2',6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(中間体121)について記載したものと同一手順により調製した。2-ベンジルオキシ-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-3-カルバルデヒド(2.5g, 7.3mmol)から出発して、1.4g(58%)の生成物を無色油状物として得た。

【0323】

中間体123

2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-オール:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2',6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(中間体121)について記載したものと同一手順により調製した。2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド(2.0g, 5.94mmol)から出発して、1.2g(62%)の標記化合物を無色油状物として得た。

【0324】

中間体124

2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-オール:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(中間体121)について記載したものと同一手順により調製した。2-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルバルデヒド(0.7g, 1.79mmol)から出発して、0.7g(100%)の標記化合物を得た。

【0325】

中間体125

2-ベンジルオキシ-6-フルオロ-2'-メチル-ビフェニル-3-オール:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(中間体121)について記載したものと同一手順により調製した。2-ベンジルオキシ-6-フルオロ-2'-メチル-ビフェニル-3-カルバルデヒド(0.88g, 2.75mmol)から出発して、0.6g(71%)の標記化合物を白色固体として得た。MS ESI m/z 307.1 [M-H]⁻.

10

【0326】

中間体126

2-(ベンジルオキシ)-2', 4'-ジクロロ-6-フルオロビフェニル-3-オール:

この中間体は2-ベンジルオキシ-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(中間体121)について記載したものと同一手順により調製した。2-(ベンジルオキシ)-2', 4'-ジクロロ-6-フルオロビフェニル-3-カルバルデヒド(1.4g, 3.73mmol)から出発して、1.35g(99%)の標記化合物を得た。

20

【0327】

中間体127

(R)-2-(2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-3-イルオキシメチル)-オキシラン:

0℃で、水素化ナトリウム(60%, 0.47g, 11.7mmol)のDMF中懸濁液へ、2-ベンジルオキシ-2', 6'-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(2.70g, 7.8mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、室温で、(R)-(-)-トシル酸グリシジル(3.57g, 15.6mmol)のDMF中溶液を導入した。得られた混合物を100℃で一晩加熱し、氷水へ注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中20%酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2.2g(86%)の標記化合物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 418.0965 [M+NH₄]⁺

30

【0328】

中間体128

(R)-2-(2-ベンジルオキシ-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-3-イルオキシメチル)-オキシラン:

0℃で、水素化ナトリウム(60%, 0.23g, 5.8mmol)のDMF(50mL)中懸濁液へ、2-ベンジルオキシ-2', 6-ジクロロ-ビフェニル-3-オール(1.67g, 4.84mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、(R)-(-)-トシル酸グリシジル(1.32g, 5.8mmol)のDMF中溶液を室温で導入した。得られた混合物を80℃で一晩加熱し、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.4g(72%)の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0329】

中間体129

(R)-2-(2-ベンジルオキシ-2'-クロロ-6-フルオロ-ビフェニル-3-

50

イルオキシメチル) - オキシラン :

この中間体は (R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2', 6 - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (中間体 128) について記載したものと同一手順により調製した。2 - ベンジルオキシ - 2' - クロロ - 6 - フルオロ - ビフェニル - 3 - オール (1.4 g, 4.26 mmol) から出発して、出発材料を回収すると共に、0.44 g の標記化合物を無色油状物として得た。

【0330】

中間体 130

(2R) - 2 - [(2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル] オキシラン :

10

この中間体は (2R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2', 6 - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (中間体 128) について記載したものと同一手順により調製した。2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - オール (1.2 g, 3.69 mmol) から出発して、1.19 g (89%) の標記化合物を得た。

【0331】

中間体 131

(2R) - 2 - [(2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル] オキシラン :

20

この中間体は (2R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2', 6 - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (中間体 128) について記載したものと同一手順により調製した。2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - オール (0.7 g, 1.85 mmol) から出発して、0.6 g (75%) の標記化合物を得た。

【0332】

中間体 132

(2R) - 2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル] オキシラン :

30

この中間体は (2R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2', 6 - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (中間体 128) について記載したものと同一手順により調製した。2 - (ベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - オール (0.6 g, 1.94 mmol) から出発して、0.32 g (45%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0333】

中間体 133

(2R) - 2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2', 4' - ジクロロ - 6 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル] オキシラン :

40

この中間体は (2R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2', 6 - ジクロロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (中間体 128) について記載したものと同一手順により調製した。2 - (ベンジルオキシ) - 2', 4' - ジクロロ - 6 - フルオロ - ビフェニル - 3 - オール (1.35 g, 3.72 mmol) から出発して、1.3 g (84%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0334】

中間体 134

(S) - 3 - (3 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 2', 6' - ジクロロ - ビフェニル - 2 - オール (125-1) ; (S) - 酢酸 1 - プロモメチル - 2 - (2', 6' - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルオキシ) - エチルエステル (125-2) :

(R) - 2 - (2', 6' - ジクロロ - 2 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (2.2 g) の酢酸中 33% の HBr 中溶液 (15 mL) を 65℃ で

50

1時間加熱した。混合物を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中60%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.33g(40%)の標記化合物(67-1)を無色油状物として; $[\alpha] = -12.0^\circ$ (1%溶液メタノール中), HRMS ESI m/e 407.9779 $[M+NH_4]^+$; および1.32(43%)の生成物(67-2)を無色油状物として; $[\alpha] = +4.0^\circ$ (メタノール中1%溶液) HRMS ESI m/e 449.9886 $[M+NH_4]^+$; 得た。

【0335】

中間体135

(S)-[8-(2,6-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メタノール:

0℃で、(S)-3-(3-ブロモ-2-ヒドロキシプロポキシ)-2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール(1.33g)および(S)-酢酸1-ブロモメチル-2-(2',6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-エチルエステル(1.32g)のメタノール(30mL)中混合物へ、2.5NのNaOH(10mL)を加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中20~60%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.77g(91%)の標記化合物を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 328.0514 $[M+NH_4]^+$; $[\alpha] = +25.66^\circ$ (c 4.8mg/0.7mLメタノール)。

【0336】

中間体136

(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(2,6-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル-メチルエステル:

室温で、(S)-[8-(2,6-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メタノール(1.77g, 5.6mmol)の塩化メチレン(60mL)中溶液へ、塩化p-トルエンスルホン(1.63g, 8.5mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.48mL, 14mmol)およびDMAP(触媒量)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応を氷水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.78g(88%)の標記化合物を濃厚な透明油状物として得た。HRMS ESI m/e 482.0596 $[M+NH_4]^+$; $[\alpha] = +23.00^\circ$ (c メタノール中1%溶液)。

【0337】

中間体137

(R)-トルエン-4-スルホン酸7-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル:

(R)-2-(2-ベンジルオキシ-6,2'-ジクロロビフェニル-3-イルオキシメチル)-オキシラン(0.26g, 0.65mmol)のエタノール(10mL)中溶液へ、触媒炭素上パラジウム(10%, 95mg)を加え、続いて、1,4-シクロヘキサジエン(0.5mL, 5.12mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌した。混合物をセライトパッドから濾過し、濃縮し、粗[7-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メタノールを得た。この中間体をさらに塩化メチレン(15mL)中に溶解し、室温で、ジイソプロピルエチルアミン(0.24mL, 1.4mmol)、塩化p-トルエンスルホン(0.19g, 0.97mmol)およびDMAP(触媒量)で処理した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応を氷水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5~25%酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.16

10

20

30

40

50

g の標記化合物を無色油状物として得た。

【0338】

中間体 138

(R) - トルエン - 4 - スルホン酸 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル :

この中間体はトルエン - 4 - スルホン酸 7 - クロロ - 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル (中間体 137) について記載したものと同一手順により調製した。(R) - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 2' - クロロ - 6 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イルオキシメチル) - オキシラン (0.44 g, 1.14 mmol) から出発して、0.26 g (51% 2 工程について) の生成物を濃厚な油状物として得た。

10

【0339】

中間体 139

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (2R) - (7 - クロロ - 8 - オートリル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 2 - イル) メチル :

この中間体はトルエン - 4 - スルホン酸 7 - クロロ - 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル (中間体 137) について記載したものと同一手順により調製した。(2R) - 2 - ((2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル) オキシラン (1.19 g, 3.29 mmol) から出発して、0.86 g (2 工程について 59%) の標記化合物を濃厚な油状物として得た。

20

【0340】

中間体 140

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (2R) - {7 - クロロ - 8 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 2 - イル} メチル :

この中間体はトルエン - 4 - スルホン酸 7 - クロロ - 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル (中間体 137) について記載したものと同一手順により調製した。(2R) - 2 - ((2 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル) オキシラン (0.6 g, 1.38 mmol) から出発して、0.5 g (2 工程について 73%) の標記化合物を濃厚な油状物として得た。

30

【0341】

中間体 141

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (2R) - [7 - フルオロ - 8 - (オートリル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 2 - イル) メチル :

この中間体はトルエン - 4 - スルホン酸 7 - クロロ - 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル (中間体 137) について記載したものと同一手順により調製した。(2R) - 2 - ((2 - (ベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - 2' - メチルビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル) オキシラン (0.32 g, 0.88 mmol) から出発して、0.2 g (2 工程について 53%) の標記化合物を濃厚な油状物として得た。

40

【0342】

中間体 142

4 - メチルベンゼンスルホン酸 (2R) - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 2 - イル) メチル :

この中間体はトルエン - 4 - スルホン酸 7 - クロロ - 8 - (2 - クロロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 2 - イルメチルエステル (中間体 137) について記載したものと同一手順により調製した。(2R) - 2 - ((2 - (ベンジルオキシ) - 2', 4' - ジクロロ - 6 - フルオロビフェニル - 3 - イルオキシ) メチル

50

）オキシラン（1.3 g, 3.1 mmol）から出発して、0.8 g（2工程について53%）の標記化合物を濃厚な油状物として得た。

【0343】

中間体143

（S）-2-アジドメチル-8-（2,6-ジクロロフェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン：

室温で、（R）-トルエン-4-スルホン酸8-（2,6-ジクロロフェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル-メチルエステル（2.33 g, 5.0 mmol）のDMF中溶液へ、アジ化ナトリウム（1.63 g, 25 mmol）を加えた。得られた混合物を90℃で一晩加熱した。反応混合物を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を除去した。ヘキサン中0～30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.33 g（79%）の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 335 M⁺；[α]_D²⁰ = +46.0°（c 1%溶液メタノール中）。

10

【0344】

中間体144

（S）-2-アジドメチル-7-クロロ-8-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン：

（R）-トルエン-4-スルホン酸7-クロロ-8-（2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル（160 mg, 0.34 mmol）から出発して、中間体143について記載した手順により、0.10 g（87%）の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0345】

中間体145

（S）-2-アジドメチル-8-（2-クロロフェニル）-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン：

（R）-トルエン-4-スルホン酸8-（2-クロロフェニル）-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル（0.26 g, 0.58 mmol）から出発して、中間体143について記載した手順により、0.18 g（100%）の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0346】

中間体146

（2S）-2-（アジドメチル）-7-クロロ-8-オトリル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン：

4-メチルベンゼンスルホン酸（（2R）-7-クロロ-8-オトリル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル）メチル（0.84 g, 1.89 mmol）から出発して、中間体143について記載した手順により、0.6 g（100%）の標記化合物を無色油状物として得た。

【0347】

中間体147

（2S）-2-（アジドメチル）-7-クロロ-8-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン：

4-メチルベンゼンスルホン酸（（2R）-7-クロロ-8-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル）メチル（0.5 g, 1.0 mmol）から出発して、中間体143について記載した手順により、0.25 g（67%）の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0348】

中間体148

（2S）-2-（アジドメチル）-7-フルオロ-8-オトリル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン：

50

4-メチルベンゼンスルホン酸 ((2R)-7-フルオロ-8-オトリル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-2-イル) メチル (0.2 g, 0.47 mmol) から出発して、中間体 143 について記載した手順により、0.12 g (85%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0349】

中間体 149

(2S)-2-(アジドメチル)-8-(2,4-ジクロロフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-

4-メチルベンゼンスルホン酸 ((2R)-8-(2,4-ジクロロフェニル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシ-2-イル) メチル (1.2 g, 2.48 mmol) から出発して、中間体 143 について記載した手順により、0.8 g (98%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0350】

中間体 150

3-ブromo-2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール:

室温で30分間かけて、2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール (0.1 g, 0.42 mmol) の4 mL 塩化メチレン中溶液へ、ジイソプロピルアミン (0.12~1.0 当量) を加え、続いて、NBS (0.067 g, 0.38 mmol, 2 mL 塩化メチレン中に溶解) を加えた。反応物を室温でさらに30分間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。15%の酢酸エチル/ヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより、所望の標記化合物を白色固体として得た。融点: 44-45°C. MS ES m/e 314.9 [M-H]⁻.

20

【0351】

中間体 151

3-ヨード-2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール:

120°Cで、2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール (7.7 g, 0.032 mol) および酢酸銅 (1.0 当量, 5.8 g) の酢酸 (150 mL) 中溶液へ、I₂ (8.2 g, 32.2 mmol) の酢酸中溶液を徐々に加えた。混合物をこの温度で一晩加熱し、セライトパッドから濾過した。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機相をNa₂SO₃ 溶液で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、ヘキサン中5~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、5.5 g 標記化合物を白色固体として得た。融点: 51-53°C. MS ES m/e 362.9 [M-H]⁻.

30

【0352】

中間体 152

2',6'-ジクロロ-2,3-ジメトキシビフェニル:

90°Cで、2,6-ジクロロプロモベンゼン (5.0 g, 22 mmol) および水酸化ナトリウム (4.4 g, 0.11 mol) のDME-水 (2:1, 180 mL) 中溶液へ、2,3-ジメトキシベンゼンボロン酸 (8.0 g, 44 mmol) を加え、続いて、テトラキス(トリフェニルホスフィ)パラジウム (0) (0.77 g, 0.66 mmol) を加えた。反応混合物を90°Cで一晩加熱し、室温に冷却した。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、4.57 g (72%) の標記化合物を白色固体として得た。融点: 49-50°C. MS EI m/e 282 M⁺.

40

【0353】

中間体 153

2',6'-ジクロロビフェニル-2,3-ジオール:

0°Cで、5分間かけて、2',6'-ジクロロ-2,3-ジメトキシビフェニル (4.56 g, 0.016 mmol) の100 mL 塩化メチレン中溶液へ、BBR₃ (3 当量, 4.56 mL) を加えた。反応物を室温で一晩を攪拌した。反応物を氷-水に徐々に注ぎ、塩化メチレン (3×100 mL) で抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

50

ムで乾燥した。溶媒を真空下で除去した。5～30%の酢酸エチル／ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより、所望の標記化合物(3.9g, 95%)を無色油状物として得た。MS ESI m/e 252.9 [M-H]⁻。

【0354】

中間体154

(S)-8-(2,6-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール:

室温で、2',6'-ジクロロビフェニル-2-オール(3.9g, 0.015mmol)の100mLのDMF中溶液へ、(R)-(-)-トシル酸グリシジル(1.2当量, 4.2g)および炭酸カリウム(5.3g, 37.5mmol)を加えた。反応物を70℃で一晩加熱した。反応物を水に注ぎ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機相を水(3×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去した。0～30%の酢酸エチル／ヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより、標記化合物(2.0g, 42%)を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$; MS ESI m/e 310 M⁺。

【0355】

中間体155

3-ブロモ-5-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジオール:

3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(12.04g, 55mmol)の塩化メチレン(200mL)中溶液へ、m-CPBA(最大77%, 5.3g)を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌し、10%の亜硫酸ナトリウムおよび10%の重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。粗油状物のメタノール中溶液へ、水酸化ナトリウム(8.8g, 0.22mol)を室温に加えた。混合物を室温で一晩を攪拌し、濃塩酸で中和した。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10～40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、6.8g(60%)の標記化合物を黄色油状物として得た。MS APCI m/e 205 [M-H]⁻。

【0356】

中間体156

3-ブロモ-5-クロロ-ベンゼン-1,2-ジオール:

3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(17.0g, 72.2mmol)の塩化メチレン(300mL)中溶液へ、m-CPBA(最大77%, 42g)を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌し、1:1の10%の亜硫酸ナトリウムおよび飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を淡黄色油状物として得た。粗油状物のメタノール中溶液へ、重炭酸ナトリウム(12g, 144mmol)を室温に加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10～40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、10.5g(65%)の標記化合物白色固体として得た。

【0357】

中間体157

2',6'-ジクロロ-5-フルオロ-ビフェニル-2,3-ジオール:

-78℃で、2',6'-ジクロロ-5-フルオロ-2-メトキシビフェニル-3-オール(2.65g, 9.2mmol)の塩化メチレン(60mL)中溶液へ、三臭化ホウ素(1.30mL, 13.8mmol)を加えた。混合物を-78℃～室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷-NH₄OHに注ぎ、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレンで抽出物を水で洗浄した。溶媒を真空下で除去し、ヘキサン中0～40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、1.45g(58%)の標記化合物を黄色油状物として得た。MS ESI m/e 271.1 [M-H]⁻。

【0358】

中間体158

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル:

室温で、3-ブロモ-5-クロロベンゼン-1,2-ジオール (10.5 g, 47 mmol) および炭酸カリウム (16.2 g, 117 mmol) のDMF (100 mL) 中懸濁液へ、ジブロモマロン酸ジエチル (9.78 mL, 51 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌した。溶媒を真空下で除去し、混合物を酢酸エチルおよび水で抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、8.0 g (45%) の標記化合物白色固体として得た。

10

【0359】

中間体159

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル:

室温で、3-ブロモ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジオール (6.8 g, 33 mmol) および炭酸カリウム (11.3 g, 82.5 mmol) のアセトン (150 mL) 中懸濁液へ、ジブロモマロン酸ジエチル (6.5 mL, 34.6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩を攪拌した。アセトンを真空下で除去し、混合物を塩化メチレンおよび水で抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中0~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、7.0 g (59%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS E I m/e 362 M⁺.

20

【0360】

中間体160

4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル:

2',6'-ジクロロ-5-フルオロビフェニル-2,3-ジオール (1.45 g, 5.3 mmol) から出発して、および上記した中間体159について記載した手順に従って、所望の標記化合物1.45 g (64%) を無色油状物として得た。ME E S I m/e 446.0 [M+NH₄]⁺.

30

【0361】

中間体161

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸:

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル (7.0 g) のTHF (75 mL) および1Nの水酸化ナトリウム (75 mL) 中溶液を室温で2日間攪拌した。混合物を濃塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。溶媒を真空下で除去し、5.0 g (84%) の標記化合物を淡黄色油状物として得た。HRMS E S I m/e [M-H]⁻.

40

【0362】

中間体162

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸:

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル (8.0 g) のTHF (75 mL) および1Nの水酸化ナトリウム (75 mL) 中溶液を室温で2日間攪拌した。混合物を濃塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。溶媒を真空下で除去し、5.5 g (81%) の標記化合物を暗黄色油状物として得た。

【0363】

中間体163

4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸:

50

4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸ジエチルエステル(1.45 g)から出発して、および上記した中間体161について記載した手順に従って、所望の標記化合物(1.40 g, 94%)を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 370.9532 [M+NH₄]⁺.

【0364】

中間体164

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸:

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸(5.0 g)のメシチレン(40 mL)中溶液を7時間還流した。溶媒を真空下で除去し、標記化合物(2.86 g, 65%)を黄色油状物として得た。HRMS ESI m/e 260.9210 [M-H]⁻.

10

【0365】

中間体165

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸:

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸(5.5 g)のメシチレン(50 mL)中溶液を一晩還流した。溶媒を真空下で除去し、標記化合物(4.4 g, 93%)を淡黄色固体として得た。MS ESI m/e 278 [M-H]⁻.

20

【0366】

中間体166

4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸:

4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2,2-ジカルボン酸(1.40 g)から出発して、および上記した中間体164について記載した手順に従って、標記化合物を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 326.9641 [M-H]⁻.

【0367】

中間体167

4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸メチルエステル:

0℃で、粗4-ブロモ-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸(2.4 g, 9.1 mmol)の塩化メチレン(30 mL)中溶液へ、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2.0 M, 6.8 mL, 13.6 mmol)を非常に慎重に加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。0~30%の酢酸エチルおよびヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより、0.91 g (35%)の標記化合物を淡黄色油状物として得た。MS APPI m/e 275 [M-H]⁻.

30

【0368】

中間体168

4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸メチルエステル:

0℃で、粗4-ブロモ-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸(4.4 g, 15.7 mmol)の塩化メチレン(50 mL)中溶液へ、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2.0 M, 14 mL, 28 mmol)を非常に慎重に加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。5~25%の酢酸エチルおよびヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより、3.7 g (80%)の標記化合物白色固体として得た。MS EI m/e 292 [M-H]⁻.

40

【0369】

50

中間体 1 6 9

4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸メチルエステル :

4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸から出発して、および上記した中間体 1 6 8 について記載した手順に従って、所望の標記化合物 (0 . 7 2 g , 5 4 %) を無色油状物として得た。MS ESI m/e 360 . 0 [M + NH₄]⁺.

【 0 3 7 0 】

中間体 1 7 0

(4 - ブロモ - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル) メタノール

室温で、4 - ブロモ - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 4 6 g , 1 . 7 mmol) の THF 中溶液へ、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 6 2 g , 1 7 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩を攪拌し、0 °C でメタノールを用いて徐々にクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0 - 6 0 % の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0 . 2 4 g (5 8 %) の標記生成物を無色油状物として得た。MS ESI m/e 246 . 9 [M - H]⁻.

【 0 3 7 1 】

中間体 1 7 1

(4 - ブロモ - 6 - クロロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル) - メタノール

室温で、4 - ブロモ - 6 - クロロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 . 7 g , 1 2 . 6 mmol) の THF (1 0 0 mL) 中溶液へ、水素化ホウ素ナトリウム (4 . 8 g , 1 2 7 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩を攪拌し、氷浴下、メタノールで徐々にクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 0 - 6 0 % の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、2 . 7 g (8 0 %) の標記化合物白色固体として得た。MS ESI m/e 264 [M - H]⁻.

【 0 3 7 2 】

中間体 1 7 2

[4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル] - メタノール :

4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 7 2 g , 2 . 1 mmol) から出発して、および中間体 1 7 0 について記載した手順に従って、所望の生成物 0 . 3 1 g (4 7 %) を無色油状物として得た。MS ESI m/e 312 . 9 [M - H]⁻.

【 0 3 7 3 】

中間体 1 7 3

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - ブロモ - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イルメチルエステル :

室温で、4 - ブロモ - 6 - フルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イル) メタノール (0 . 2 4 g , 0 . 9 6 mmol) の塩化メチレン (3 0 mL) 中溶液へ、塩化 p - トルエンスルホン (0 . 2 7 g , 1 . 1 5 mmol) 、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 2 mL , 2 . 4 mmol) および DMA P (触媒量) を加えた。得られた混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。次いで、反応を氷水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中 1 0 ~ 4 0 % の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0 . 3 4 g (8 8 %) の標記化合物を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 419 . 9919 [M + NH₄]⁺

10

20

30

40

50

【0374】

中間体174

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル:

室温で、4-ブromo-6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル)メタノール(2.7g, 10.2mmol)の塩化メチレン(100mL)中溶液へ、塩化p-トルエンスルホン(2.9g, 15.3mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(3.5mL, 20.3mmol)および4-DMA P(触媒量)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、反応を氷水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~40%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、4.3g(100%)の標記化合物白色固体として得た。MS ESI m/z 436 [M+NH₄]⁺.

10

【0375】

中間体175

トルエン-4-スルホン酸4-(2,6-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル:

[4-(2,6-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル]-メタノール(0.31g, 0.98mmol)から出発して、および中間体173について記載した手順に従って、所望の生成物0.43g(93%)を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 486.0338 [M+NH₄]⁺.

20

【0376】

中間体176

トルエン-4-スルホン酸4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.34g, 8.4mmol)および2,4-ジクロロベンゼンボロン酸(0.64g, 2.5mmol)のジオキサン-水(4/1)中溶液へ、ジクロロビス(トリ-オ-トリホスフィ)-パラジウム(II)(0.02g, 0.02mmol)および炭酸カリウム(0.29g, 2.1mmol)を加えた。反応混合物を90℃で0.5時間加熱した。混合物をセライトパッドから濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサン中10~30%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.32g(81%)の標記化合物を無色油状物として得た。HRMS ESI m/e 486.0349 [M+NH₄]⁺.

30

【0377】

中間体177

トルエン-4-スルホン酸4-(2-メチル-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2-メチルベンゼンボロン酸(0.16g, 0.39mmol)から出発して、および中間体176について記載した手順に従って、標記化合物(0.14g, 88%)を無色油状物として得た。MS ESI m/e 432.1 [M+NH₄]⁺.

40

【0378】

中間体178

トルエン-4-スルホン酸4-(2-メトキシ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2-メトキシベンゼンボロン酸(0.16g, 0.39mmol)から出発して、および中間体176について記載した手順に従って、標記化合物(0.13g, 80%)を無色油状物として得た。MS ESI m/e 448.1 [M+NH₄]⁺.

【0379】

中間体179

50

トルエン-4-スルホン酸4-(2-フルオロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2-フルオロベンゼンボロン酸 (0.16 g, 0.39 mmol) から出発して、および中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.16 g, 94%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 436.1 [M+NH₄]⁺.

【0380】

中間体 180

トルエン-4-スルホン酸4-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2-クロロベンゼンボロン酸 (0.16 g, 0.39 mmol) から出発して、および中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.15 g, 85%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 452.0 [M+NH₄]⁺.

【0381】

中間体 181

トルエン-4-スルホン酸4-フェニル-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

フェニルボロン酸 (0.13 g, 0.37 mmol) から出発して、および中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.13 g, 90%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 418.1 [M+NH₄]⁺.

【0382】

中間体 182

トルエン-4-スルホン酸4-(3-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

3-クロロベンゼンボロン酸 (0.17 g, mmol) から出発して、中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.15 g, 85%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 452.0 [M+NH₄]⁺.

【0383】

中間体 183

トルエン-4-スルホン酸4-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

4-クロロベンゼンボロン酸 (0.15 g, 0.37 mmol) から出発して、中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.13 g, 78%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 452.0 [M+NH₄]⁺.

【0384】

中間体 184

トルエン-4-スルホン酸4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (0.16 g, 0.39 mmol) から出発して、および中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.15 g, 80%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 486.0 [M+NH₄]⁺.

【0385】

中間体 185

トルエン-4-スルホン酸4-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル:

2, 5-ジクロロベンゼンボロン酸 (0.16 g, 0.39 mmol) から出発して、および中間体 176 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.14 g, 85%) を無色油状物として得た。MS ES m/e 486.0 [M+NH₄]⁺.

【0386】

トルエン-4-スルホン酸4-プロモ-6-クロロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステルからビリアル誘導体を生成する一般的手順

10

20

30

40

50

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（1.0当量）および置換ベンゼンボロン酸（3当量）のDM E-水（4/1）中溶液へ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.1当量）および炭酸ナトリウム（3当量）を加えた。出発材料が消失するまで、反応混合物を80℃で加熱した。混合物をセライトパッドから濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、標記化合物を得た。

【0387】

上記した一般的手順を用いて、中間体186～197は調製され得る。

【0388】

中間体186

トルエン-4-スルホン酸4-（2-クロロ-フェニル）-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（0.30g, 0.71mmol）および2-クロロベンゼンボロン酸（0.33g, 2.1mmol）から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物（0.28g, 81%）を無色油状物として得た。

【0389】

中間体187

トルエン-4-スルホン酸4-（2-メチル-フェニル）-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（0.30g, 0.71mmol）および2-メチルベンゼンボロン酸（0.28g, 2.1mmol）から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物（0.30g, 98%）を無色油状物として得た。

【0390】

中間体188

トルエン-4-スルホン酸4-（2-メトキシ-フェニル）-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（0.30g, 0.71mmol）および2-メトキシベンゼンボロン酸（0.28g, 2.1mmol）から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物（0.30g, 98%）を無色油状物として得た。

【0391】

中間体189

トルエン-4-スルホン酸4-（2-フルオロ-フェニル）-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（0.30g, 0.71mmol）および2-フルオロベンゼンボロン酸（0.29g, 2.1mmol）から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物（0.27g, 87%）を無色油状物として得た。

【0392】

中間体190

トルエン-4-スルホン酸4-（5-クロロ-2-メトキシ-フェニル）-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-2-イル-メチルエステル（0.30g, 0.71mmol）および5-クロロ-2-メトキシベンゼンボロン酸（0.39g, 2.1mmol）から出発して、上記した一般的手順により、標記化合物（0.27g, 79%）を無色油状物として得た。

【0393】

中間体191

トルエン-4-スルホン酸4-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および2,3-ジメトキシベンゼンボロン酸(0.38g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.30g, 88%)を無色油状物として得た。

【0394】

中間体192

トルエン-4-スルホン酸4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および2,4-ジクロロベンゼンボロン酸(0.40g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.20g, 58%)を無色油状物として得た。

【0395】

中間体193

トルエン-4-スルホン酸4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および4-クロロ-2-メチルベンゼンボロン酸(0.36g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.34g, 100%)を無色油状物として得た。

【0396】

中間体194

トルエン-4-スルホン酸4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および2,5-ジクロロベンゼンボロン酸(0.40g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.24g, 69%)を無色油状物として得た。

【0397】

中間体195

トルエン-4-スルホン酸4-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および2,5-ジフルオロベンゼンボロン酸(0.33g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.30g, 93%)を無色油状物として得た。

【0398】

中間体196

トルエン-4-スルホン酸4-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブromo-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル(0.30g, 0.71mmol)および2,5-ジメトキシベンゼンボロン酸(0.38g, 2.1mmol)から出発して、上記した一般の手順により、標記化合物(0.20g, 59%)を無色油状物として得た。

【0399】

中間体197

トルエン-4-スルホン酸4-(2-フェニルフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸4-ブロモ-6-クロロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.40 g, 0.95 mmol) および2-フェニルベンゼンボロン酸 (0.40 g, 2.0 mmol) から出発して、上記した一般の手順に従って、所望の生成物 (0.48 g, 100%) を無色油状物として得た。

【0400】

中間体198

2-アジドメチル-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.32 g, 0.79 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.26 g, 3.95 mmol) のDMF中混合物を90℃で一晩加熱した。反応を水でクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、0.24 g (89%) の標記化合物を無色油状物として得た。MS EI m/e 339 M⁺.

10

【0401】

中間体199

2-アジドメチル-4-(2-メトキシ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-メトキシ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.13 g, 0.30 mmol) から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物 (77 mg, 85%) を無色油状物として得た。

20

【0402】

中間体200

2-アジドメチル-4-フェニル-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-フェニル-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.13 g, 0.32 mmol) から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物 (76 mg, 85%) を無色油状物として得た。MS EI m/e 271 M⁺.

30

【0403】

中間体201

2-アジドメチル-4-(3-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(3-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.15 g, 0.34 mmol) から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物 (90 mg, 86%) を無色油状物として得た。MS EI m/e 305 M⁺.

【0404】

中間体202

2-アジドメチル-4-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(4-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.13 g, 0.30 mmol) から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物 (73 mg, 80%) を無色油状物として得た。MS EI m/e 305 M⁺.

40

【0405】

中間体203

2-アジドメチル-4-(2,5-ジクロロ-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

50

トルエン-4-スルホン酸4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.14g, 0.30mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物(99mg, 88%)を無色油状物として得た。MS EI m/e 339 M⁺.

【0406】

中間体204

2-アジドメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.15g, 0.32mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物(85mg, 79%)を無色油状物として得た。MS EI m/e 339 M⁺.

10

【0407】

中間体205

2-アジドメチル-4-(2-メチルフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-メチルフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.14g, 0.34mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、標記化合物(78mg, 90%)を無色油状物として得た。MS EI m/e 285 M⁺.

20

【0408】

中間体206

2-アジドメチル-4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.15g, 0.34mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、所望の生成物(93mg, 88%)を無色油状物として得た。MS EI m/e 305 M⁺.

【0409】

中間体207

2-アジドメチル-4-(2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.16g, 0.38mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、所望の生成物(97mg, 88%)を無色油状物として得た。MS EI m/e 289 M⁺.

30

【0410】

中間体208

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-クロロフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(280mg, 0.62mmol)から出発して、および中間体198について記載した手順に従って、0.18g(90%)の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0411】

中間体209

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-メチルフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸4-(2-メチルフェニル)-6-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イルメチルエステル(0.30g, 0.69mmol)から出

50

発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.20 g (95%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0412】

中間体 210

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3]

ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2-メトキシフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.26 g, 0.69 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.18 g (100%) の標記化合物を無色油状物として得た。

10

【0413】

中間体 211

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-ベンゾ [1, 3]

ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2-フルオロフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.27 g, 0.62 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.18 g (95%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0414】

中間体 212

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.27 g, 0.56 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.19 g (95%) の標記生成物を無色油状物として得た。

20

【0415】

中間体 213

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2, 3-ジメトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2, 3-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.30 g, 0.63 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.20 g (91%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0416】

中間体 214

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.20 g, 0.41 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.12 g (82%) の標記化合物を無色油状物として得た。

40

【0417】

中間体 215

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.34 g, 0.73 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.20 g (83%) の標記化合物を無色油状物として得た。

50

【0418】

中間体 216

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.24 g, 0.49 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.16 g (90%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0419】

中間体 217

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.30 g, 0.66 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.20 g (95%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0420】

中間体 218

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.20 g, 0.42 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.14 g (96%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0421】

中間体 219

2-アジドメチル-4-ビフェニル-2-イル-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-ビフェニル-6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.47 g, 0.95 mmol) から出発して、および中間体 198 について記載した手順に従って、0.31 g (90%) の標記化合物を無色油状物として得た。

【0422】

中間体 220

2-アジドメチル-4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2,6-ジクロロフェニル)-6-フルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イルメチルエステル (0.24 g, 0.51 mmol) から出発して、および上記した中間体 198 について記載した手順に従って、標記化合物 (0.16 g, 92%) を無色油状物として得た。MS EI m/e 339 M⁺。

【0423】

実施例 102~108 を調製するための一般的手順:

【0424】

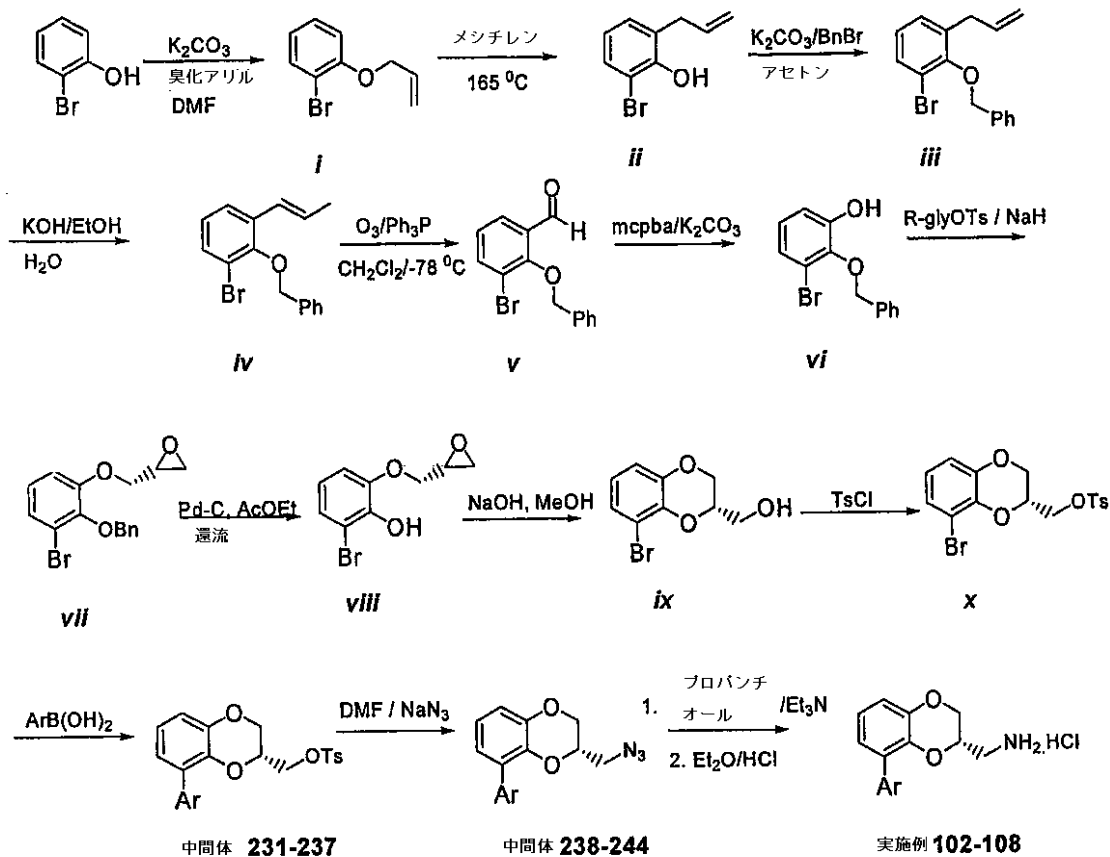
10

20

30

40

【化 4 5】



10

20

【0 4 2 5】

中間体 2 2 1

1-アリルオキシ-2-ブロモベンゼン：

2-ブロモフェノール (100 g, 578 mmol) および K_2CO_3 (159 g, 1159 mmol) の DMF (300 mL) 中溶液を 50 °C で 30 分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、臭化アリル (71 mL, 694 mmol) を滴下して加えた。添加を完了した後、反応混合物を 50 °C で 12 時間攪拌しておいた。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル (1000 mL) で希釈し、水 (5 × 100 mL) で洗浄した。有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮した。ヘキサン中 5 % の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、120 g (98 %) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

【0 4 2 6】

中間体 2 2 2

2-アリル-6-ブロモフェノール：

1-アリルオキシ-2-ブロモベンゼン (100 g) のメシチレン (140 mL) 中溶液を 72 時間還流した。混合物をヘキサンで希釈し、濃 NaOH 溶液で塩基性化した。水相をヘキサン (3 × 100 mL) で洗浄し、濃 HCl で酸性化し、酢酸エチル (5 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮し、80 g の粗標記化合物を得、これをそのまま次工程に用いた。

40

【0 4 2 7】

中間体 2 2 3

1-アリル-2-ベンジルオキシ-3-ブロモベンゼン：

2-アリル-6-ブロモフェノール (25 g, 0.12 mol) のアセトン (1 L) 中溶液へ、炭酸カリウム (33.1 g, 0.24 mol) を加え、続いて、臭化ベンジル (25.6 g, 0.15 mol) を加えた。得られた混合物を 50 °C で 12 時間攪拌して

50

おいた。溶媒を真空下で除去し、残りを水（500 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×300 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（500 mL）、ブライン（500 mL）で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、減圧下で蒸発させた。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、30.0 g（85%）の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

【0428】

中間体224

2-ベンジルオキシ-1-ブロモ-3-((E)-プロペニル)-ベンゼン:

1-アリル-2-ベンジルオキシ-3-ブロモ-ベンゼン（6.7 g, 0.02 mol）を、KOH（7.6 g, 0.13 mol）のH₂O（3 mL）およびEtOH（20 mL）中溶液へ加えた。反応混合物を90℃で5時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残りを水（20 mL）で希釈し、DCM（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、溶媒を真空下で除去した。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、6.0 g（90%）の標記化合物を得た。

10

【0429】

中間体225

2-ベンジルオキシ-3-ブロモ-ベンズアルデヒド:

2-ベンジルオキシ-1-ブロモ-3-((E)-プロペニル)-ベンゼン（20 g, 65 mmol）の乾燥CH₂Cl₂（200 mL）中溶液を-78℃に冷却し、気体O₃（O₂をオゾン分解装置に通過させることにより生成させる）を2時間通気した。トリフェニルホスフィン（18.16 g, 69 mmol）を加え、反応混合物を12時間室温で攪拌しておき、混合物を真空下で濃縮した。ヘキサン中10~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、16.0 g（83%）の標記化合物を得た。

20

【0430】

中間体226

2-ベンジルオキシ-3-ブロモ-フェノール:

2-ベンジルオキシ-3-ブロモ-ベンズアルデヒド（30 g, 103 mmol）の乾燥CH₂Cl₂（250 mL）中溶液へ、m-クロロ過安息香酸（40.2 g, 233 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂（200 mL）で希釈し、10%のNaHCO₃溶液および水で洗浄した。有機相を乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。このように得られた粗油状物をメタノール中（300 mL）に溶解し、塩基性酸化アルミニウム（115 g）を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。ヘキサン中10~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、18.0 g（62.6%）の標記化合物を得た。

30

【0431】

中間体227

(R)-2-(3-ブロモ-2-ベンジルオキシフェノキシメチル)-オキシラン:

2-ベンジルオキシ-3-ブロモ-フェノール（5.0 g, 17.9 mmol）の乾燥DMF（30 mL）中溶液へ、60%の水素化ナトリウム-鉱油分散液（17.9 mmol）を加え、このように得られた混合物を窒素下、室温で30分間を攪拌した。R-トシル酸グリシジル（4.8, 21.5 mmol）を反応物へ一気に加えた。混合物を70℃で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を塩化メチレン（30 mL）中に溶解した。溶液を水（2×15 mL）で洗浄し、水相を塩化メチレン（15 mL）で逆抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空下で濃縮した。ヘキサン中0~20%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、4.3 g（71%）の標記化合物を得た。

40

【0432】

中間体228

50

2-ブロモ-6-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-フェノール:

((R)-2-(3-ブロモ-2-ベンジルオキシ-フェノキシメチル)-オキシラン (2.9 g, 8.6 mmol) および 5% の Pd-C (1.35 g) のシクロヘキセン: AcOEt (2.7 mL: 25 mL) 混合物中不均一溶液を、窒素雰囲気下で 30 分間還流した。反応混合物をセライト上で濾過し、真空下で濃縮し、2.3 g の粗標記化合物を得、これをそのまま次の合成工程で用いた。

【0433】

中間体 229

((S)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール:

2-ブロモ-6-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-フェノール (2.3 g 粗) のメタノール (100 mL) 中溶液へ、 K_2CO_3 (1.5 g) を加え、反応混合物を 4 時間室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残りを CH_2Cl_2 (200 mL) 中に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、減圧下で蒸発させた。1.2 g の粗標記化合物を得、これをそのまま次の合成工程で用いた。

【0434】

中間体 230

トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステルの合成:

((S)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール (1.2 g 粗) および Et_3N (1.7 mL, 12.2 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) 中溶液へ、塩化 p-トルエンスルホニル (900 mg, 4.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 (200 mL) で希釈し、1 N の HCl 溶液およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、減圧下で蒸発させた。ヘキサン中 10~20% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、820 mg (24%, 3 工程) の標記化合物を得た。

【0435】

トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステルからビアリアル誘導体を生成するための一般的手順:

N_2 雰囲気下、トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (1 当量) および置換ベンゼンボロン酸 (1.5 当量) の DME-水 (4/1) 中溶液へ、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.1 当量) および炭酸ナトリウム (3 当量) を加えた。出発材料が消失するまで、反応混合物を 85 °C で加熱した [反応は TLC によりモニターした]。反応が完了した後、冷却した反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮した。ヘキサン中 10% の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィー生成物を油状物として得た。

【0436】

上記した一般的手順を用いて、中間体 231~237 を調製した。

【0437】

中間体 231

トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-(2,4-ジメチル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル:

トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル (820 mg, 2 mmol) および 2,4-ジメチルベンゼンボロン酸から出発して、620 mg (73%) を無色油状物として得た。

【0438】

中間体 232

トルエン-4-スルホン酸 (R)-8-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-2

、 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (400 mg, 1 mmol) および 2-メチル-4-メトキシベンゼンボロン酸から出発して、400 mg (90%) を無色油状物として得た。

【0439】

中間体 233

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - (4-エトキシ-2-メチル-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (500 mg, 1.3 mmol) および 2-メチル-4-エトキシベンゼンボロン酸から出発して、460 mg (78%) を無色油状物として得た。

10

【0440】

中間体 234

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - (2, 6-ジメトキシ-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (500 mg, 1.3 mmol) および 2, 6-ジメトキシベンゼンボロン酸から出発して、260 mg (44%) を無色油状物として得た。

20

【0441】

中間体 235

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - (4-フルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (500 mg, 1.3 mmol) および 4-フルオロ-2-イソプロポキシベンゼンボロン酸から出発して、500 mg (81%) を無色油状物として得た。

30

【0442】

中間体 236

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - (4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (750 mg, 1.88 mmol) および 4-フルオロ-2-メトキシベンゼンボロン酸から出発して、350 mg (42%) を無色油状物として得た。

【0443】

中間体 237

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル：

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - プロモ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (500 mg, 1.25 mmol) および 2-クロロ-4-メトキシベンゼンボロン酸から出発して、525 mg (90%) を無色油状物として得た。

40

【0444】

トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - アリール-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステルからアジド誘導体を生成するための一般的手順：

不活性雰囲気下、トルエン-4-スルホン酸 (R) - 8 - アリール-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イルメチルエステル (1 当量) の DMSO 中溶液へ

50

、 NaN_3 （8当量）を加え、出発材料が消失するまで、反応混合物を 70°C で攪拌しておいた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた生成物をそのまま次工程で用いた。

【0445】

上記した一般的手順を用いて、中間体238～244を調製した。

【0446】

中間体238

(S)-2-アジドメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(2,4-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(600mg, 1.4mmol)から出発して、450mgを油状物として得た。

【0447】

中間体239

(S)-2-アジドメチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(450mg, 1.0mmol)から出発して、320mgを油状物として得た。

【0448】

中間体240

(S)-2-アジドメチル-8-(4-エトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(4-エトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル460mg, 1.1mmol)から出発して、320mgを油状物として得た。

【0449】

中間体241

(S)-2-アジドメチル-8-(2,6-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(2,6-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(260mg, 0.6mmol)から出発して、140mgを油状物として得た。

【0450】

中間体242

(S)-2-アジドメチル-8-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(500mg, 1.2mmol)から出発して、240mgを油状物として得た。

【0451】

中間体243

(S)-2-アジドメチル-8-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン:

トルエン-4-スルホン酸(R)-8-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(350mg, 0.8mmol)から出発して、250mgを油状物として得た。

【0452】

中間体244

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (2 - クロロ - 4 - メトキシーフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン :

トルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 8 - (2 - クロロ - 4 - メトキシーフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチルエステル (500 mg, 1.2 mmol) から出発して、370 mg を油状物として得た。

【0453】

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (アリール) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンからアミノ誘導体を生成するための一般的手順 :

(S) - 2 - アジドメチル - 8 - (アリール) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (1 当量) および Et_3N (3 当量) の 0 °C に冷却した乾燥メタノール中溶液へ、不活性雰囲気下で、1, 3 - プロパンジチオール (3 当量) を加えた。溶液を室温で 12 時間攪拌しておいた。混合物をセライトパッドから濾過し、真空下で濃縮した。塩化メチレン中 1 % のメタノールを用いるクロマトグラフィーにより、生成物を油状物として得た。油状物を塩化メチレン中に溶解し、白色固体塩酸塩に変換させた。

【0454】

実施例 1

{ [8 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

Parrr 装置を用いて、55 ~ 60 Psi の下、2 - アジドメチル - 8 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (100 mg, 0.33 mmol) および炭素 (0.25 g) 上 5 % の Pt - S_2 のメタノール (50 mL) 中溶液を一晩水素化した。混合物をセライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物をエタノール中に溶解し、白色固体フマル酸塩 (37 mg) に変換させた；融点 210 - 211 °C；

$\text{MS (ESI) } m/z \quad 276 \text{ [M+H]}^+$

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ について元素分析：

理論値：C, 58.25；H, 4.63；N, 3.57.

計測値：C, 57.81；H, 4.58；N, 5.67

【0455】

アジド誘導体から I を生成するための一般的手順 :

中間体アジド (1.0 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、ポリマー担持トリフェニルホスフィン (約 3 mmol/g, 2.0 mmol) および水を加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌し、セライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成した。油状物をエタノール中に溶解し、フマル酸を上記のようにフマル酸塩に変換させた。

【0456】

上記した一般的手順を用いて、実施例 2 ~ 6、8 ~ 16、56 ~ 77、78 ~ 84 および 90 ~ 101 を調製した。

【0457】

実施例 2

{ [8 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (140 mg, 0.5 mmol) から出発して、87 mg (47 %) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 188 - 190 °C；

$\text{MS (ESI) } m/z \quad 260 \text{ [M+H]}^+$

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ について元素分析：

理論値：C, 60.80；H, 4.83；N, 3.73.

計測値：C, 61.14；H, 4.42；N, 3.74

【0458】

実施例 3

{ [8 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン (1 1 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) から出発して、4 2 m g (2 9 %) の標記化合物をフマル酸塩として得た ; 融点 2 0 1 - 2 0 2 ° C ; M S (E S I) m / z 2 5 6 [M + H] ⁺

C₁₆H₁₇N O₂ · C₄H₄O₄について元素分析 :

理論値 : C , 6 4 . 6 8 ; H , 5 . 7 0 ; N , 3 . 7 7 .

計測値 : C , 6 4 . 7 0 ; H , 5 . 4 6 ; N , 3 . 7 1

10

【 0 4 5 9 】

実施例 4

({ 8 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル } メチル) アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン (1 5 0 m g , 0 . 4 5 m m o l) から出発して、1 0 9 m g (5 7 %) の標記化合物をフマル酸塩として得た ; 融点 2 0 8 - 2 0 9 ° C ; M S (E S I) m / z 3 1 0 [M + H] ⁺

C₁₆H₁₄F₃N O₂ · C₄H₄O₄について元素分析 :

理論値 : C , 5 6 . 4 7 ; H , 4 . 2 7 ; N , 3 . 2 9 .

計測値 : C , 5 6 . 5 6 ; H , 4 . 1 5 ; N , 3 . 1 7

20

【 0 4 6 0 】

実施例 5

{ [8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 - メトキシフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン (1 3 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) から出発して、9 9 m g (5 8 %) の標記化合物をフマル酸塩として得た、融点 1 8 6 - 1 8 7 ° C ; M S (E S I) m / z 2 7 2 [M + H] ⁺ ; M S (E S I) m / z 3 1 3 .

C₁₆H₁₇N O₃ · C₄H₄O₄について元素分析 :

理論値 : C , 6 2 . 0 1 ; H , 5 . 4 6 ; N , 3 . 6 2 .

計測値 : C , 6 1 . 9 1 ; H , 5 . 5 0 ; N , 3 . 2 6

30

【 0 4 6 1 】

実施例 6

{ [8 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン (1 7 5 m g , 0 . 5 2 m m o l) から出発して、7 6 m g (3 4 %) の標記化合物をフマル酸塩として得た ; 融点 2 1 1 - 2 1 2 ° C ; M S (E S I) m / z 3 1 0 [M + H] ⁺

C₁₅H₁₃Cl₂N O₂ · C₄H₄O₄について元素分析 :

理論値 : C , 5 3 . 5 4 ; H , 4 . 0 2 ; N , 3 . 2 9 .

計測値 : C , 5 2 . 6 7 ; H , 3 . 3 4 ; N , 3 . 0 5

40

【 0 4 6 2 】

実施例 7

{ [8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル] メチル } アミン :

2 - アジドメチル - 8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン (1 3 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) および炭素 (0 . 2 5 g) 上 5 % の P t - S₂ のメタノール (5 0 m L) 中溶液を、5 5 ~ 6 0 p s i 下で一晩水素化し

50

た。混合物をセライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物をエタノール中に溶解し、白色固体フマル酸塩（30 mg）に変換させた；融点 192–193 °C；MS (ESI) m/z 310.0 $[M+H]^+$.

$C_{15}H_{13}C_{12}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析：

理論値：C, 53.54；H, 4.02；N, 3.29.

計測値：C, 53.56；H, 3.93；N, 3.09

【0463】

実施例 8

{ [8-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

2-アジドメチル-8-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (140 mg) から出発して、87 mg (49%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 206–207 °C；MS (ESI) m/z 310 $[M+H]^+$.

$C_{15}H_{13}C_{12}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析：

理論値：C, 53.54；H, 4.02；N, 3.29.

計測値：C, 53.64；H, 3.49；N, 3.13

【0464】

実施例 9

{ [8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

2-アジドメチル-8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (100 mg, 0.30 mmol) から出発して、59 mg (46%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 198–199 °C；MS (ESI) m/z 302 $[M+H]^+$.

$C_{17}H_{19}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析：

理論値：C, 60.43；H, 5.55；N, 3.36.

計測値：C, 60.05；H, 5.44；N, 3.18

【0465】

実施例 10

{ [8-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

2-アジドメチル-8-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (130 mg, 0.44 mmol) から出発して、104 mg (61%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 204–205 °C；MS (ESI) m/z 270；MS (ESI) m/z 311 $[M+H]^+$.

$C_{17}H_{19}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析：

理論値：C, 65.44；H, 6.02；N, 3.63.

計測値：C, 65.39；H, 5.99；N, 3.27

【0466】

実施例 11

{ [8-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

2-アジドメチル-8-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (140 mg, 0.47 mmol) から出発して、103 mg (56%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 199–200 °C；MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$.

$C_{17}H_{19}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析：

理論値：C, 65.44；H, 6.02；N, 3.63.

計測値：C, 65.24；H, 5.45；N, 3.44

10

20

30

40

50

【0467】

実施例 1 2

{ [8-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

2-アジドメチル-8-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンから出発して、30 mg の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 205-206 °C；MS (ESI) m/z 270.1 [M+H]⁺.

C₁₇H₁₉NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 65.44；H, 6.02；N, 3.63.

計測値：C, 65.27；H, 6.12；N, 3.48

10

【0468】

実施例 1 3

{ [8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

2-アジドメチル-8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (150 mg, 0.49 mmol) から出発して、73 mg (38%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 189-190 °C；MS (ESI) m/z 278 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₃F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.02；H, 4.36；N, 3.56.

計測値：C, 57.82；H, 4.30；N, 2.78

20

【0469】

実施例 1 4

{ [8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

2-アジドメチル-8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (120 mg, 0.39 mmol) から出発して、62 mg (40%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 183-184 °C；MS (ESI) m/z 278.1 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₃F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.02；H, 4.36；N, 3.56.

計測値：C, 58.03；H, 4.44；N, 3.32

30

【0470】

実施例 1 5

{ [8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

2-アジドメチル-8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (120 mg, 0.40 mmol) から出発して、46 mg (30%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 189-190 °C；MS (ESI) m/z 278 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₃F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.02；H, 4.36；N, 3.56.

計測値：C, 57.86；H, 4.50；N, 3.21

40

【0471】

実施例 1 6

{ [8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

2-アジドメチル-8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] -ジオキシン (140 mg, 0.42 mmol) から出発して、104 mg (58%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 192-193 °C；MS

50

(ESI) m/z 306 $[M+H]^+$.

$C_{16}H_{16}ClNO_3 \cdot 0.50 C_4H_4O_4$ について元素分析:

理論値: C, 59.43; H, 4.99; N, 3.85.

計測値: C, 59.20; H, 4.87; N, 3.55

【0472】

対応するトシラートから I を生成するための一般的手順:

トシラート (1 当量) および対応するアミン (10 当量) の DMSO 中溶液を 70 °C で一晩加熱した。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を得た。粗油状物をエタノール中に溶解し、1 当量のフマル酸を加えることにより、そのフマル酸塩に変換させた。

10

【0473】

上記した一般的手順を用いて、実施例 17 ~ 45 を調製した。

【0474】

実施例 17

N-メチル-N-{[8-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}アミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシン-2-イル-メチルエステル (175 mg, 0.43 mmol) から出発して、116 mg (70%) の標記化合物をフマル酸塩として得た; 融点 177-178 °C; MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$.

20

$C_{17}H_{19}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析:

理論値: C, 65.44; H, 6.02; N, 3.63.

計測値: C, 65.25; H, 6.02; N, 3.35

【0475】

実施例 18

{[8-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}メチルアミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシン-2-イル-メチルエステル (205 mg, 0.49 mmol) から出発して、148 mg (77%) の標記化合物をフマル酸塩として得た, 融点 191-192 °C; MS (ESI) m/z 274.1 $[M+H]^+$.

30

$C_{16}H_{16}FNO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析:

理論値: C, 61.69; H, 5.18; N, 3.60.

計測値: C, 61.36; H, 4.92; N, 3.23

【0476】

実施例 19

{[8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}メチルアミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] -ジオキシン-2-イル-メチルエステル (175 mg, 0.41 mmol) から出発して、123 mg (74%) の標記化合物をフマル酸塩として得た; 融点 168-169 °C; MS (ESI) m/z 286.1 $[M+H]^+$.

40

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析:

理論値: C, 62.84; H, 5.78; N, 3.49.

計測値: C, 62.43; H, 5.94; N, 3.31

【0477】

実施例 20

N-メチル-1-{8-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル}メタンアミン:

50

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (220 mg, 0.47 mmol) から出発して、116 mg (72%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 184-185°C；MS (ES) m/z 324.1 [M+H]⁺。

C₁₇H₁₆F₃NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 57.41；H, 4.59；N, 3.19。

計測値：C, 57.45；H, 4.40；N, 2.99

【0478】

実施例 2 1

{ [8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン： 10

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (143 mg, 0.33 mmol) から出発して、74 mg (55%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 174-175°C；MS (ES) m/z 290.1 [M+H]⁺。

【0479】

実施例 2 2

{ [8-(2, 3-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン： 20

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 3-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (175 mg, 0.38 mmol) から出発して、117 mg (71%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 184-185°C；MS (ES) m/z 324.1 [M+H]⁺。

C₁₆H₁₅Cl₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 54.56；H, 4.35；N, 3.18。

計測値：C, 54.49；H, 3.99；N, 2.78

【0480】

実施例 2 3

{ [8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン： 30

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、87 mg (61%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 180-181°C；MS (ES) m/z 324.1 [M+H]⁺。

【0481】

実施例 2 4

{ [8-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン： 40

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (185 mg, 0.4 mmol) から出発して、141 mg (80%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 166-167°C；MS (ES) m/z 324.1 [M+H]⁺。

【0482】

C₁₆H₁₅Cl₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 54.56；H, 4.35；N, 3.18。

計測値：C, 54.46；H, 4.38；N, 2.88

【0483】

実施例 2 5

{ [8-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン： 50

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (185 mg, 0.43 mmol) から出発して、115 mg (66%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 194-195°C；MS (ES) m/z 284.1 [M+H]⁺.

C₁₈H₂₁NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 66.15；H, 6.31；N, 3.51.

計測値：C, 66.10；H, 6.12；N, 3.42

【0484】

実施例 26

{ [8-(2, 5-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (215 mg, 0.50 mmol) から出発して、131 mg (67%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 174-175°C；MS (ES) m/z 284.2 [M+H]⁺.

C₁₈H₂₁NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 66.15；H, 6.31；N, 3.51.

計測値：C, 65.89；H, 6.27；N, 3.17

【0485】

実施例 27

{ [8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (200 mg, 0.46 mmol) から出発して、125 mg (66%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 181-182°C；MS (ES) m/z 292.1 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₅F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.97；H, 4.70；N, 3.44.

計測値：C, 58.80；H, 4.69；N, 3.13

【0486】

実施例 28

{ [8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (200 mg, 0.46 mmol) から出発して、135 mg (71%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 174-175°C；MS (ES) m/z 292.1 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₅F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.97；H, 4.70；N, 3.44.

計測値：C, 58.86；H, 4.77；N, 3.37

【0487】

実施例 29

{ [8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (185 mg, 0.42 mmol) から出発して、135 mg (77%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 193-194°C；MS (ES) m/z 292.1 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₅F₂NO₂・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 58.97；H, 4.70；N, 3.44.

10

20

30

40

50

計測値：C, 58.64; H, 4.51; N, 3.25

【0488】

実施例 30

{ [8-(2,3-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,3-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (155 mg, 0.34 mmol) から出発して、37 mg (25%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 159-160°C；MS (ES) m/z 316.1.

C₁₈H₂₁NO₄・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 61.25; H, 5.84; N, 3.25.

計測値：C, 61.04; H, 5.79; N, 3.19

【0489】

実施例 31

{ [8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } メチルアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (230 mg, 0.50 mmol) から出発して、51 mg (24%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 172-173°C；MS (ES) m/z 320.1.

C₁₇H₁₈ClNO₃・C₄H₄O₄について元素分析：

理論値：C, 57.87; H, 5.09; N, 3.21.

計測値：C, 57.82; H, 4.42; N, 3.16

【0490】

実施例 32

N- { [8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } エタンアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (142 mg, 0.33 mmol) から出発して、107 mg (77%) の標記化合物をフマル酸塩として得た，融点 196-197°C；MS (ES) m/z 304.1.

実施例 33

N- { [8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル } エタンアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、92 mg (62%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 179-180°C；MS (ES) m/z 338.1 [M+H]⁺.

【0491】

実施例 34

N- { [8-(2-クロロフェニル)-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：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (140 mg, 0.32 mmol) から出発して、88 mg (62%) の標記化合物をフマル酸塩として得た，融点 166-167°C；MS (ES) m/z 318.1 [M+H]⁺.

【0492】

実施例 35

N- { [8-(2,4-ジクロロフェニル)-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：

10

20

30

40

50

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、77 mg (51%) の標記化合物をフマル酸塩として得た、融点 178-179 °C; MS (ES) m/z 352.1 [M+H]⁺。

【0493】

実施例 36

N-{[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-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:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (140 mg, 0.33 mmol) から出発して、58 mg (41%) の標記化合物をフマル酸塩として得た; 融点 199-200 °C; MS (ES) m/z 318.1 [M+H]⁺。

10

【0494】

実施例 37

N-{[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-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:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、70 mg (51%) の標記化合物をフマル酸塩として得た、融点 222-223 °C; MS (ES) m/z 352.1 [M+H]⁺。

20

【0495】

実施例 38

{[8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}ジメチルアミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (140 mg, 0.33 mmol) から出発して、69 mg (51%) の標記化合物をフマル酸塩として得た; 融点 196-197 °C; MS (ES) m/z 304.1 [M+H]⁺。

【0496】

実施例 39

{[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}ジメチルアミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、84 mg (51%) の標記化合物をフマル酸塩として得た、融点 232-233 °C; MS (ES) m/z 338.1 [M+H]⁺。

30

【0497】

実施例 40

N-{[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-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-2-エン-1-アミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、58 mg (39%) の標記化合物をフマル酸塩として得た、融点 167-168 °C; MS (ES) m/z 350.1 [M+H]⁺。

40

【0498】

実施例 41

{[8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}(シクロプロピルメチル)-アミン:

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (142 mg, 0.33 mmol)

50

から出発して、112 mg (76%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 138-140℃；MS (ES) m/z 330.1 [M+H]⁺。

【0499】

実施例 42

(シクロプロピルメチル) { [8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、61 mg (39%) の標記化合物をフマル酸塩として得た，融点 155-156℃；MS (ES) m/z 364.1 [M+H]⁺。

10

【0500】

実施例 43

N- { [8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-yl] メチル} シクロプロパンアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (142 mg, 0.33 mmol) から出発して、79 mg (55%) の標記化合物をフマル酸塩として得た；融点 148-149℃；MS (ES) m/z 316.1 [M+H]⁺。

【0501】

実施例 44

N- { [8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} シクロプロパンアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、66 mg (44%) の標記化合物をフマル酸塩として得た，融点 181-182℃；MS (ES) m/z 350.1 [M+H]⁺。

20

【0502】

実施例 45

N- { [8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} シクロブタンアミン：

トルエン-4-スルホン酸 8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4]-ジオキシン-2-イル-メチルエステル (150 mg, 0.32 mmol) から出発して、109 mg (70%) の標記化合物をフマル酸塩として得た，融点 204-205℃；MS (ES) m/z 364.1 [M+H]⁺。

30

【0503】

実施例 46

{ [(2S)-8-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン：

(S)-2-アジドメチル-8-(2, 6-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン (1.33 g, 3.95 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、トリフェニルホスフィン (1.5 g, 5.9 mmol) および水を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。酢酸エチル中0~10%のメタノールおよび1%のNH₄OHを用いるクロマトグラフィーにより、無色油状物を得た。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (0.95 g, 69%) に変換し、白色固体を得た。融点 165-167℃；[α]_{D25} = +20.00° (c MeOH中1%溶液)。

40

C₁₅H₁₃Cl₂NO₂・HCl について元素分析：

理論値：C, 51.97；H, 4.07；N, 4.04。

計測値：C, 51.60；H, 4.39；N, 3.64

【0504】

50

実施例 47

{ [(2S) - 8 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

(S) - 2-アジドメチル-8 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0.26 g, 0.73 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、ポリマー担持トリフェニルホスフィン (約 3 mmol / g, 2.0 mmol) および水を加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌し、セライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (0.17 g, 65%) に変換し、白色固体を得た。融点 165 - 167 °C; $[\alpha]_D^{25} = +16.81^\circ$ (c = 5.4 MG / 7 ML, MeOH).

10

$C_{15}H_{12}Cl_2FNO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 49.41; H, 3.59; N, 3.84.

計測値: C, 49.02; H, 3.54; N, 3.64

【0505】実施例 48

{ [(2S) - 2-メチル-8-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

(S) - 2-アジドメチル-2-メチル-8-フェニル-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0.17 g, 0.60 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、ポリマー担持トリフェニルホスフィン (約 3 mmol / g, 2.0 mmol) および水を加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌し、セライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物を酢酸エチル中に溶解し、1 当量のフマル酸を加えてエタノールから結晶化させることにより、白色固体フマル酸塩 (29 mg, 16%) に変換させた。融点 130 - 133 °C; MS (ES) m/z 256.1 [M+H]⁺.

20

$C_{16}H_{17}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ について元素分析:

理論値: C, 64.68; H, 5.70; N, 3.77.

計測値: C, 64.42; H, 5.73; N, 3.46

【0506】実施例 49

{ [(2S) - 8 - (2-クロロフェニル) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

(S) - 2-アジドメチル-8 - (2-クロロフェニル) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] -ジオキシン (0.16 g, 0.51 mmol) およびポリマー担持トリフェニルホスフィン (約 3 mmol / g, 1.5 mmol) から出発して、実施例 48 について記載した手順により、標記化合物 (0.10 g, 91%) を無色油状物として得た。油状物をイソプロピルアルコール中に溶解し、1 当量のフマル酸を加えて、フマル酸塩を白色固体として得た。融点 149 - 152 °C; MS (ES) m/z 290.1 [M+H]⁺.

40

$C_{16}H_{16}ClNO_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.85 H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 57.04; H, 5.19; N, 3.33.

計測値: C, 56.59; H, 4.74; N, 3.06

【0507】実施例 50

{ [(2S) - 8 - (3-クロロフェニル) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メチル} アミン:

(S) - 2-アジドメチル-8 - (3-クロロフェニル) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] -ジオキシン (0.17 g, 0.54 mmol) およびポリマー担持トリフェニルホスフィン (約 3 mmol / g, 0.27 g) から出発して、実施例

50

48について記載した手順により、標記化合物(0.13g, 83%)を無色油状物として得た。油状物をイソプロピルアルコール中に溶解し、1当量のフマル酸を加えて、フマル酸塩を白色固体として得た。融点 110–113℃; MS (ES) m/z 290.1 [M+H]⁺.

$C_{16}H_{16}ClNO_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.50 H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 57.91; H, 5.10; N, 3.38.

計測値: C, 57.84; H, 5.12; N, 3.38

【0508】

実施例 51

{ [(2S)-8-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}アミン:

10

(S)-2-アジドメチル-8-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン(0.23g, 0.73mmol)およびポリマー担持トリフェニルホスフィン(約3mmol/g, 0.24g)から出発して、実施例48について記載した手順により、標記化合物(0.18g, 85%)を無色油状物として得た。油状物をイソプロピルアルコール中に溶解し、1当量のフマル酸を加えて、フマル酸塩を白色固体として得た。融点 155–158℃; MS (ES) m/z 290.1; MS (ES) m/z 331.1 [M+H]⁺.

$C_{16}H_{16}ClNO_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 56.68; H, 5.23; N, 3.30.

計測値: C, 56.75; H, 4.87; N, 3.07

20

【0509】

実施例 52

{ [(2S)-8-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}アミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン(0.13g, 0.42mmol)およびポリマー担持トリフェニルホスフィン(約3mmol/g, 0.14g)から出発して、実施例48について記載した手順により、標記化合物(0.11g, 90%)を無色油状物として得た。油状物をイソプロピルアルコール中に溶解し、1当量のフマル酸を加えて、フマル酸塩を白色固体として得た。融点 128–131℃; MS (ES) m/z 286.1 [M+H]⁺.

30

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1.75 H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 58.26; H, 6.17; N, 3.24.

計測値: C, 58.00; H, 5.87; N, 3.19

【0510】

実施例 53

{ [(2S)-2-メチル-8-チエン-3-イル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メチル}アミン:

(S)-2-アジドメチル-8-チエン-3-イル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシン(0.13g, 0.45mmol)およびポリマー担持トリフェニルホスフィン(約3mmol/g, 0.15g)から出発して、実施例48について記載した手順により、所望の生成物(0.11g, 93%)を無色油状物として得た。油状物をイソプロピルアルコール中に溶解し、1当量のフマル酸を加えて、フマル酸塩を白色固体として得た。融点 158–161℃; MS (ES) m/z 262.1; MS (ES) m/z 303.1 [M+H]⁺.

40

$C_{14}H_{15}NO_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25 H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 56.61; H, 5.15; N, 3.67.

計測値: C, 56.85; H, 5.02; N, 3.47

【0511】

50

実施例 5 4

1- [4- (2, 4-ジクロロフェニル) -6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] メタンアミン:

2-アジドメチル-4- (2, 4-ジクロロフェニル) -6-フルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール (0. 24 g, 0. 7 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、トリフェニルホスフィン (0. 22 g, 0. 84 mmol) および水を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、セライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (115 mg, 46%) に変換させ、白色固体を得た。融点 218-220°C; MS (ES) m/z 314. 0 [M+H]⁺.

10

C₁₄H₁₀C₁₂FN₂O₂・HCl・0. 25 H₂Oについて元素分析:

理論値: C, 47. 35; H, 3. 26; N, 3. 94.

計測値: C, 47. 24; H, 2. 99; N, 3. 89

【0512】

実施例 5 5

1- [4- (2, 6-ジクロロフェニル) -6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル] メタンアミン:

2-アジドメチル-4- (2, 6-ジクロロフェニル) -6-フルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール (0. 16 g, 0. 47 mmol) のテトラヒドロフラン中溶液へ、トリフェニルホスフィン (0. 18 g, 0. 71 mmol) および水を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、セライトパッドから濾過した。溶媒を真空下で除去し、無色油状物を形成させた。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (76 mg, 46%) に変換させ、白色固体を得た。融点 224-226°C; MS (ES) m/z 314. 0 [M+H]⁺.

20

C₁₄H₁₀C₁₂FN₂O₂・HClについて元素分析:

理論値: C, 47. 96; H, 3. 16; N, 3. 99.

計測値: C, 48. 20; H, 2. 96; N, 3. 86

【0513】

実施例 5 6

1- [(2S) -8- (2-クロロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル] メタンアミン:

30

中間体2について記載した手順により (R) -トルエン-4-スルホン酸8-ホルミル-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イルメチルエステルから調製した (R) -トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イルメチルエステル (0. 90 g, 1. 9 mmol)、および2-クロロベンゼンボロン酸 (1. 2 g, 7. 6 mmol) の50 mLのDME中溶液へ、10 mLの水および0. 50 g (4. 7 mmol) の炭酸ナトリウムを加えた。混合物をアルゴン下で還流し、112 mgのテトラキス (トリフェニルホスフィ) パラジウム (0) を加えた。還流を一晩続けた。溶媒を真空除去し、400 mLの塩化メチレンで置換した。溶液を250 mL部分の水および飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、730 mgの (R) -トルエン-4-スルホン酸8- (2-クロロフェニル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イルメチルエステルを得た。これを25 mLのDMF中に溶解し、650 mg (10 mmol) のアジ化ナトリウムを加え、混合物を70~80°Cで一晩加熱した。溶媒を真空除去し、250 mLの塩化メチレンを加えた。混合物を200 mL部分の水および飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮し、510 mgの (S) -2-アジドメチル-8- (2-クロロフェニル) -2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンを黄色油状物として得た。室温で、この油状物の50 mLのTHF中溶液を2. 4 gのポリマー担持トリフェニルホスフィンおよび10 mLの水で4日間処理した。混合

40

50

物をセライトから濾過し、真空下で濃縮し、油状物を得た。塩化メチレン中の0～5%のメタノールを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー、続いて、150mgのフマル酸を加えてエタノールから再結晶化することにより、0.40gの標記化合物を白色固体として得た。融点 $200-1^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+12.00^{\circ}$ ($c=1\%$ 溶液, MeOH); MS (ES) m/z 276.0.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ について元素分析:

理論値: C, 58.25; H, 4.63; N, 3.57.

計測値: C, 58.15; H, 4.59; N, 3.42

【0514】

実施例 57

1-[(2S)-8-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル]メタンアミン:

中間体2について記載した手順により(R)-トルエン-4-スルホン酸8-ホルミル-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステルから調製した(R)-トルエン-4-スルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(0.90g, 1.9mmol)、および2-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(1.44g, 7.6mmol)の50mLのDME中溶液へ、10mLの水および0.50g(4.7mmol)の炭酸ナトリウムを加えた。混合物をアルゴン下で還流させ、112mgのテトラキス(トリフェニルホスフィ)パラジウム(0)を加えた。還流を一晩続けた。溶媒を真空除去し、400mLの塩化メチレンで置換した。溶液を250mL部分の水および飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、750mgの(R)-トルエン-4-スルホン酸8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステルを得た。これを25mLのDMF中に溶解し、650mg(10mmol)のアジ化ナトリウムを加え、混合物を70～80℃で24時間加熱した。溶媒を真空除去し、250mLの塩化メチレンを加えた。混合物を250mL部分の水および飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮し、540mgの(S)-2-アジドメチル-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシンを黄色油状物として得た。室温で、この油状物の50mLのTHF中溶液を、2.4gのポリマー担持トリフェニルホスフィンおよび10mLの水で4日間処理した。混合物をセライトから濾過し、真空濃縮し、油状物を得た。塩化メチレン中0～5%のメタノールを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー、続いて、150mgのフマル酸を加えてエタノールから再結晶化することにより、0.44gの標記化合物を白色固体として得た。融点 $205-6^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-13.2^{\circ}$ ($c=1\%$ 溶液, MeOH); MS (ES) m/z 310.1.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ について元素分析:

理論値: C, 56.47; H, 4.27; N, 3.29.

計測値: C, 56.38; H, 4.03; N, 3.22. PASS

【0515】

実施例 58

(2S)-[6-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(2-クロロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(0.29g, 0.86mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、0.18g(58%)の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 $228-230^{\circ}\text{C}$; HRMS ESI m/z 310.0399 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ について分析:

理論値: C, 51.97; H, 4.07; N, 4.04.

10

20

30

40

50

計測値：C, 51.94; H, 3.59; N, 3.84

【0516】

実施例 59

(2S) - [6-クロロ-8-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2-フルオロフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン (0.23 g, 0.72 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.21 g (88%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 176-178°C; HRMS ESI m/z 294.0710 [M+H]⁺.

10

C₁₅H₁₃ClFNO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 54.56; H, 4.27; N, 4.24.

計測値: C, 55.41; H, 4.41; N, 3.87。

【0517】

実施例 60

(2S) - [6-クロロ-8-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン (0.26 g, 0.82 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.20 g (75%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 245°C; HRMS ESI m/z 290.0956 [M+H]⁺.

20

C₁₆H₁₆ClNO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 58.91; H, 5.25; N, 4.29.

計測値: C, 59.03; H, 4.92; N, 4.20。

【0518】

実施例 61

(2S) - [6-クロロ-8-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2-メトキシフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン (0.28 g, 0.84 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.21 g (74%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 188-189°C; HRMS ESI m/z 306.0905 [M+H]⁺.

30

C₁₆H₁₆ClNO₃・HCl について元素分析:

理論値: C, 56.16; H, 5.01; N, 4.09.

計測値: C, 56.84; H, 4.82; N, 3.52

【0519】

実施例 62

(2S) - [6-クロロ-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン (0.23 g, 0.62 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.22 g (92%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 231-233°C; HRMS ESI m/z 344.0667 [M+H]⁺.

40

C₁₆H₁₃ClF₃NO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 50.55; H, 3.71; N, 3.68.

計測値: C, 50.68; H, 3.41; N, 3.62

【0520】

50

実施例 6 3

(2 S) - [6-クロロ-8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2, 3-ジメトキシフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0. 28 g, 0. 77 mmol) から出発して、実施例 5 4 について記載した手順により、0. 21 g (72%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 197-199°C; HRMS ESI m/z 336. 1009 [M+H]⁺.

C₁₇H₁₈ClNO₄・HCl について元素分析:

理論値: C, 54. 85; H, 5. 14; N, 3. 76.

計測値: C, 54. 64; H, 5. 09; N, 3. 65

【0521】

実施例 6 4

(2 S) - [6-クロロ-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0. 29 g, 0. 78 mmol) から出発して、実施例 5 4 について記載した手順により、0. 14 g (47%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 140°C; HRMS ESI m/z 344. 0009 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₂Cl₃NO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 47. 28; H, 3. 44; N, 3. 68.

計測値: C, 47. 30; H, 3. 76; N, 3. 35

【0522】

実施例 6 5

(2 S) - [6-クロロ-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0. 29 g, 0. 83 mmol) から出発して、実施例 5 4 について記載した手順により、0. 17 g (55%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 110°C; HRMS ESI m/z 324. 0555 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₅Cl₂NO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 53. 28; H, 4. 47; N, 3. 88.

計測値: C, 54. 00; H, 4. 76; N, 3. 36

【0523】

実施例 6 6

(2 S) - [6-クロロ-8-(2, 4-ジトリフルオロメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-2-イル] -メチルアミン:

(S) - 2-アジドメチル-8-(2, 4-ジトリフルオロメチルフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0. 33 g, 0. 75 mmol) から出発して、実施例 5 4 について記載した手順により、0. 25 g (75%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 120°C; HRMS ESI m/z 412. 0540 [M+H]⁺.

C₁₇H₁₂ClF₆NO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 45. 56; H, 2. 92; N, 3. 13.

計測値: C, 45. 45; H, 2. 64; N, 2. 97

【0524】

実施例 6 7

(2 S) - [6-クロロ-8-(2, 5-ジクロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-

ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イル] -メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(2, 5-ジクロロフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン (0.28 g, 0.75 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.23 g (79%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 205-207°C; HRMS ESI m/z 344.0009 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₂Cl₃NO₂・HCl について分析:

理論値: C, 47.28; H, 3.44; N, 3.68.

計測値: C, 48.87; H, 3.62; N, 3.29

【0525】

実施例 68

(2S)-[6-クロロ-8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イル] -メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン (0.29 g, 0.79 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.23 g (78%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 230-232°C; HRMS ESI m/z 340.0510 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₅Cl₂NO₃・HCl について元素分析:

理論値: C, 51.02; H, 4.28; N, 3.72.

計測値: C, 50.90; H, 4.17; N, 3.63

【0526】

実施例 69

(2S)-[6-クロロ-8-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イル] -メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(2, 6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン (0.38 g, 1.15 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.26 g (67%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 220-222°C; HRMS ESI m/z 304.1108 [M+H]⁺.

C₁₇H₁₈ClNO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 60.01; H, 5.63; N, 4.12.

計測値: C, 60.11; H, 5.65; N, 3.90.

【0527】

実施例 70

(2S)-[7-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イル] -メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-7-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン (0.1 g, 0.29 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、55 mg (54%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 105°C; HRMS ESI m/z 310.0411 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₃Cl₂NO₂・HCl について元素分析:

理論値: C, 51.97; H, 4.07; N, 4.04.

計測値: C, 52.49; H, 4.32; N, 3.67

【0528】

実施例 71

(2S)-[8-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-2-イル] -メチルアミン:

(S)-2-アジドメチル-8-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン (0.18 g, 0.58 mmol) から出発して

10

20

30

40

50

、実施例 54 について記載した手順により、65 mg (34%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 208–210 °C; HRMS ESI m/z 294.0688 [M+H]⁺。

【0529】

実施例 72

((2S) - 7-クロロ-8-オトリル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-2-イル) メタンアミン:

(2S) - 2 - (アジドメチル) - 7-クロロ-8-オトリル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン (0.60 g, 1.9 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.48 g (77%) の標記化合物を泡沫体様の塩酸塩として得た; はっきりした融点は得られなかった; MS ESI m/z 290.0 [M+H]⁺。

C₁₆H₁₆ClNO₂ · HCl について元素分析:

理論値: C, 58.91; H, 5.25; N, 4.29.

計測値: C, 57.47; H, 5.8; N, 3.95

【0530】

実施例 73

((2S) - 7-クロロ-8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-2-イル) メタンアミン:

(2S) - 2 - (アジドメチル) - 7-クロロ-8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン (0.25 g, 0.67 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、97 mg (38%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 84 °C; MS ESI m/z 344.0 [M+H]⁺。

C₁₆H₁₃ClF₃NO₂ · HCl · 0.3 C₁₆H₁₄ について元素分析:

理論値: C, 52.65; H, 4.52; N, 3.45.

計測値: C, 52.54; H, 4.61; N, 3.06

【0531】

実施例 74

((2S) - 7-フルオロ-8-オトリル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-2-イル) メタンアミン:

(2S) - 2 - (アジドメチル) - 7-フルオロ-8-オトリル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン (0.12 g, 0.40 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、44 mg (35%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 183–185 °C; HRMS ESI m/z 274.1253 [M+H]⁺。

C₁₆H₁₆FN₂O₂ · HCl について元素分析:

理論値: C, 54.56; H, 4.27; N, 4.24.

計測値: C, 55.68; H, 4.35; N, 4.02

【0532】

実施例 75

((2S) - 7-フルオロ-8 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-2-イル) メタンアミン:

(2S) - 2 - (アジドメチル) - 7-フルオロ-8 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン (0.8 g, 0.40 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、166 mg の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 65 °C; MS ESI m/z 328.0 [M+H]⁺。

C₁₅H₁₂Cl₂FN₂O₂ · HCl · 0.3 C₁₆H₁₄ について元素分析:

理論値: C, 51.66; H, 4.44; N, 3.59.

計測値: C, 51.76; H, 4.24; N, 3.45

【0533】

実施例 76

1-〔6-フルオロ-4-(2-メトキシフェニル)-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル〕メタンアミン：

2-アジドメチル-4-(2-メトキシ(methoxy)-フェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(77mg, 0.26mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、標記化合物(25mg, 31%)を白色固体塩酸塩として得た。融点 184-186℃；MS(ES)m/z 276.1 [M+H]⁺

C₁₅H₁₄FN₃O₃・HCl について元素分析：

理論値：C, 57.79；H, 4.85；N, 4.49.

計測値：C, 57.33；H, 4.60；N, 4.28

【0534】

実施例 77

1-(6-フルオロ-4-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル)メタンアミン：

2-アジドメチル-4-フェニル-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(76mg, 0.86mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、標記化合物(44.5mg, 56%)を白色固体塩酸塩として得た。融点 227-229℃. MS(ES)m/z 246.1；HRMS：C₁₄H₁₂FN₃O₂+H⁺について理論値：246.09248；計測値 ESI, [M+H]⁺, 246.0923

【0535】

実施例 78

1-〔4-(3-クロロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル〕メタンアミン：

2-アジドメチル-4-(3-クロロフェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(90mg, 0.29mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、標記化合物(38.9mg, 42%)を白色固体塩酸塩として得た。融点 267-270℃. HRMS：C₁₄H₁₁ClFN₃O₂+H⁺について理論値：280.05351；計測値 (ESI, [M+H]⁺), 280.0535

【0536】

実施例 79

1-〔4-(4-クロロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル〕メタンアミン：

2-アジドメチル-4-(4-クロロフェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(73mg, 0.24mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、標記化合物(46.3mg, 61%)を白色固体の塩酸塩として得た。融点 262-264℃. HRMS：C₁₄H₁₁ClFN₃O₂+H⁺について理論値：280.05351；計測値 (ESI, [M+H]⁺), 280.0535

【0537】

実施例 80

1-〔4-(2-メチルフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル〕メタンアミン：

2-アジドメチル-4-(2-メチルフェニル)-6-フルオロ-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール(78mg, 0.27mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、標記化合物(52.7mg, 59%)を白色固体の塩酸塩として得た。融点 197-200℃. MS(ES)m/z 260.1

【0538】

実施例 81

1-〔4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソ

10

20

30

40

50

ールー２－イル】メタンアミン：

２－アジドメチル－４－（２，５－ジクロロフェニル）－６－フルオロベンゾ [1， 3] ジオキソール（ 88 mg， 0.26 mmol ）から出発して、実施例 54 について記載した手順により、標記化合物（ 54.8 mg， 60 % ）を白色固体の塩酸塩として得た。融点 204－205℃；MS（ES）m/z 314.0.

$C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$ について元素分析：

理論値：C，47.35；H，3.26；N，3.94.

計測値：C，47.24；H，2.99；N，3.89

【0539】

実施例 8 2

１－[４－（２－トリフルオロメチルフェニル）－６－フルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル】メタンアミン：

２－アジドメチル－４－（２－トリフルオロメチルフェニル）－６－フルオロベンゾ [1， 3] ジオキソール（ 85 mg， 0.25 mmol ）から出発して、実施例 54 について記載した手順により、標記化合物（ 51.5 mg， 59 % ）を白色固体の塩酸塩として得た。融点 178－180℃；MS（ES）m/z 314.0；HRMS： $C_{15}H_{11}F_4NO_2 + H^+$ について理論値：314.0804；計測値（ESI， $[M+H]^+$ ），314.0804

【0540】

実施例 8 3

１－[４－（２－フルオロフェニル）－６－フルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル】メタンアミン：

２－アジドメチル－４－（２－フルオロフェニル）－６－フルオロベンゾ [1， 3] ジオキソール（ 97 mg， 0.34 mmol ）から出発して、実施例 54 について記載した手順により、標記化合物（ 44.4 mg， 44 % ）を白色固体の塩酸塩として得た。融点 234－235℃；MS（ES）m/z 264.1；HRMS： $C_{14}H_{11}F_2NO_2 + H^+$ について理論値：264.0836；計測値（ESI， $[M+H]^+$ ），264.0821

【0541】

実施例 8 4

１－[４－（２－クロロフェニル）－６－フルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル】メタンアミン：

２－アジドメチル－４－（２－クロロフェニル）－６－フルオロベンゾ [1， 3] ジオキソール（ 93 mg， 0.30 mmol ）から出発して、実施例 54 について記載した手順により、標記化合物（ 42.7 mg， 47 % ）を白色固体の塩酸塩として得た。融点 192－194℃；MS（ES）m/z 280.1

【0542】

実施例 8 5

１－[（２S）－４－（２，６－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル】メタンアミン：

0℃で、１－[４－（２，６－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－２－イル】メタンアミン（ 2.88 g， 9.2 mmol ）のテトラヒドロフラン中溶液へ、クロロギ酸ベンジル（ 1.71 mL， 12 mmol ）およびジイソプロピルエチルアミン（ 4.0 mL， 23 mmol ）を加えた。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、水でクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出した。溶媒を真空下で除去し、6.25 g の無色油状物を形成した。（ 2 S ）－エナンチオマーの対応する C b z 誘導体を超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）により単離した。所望のフラクションを合わせ、溶媒を真空下で除去した。0℃で、粗油状物（ 1.75 g， 3.8 mmol ）をアセトニトリル中に溶解し、0℃で、ヨードトリメチルシラン（ 1.65 mL， 11.4 mmol ）および塩化水素（ジエチルエーテル中 1.0 M， 4.24 mL， 4.2 mmol ）を溶液へ

10

20

30

40

50

加えた。反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌し、次いで、1 N の HCl 水溶液でクエンチした。混合物をエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を 1 N の HCl (3 × 50 mL) で洗浄した。水相を合わせ、10% 水酸化カリウムで中和した (PH > 7)。中和した水溶液を塩化メチレン (3 × 50 mL) で抽出し、有機相を合わせた。溶媒を真空下で除去し、塩化メチレン中 10% メタノールを用いるクロマトグラフィーにより、所望の (2S) - エナンチオマーを無色油状物として得た。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (1.0 g) に変換させ、白色固体を得た。融点 224 - 225℃; $[\alpha]_D^{25} = +53.00^\circ$ (c = 1% 溶液, DMSO); MS (ES) m/z 314.0.

$C_{14}H_{10}C_{12}FNO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 47.96; H, 3.16; N, 3.99.

計測値: C, 47.92; H, 3.12; N, 3.84

【0543】

実施例 86

1 - [(2R) - 4 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル] メタンアミン:

標記化合物は、実施例 85 に記載した手順に従って調製した。SFC 方法を用いることにより、(2S) - エナンチオマーの単離と同時に、(2R) - エナンチオマーの所望の Cbz 誘導体 (1.91 g) を得た。Cbz 保護基を除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン中 10% メタノール) により精製し、標記化合物を無色油状物として得た。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (1.01 g) に変換させ、白色固体を得た。融点 206 - 208℃; MS (ES) m/z 314.0 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25} = -50.00^\circ$ (c = 1% 溶液, DMSO).

$C_{14}H_{10}C_{12}FNO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 47.96; H, 3.16; N, 3.99.

計測値: C, 47.78; H, 3.05; N, 3.89

【0544】

実施例 87

1 - [4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン:

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 2 - イル - メチルエステル (0.1 g 0.23 mmol) およびメチルアミン (1.0 M の THF, 10 当量) の DMSO 中溶液を 70℃で一晩加熱した。反応を 1 N の水酸化ナトリウムでクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (10% メタノールの塩化メチレン) により精製し、標記化合物を無色油状物として得た。油状物を酢酸エチル中に溶解し、過剰なエーテル塩酸を用いてその塩酸塩 (1.01 g) に変換させ、白色固体を得た。融点 132 - 134℃; MS (ES) m/z 294.0.

$C_{15}H_{13}ClFNO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 54.56; H, 4.27; N, 4.24.

計測値: C, 54.36; H, 3.99; N, 4.00.

【0545】

実施例 88

N - { [4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - イル] メチル } エタンアミン:

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 2 - イル - メチルエステル (0.1 g 0.23 mmol) およびエチルアミン (1.0 M の THF, 10 当量) から出発して、実施例 87 について記載した

手順により、32.3 mg (41%) の標記化合物を白色固体の塩酸塩として得た。融点 182–183 °C; MS (ES) m/z 308.1.

$C_{16}H_{15}ClFNO_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$ について元素分析:

理論値: C, 55.11; H, 4.77; N, 4.02.

計測値: C, 55.13; H, 4.46; N, 3.74

【0546】

実施例 89

1-[4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-イル]-N,N-ジメチルメタンアミン:

トルエン-4-スルホン酸 4-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル-メチルエステル (0.1 g 0.23 mmol) および N,N-ジメチルアミン (1.0 M の THF, 10 当量) から出発して、実施例 87 について記載した手順により、55.3 mg (70%) の標記化合物を白色固体の塩酸塩として得た。融点 211–212 °C; MS (ES) m/z 308.1

【0547】

実施例 90

[6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.18 g, 0.56 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、73 mg (39%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250 °C; MS (ES) m/z 296.0 [M+H]⁺.

$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 50.56; H, 3.64; N, 4.21.

計測値: C, 50.69; H, 3.27; N, 4.17

【0548】

実施例 91

[6-クロロ-4-(2-メチルフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-メチルフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.20 g, 0.66 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.12 g (59%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250 °C; MS (ES) m/z 276.1 [M+H]⁺.

$C_{15}H_{14}ClO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 57.71; H, 4.84; N, 4.49.

計測値: C, 57.93; H, 4.99; N, 4.36

【0549】

実施例 92

[6-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.18 g, 0.57 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、82 mg (44%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 245–246 °C; MS (ES) m/z 292.1 [M+H]⁺.

$C_{15}H_{14}ClNO_3 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 54.90; H, 4.61; N, 4.27.

計測値: C, 54.91; H, 4.80; N, 4.18

【0550】

実施例 93

[6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.18 g, 0.57 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、82 mg (44%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 245–246 °C; MS (ES) m/z 292.1 [M+H]⁺.

$C_{15}H_{14}ClFO_2 \cdot HCl$ について元素分析:

理論値: C, 54.90; H, 4.61; N, 4.27.

計測値: C, 54.91; H, 4.80; N, 4.18

イル]ーメチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.18 g, 0.59 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、86 mg (46%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250 °C; MS ES m/z 280.1 [M+H]⁺.

C₁₄H₁₁ClFNO₂ · HCl について元素分析:

理論値: C, 53.19; H, 3.83; N, 4.43.

計測値: C, 53.34; H, 3.75; N, 4.30.

【0551】

実施例 94

10

[6-クロロ-4-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]ーメチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.19 g, 0.54 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.117 g (60%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 228-230 °C; MS ES m/z 326.0 [M+H]⁺.

C₁₅H₁₃Cl₂NO₃ · HCl · 0.5 H₂O について元素分析:

理論値: C, 48.48; H, 4.07; N, 3.77.

計測値: C, 48.53; H, 4.06; N, 3.68

【0552】

20

実施例 95

[6-クロロ-4-(2,3-ジメトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]ーメチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,3-ジメトキシフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.20 g, 0.57 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、0.115 g (56%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 228-230 °C; MS ES m/z 322.1 [M+H]⁺.

C₁₆H₁₆ClNO₄ · HCl · 0.5 H₂O について元素分析:

理論値: C, 52.33; H, 4.94; N, 3.81.

計測値: C, 52.43; H, 4.59; N, 3.67

30

【0553】

実施例 96

[6-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]ーメチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.12 g, 0.34 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、53 mg (42%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250 °C; MS ES m/z 330.0 [M+H]⁺.

C₁₄H₁₀Cl₃NO₂ · HCl について元素分析:

理論値: C, 45.81; H, 3.02; N, 3.82.

計測値: C, 45.98; H, 3.44; N, 3.61

40

【0554】

実施例 97

[6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-イル]ーメチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [1, 3] ジオキソール (0.20 g, 0.59 mmol) から出発して、実施例 54 について記載した手順により、90 mg (44%) の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250 °C; MS ES m/z 310.0 [M+H]⁺.

【0555】

50

実施例 9 8

[6-クロロ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール(0.16g, 0.45mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、28mg(17%)の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 246-248℃; MS ES m/z 330.0 [M+H]⁺。

【0556】

実施例 9 9

[6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール(0.20g, 0.62mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、92mg(44%)の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 > 250℃; MS ES m/z 298.0 [M+H]⁺。

C₁₄H₁₀Cl₃NO₂・HClについて元素分析:

理論値: C, 50.32; H, 3.32; N, 4.19.

計測値: C, 50.48; H, 3.10; N, 4.08

【0557】

実施例 100

[6-クロロ-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-6-クロロ-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール(0.14g, 0.40mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、53mg(37%)の標記化合物を塩酸塩として得た。融点 225-227℃; MS ES m/z 322.1 [M+H]⁺。

C₁₆H₁₆ClNO₄・HClについて元素分析:

理論値: C, 53.65; H, 4.78; N, 3.91.

計測値: C, 53.40; H, 4.44; N, 3.81

【0558】

実施例 101

[6-クロロ-4-ビフェニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル]-メチルアミン:

2-アジドメチル-4-ビフェニル-2-イル-6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール(0.31g, 0.85mmol)から出発して、実施例54について記載した手順により、0.25gアミンを得た。80mgのアミンを用いて、38mgの標記化合物を塩酸塩として生成した。融点 196-198℃; MS ES m/z 338.1 [M+H]⁺。

【0559】

上記した一般的手順を用いて、実施例102~108を調製した。

【0560】

実施例 102

C-[(S)-8-(2,4-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン (I-133):

(S)-2-アジドメチル-8-(2,4-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(450mg, 2.25mmol)から出発して、270mg(40%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS (ESI) m/z 270.2 [M+H]⁺。

【0561】

実施例 103

10

20

30

40

50

C-[(S)-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-127):

(S)-2-アジドメチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(310mg, 1.55mmol)から出発して、210mg(42%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 286.4[M+H]⁺。

【0562】

実施例104

C-[(S)-8-(4-エトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-132):

(S)-2-アジドメチル-8-(4-エトキシ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(320mg, 1.6mmol)から出発して、200mg(37%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 300.4[M+H]⁺。

【0563】

実施例105

C-[(S)-8-(2,6-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-168):

(S)-2-アジドメチル-8-(2,6-ジメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(140mg, 0.7mmol)から出発して、60mg(25%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 302.2[M+H]⁺。

【0564】

実施例106

C-[(S)-8-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-143):

(S)-2-アジドメチル-8-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(240mg, 1.2mmol)から出発して、180mg(43%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 318.3[M+H]⁺。

【0565】

実施例107

C-[(S)-8-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-144):

(S)-2-アジドメチル-8-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(250mg, 2.25mmol)から出発して、164mg(22%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 290.3[M+H]⁺。

【0566】

実施例108

C-[(S)-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル]-メチルアミン(I-128):

(S)-2-アジドメチル-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン(370mg, 1.12mmol)から出発して、185mg(48%)の標記化合物を塩酸塩として得た。MS(ESI)m/z 306.2[M+H]⁺。

【0567】

生物学的アッセイ

本発明の化合物は、脳セロトニン受容体の2Cサブタイプでのアゴニストおよび部分的アゴニストであり、故に、統合失調症および関連障害、例えば、統合失調性感情障害、統

10

20

30

40

50

合失調症様障害、L-DOPA-誘導性精神病および双極性障害；強迫性障害およびパニック障害のごとき関連障害を含む鬱；ならびに肥満、ならびにI I型糖尿病、心血管疾患、高血圧、脂質異常症、卒中、変形性関節症、睡眠時無呼吸、胆嚢障害、痛風、特定の癌、特定の不妊症および早死を含む肥満の結果として生じる併存疾患；の処置に関する。本発明の化合物が処置において有用であるこれらの、および他の障害を本明細書に記載する。

【0568】

A. 5HT_{2C}アゴニストおよび部分的アゴニストとしての化合物の有効性の評価

幾つかの標準的な薬理試験手順を用いて、5HT_{2C}アゴニストおよび部分的アゴニストとして作用する本発明の化合物の能力を確立した；用いた手順および得られた結果を以下に示す。試験手順では、5-HTは5-ヒドロキシトリプタミンを表し、mCPPはメタクロロフェニルピペラジンを表し、DOIは1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) イソプロピルアミンを表す。

【0569】

5-HT_{2C}受容体での活性に対する様々な式Iの化合物の親和性を評価するために、ヒト5-ヒドロキシトリプタミン-2C(h5-HT_{2C})受容体を発現するcDNAでトランスフェクトしたCHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞株を、ウシ胎仔血清、グルタミンおよびマーカー：グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(GTP)およびヒポキサンチンチミジン(HT)を補足したDMEM(ダルベッコ改変イーグル培地)中で維持した。途中、培地を交換および分割しながら、細胞を大型培養ディッシュ中で集密まで成長させておいた。集密に到達したら、スクレーピングにより細胞を回収した。回収した細胞を、半容量の新鮮なリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液中に懸濁させ、低速(900×g)で遠心分離した。この操作を一度繰り返した。次いで、polytron設定#7を用いて、回収した細胞を10容量の50mMトリスHCl、pH7.4および0.5mMのEDTA中で15分間ホモジネートした。ホモジネートを900×gで15分間遠心分離し、核粒子および他の細胞残屑を除去した。ペレットを捨て、上清を40,000×gで30分間再度遠心分離した。得られたペレットを小容量のトリスHClバッファー中に再懸濁し、10~25μL容量のアリコート中、組織蛋白質含有量を測定した。ウシ血清アルブミン(BSA)を、Lowry et al., (J. Biol. Chem., 193:265(1951))による蛋白質測定のスタンダードとして用いた。懸濁細胞膜の容量を、0.1%アスコルビン酸、10mMパーギリンおよび4mMのCaCl₂を含有する50mMトリスHClバッファーで調整し、懸濁液1mLあたり1~2mgの組織蛋白質濃度を得た。調製膜懸濁液(何度も濃縮した)を1mL容量のアリコートに分け、続く結合実験で用いるまで-70℃で貯蔵した。

【0570】

結合測定は、96ウェルマイクロタイタープレートフォーマットにて、全量200μLで実施した。各ウェルへ、50mMトリスHClバッファーpH7.4中で作成した、4mMのCaCl₂；20μLの[¹²⁵I]DOI(S.A., 2200Ci/mmol, NEN Life Science)含有の60μLのインキュベーションバッファーを加えた。

【0571】

増大濃度の[¹²⁵I]DOIとの飽和結合により、ヒトセロトニン5-HT_{2C}受容体での[¹²⁵I]DOIの解離定数、KDは0.4nMだった。50μgの受容体蛋白質を含有する100μLの組織懸濁液を最後に加えることにより、反応を開始した。20.0μL容量で加えた1μMの非標識DOIの存在下で非特異的結合を測定する。試験化合物を20.0μLで加えた。混合物を室温で60分間インキュベートした。急速濾過により、インキュベーションを停止した。Packard(登録商標)Filtermate 196 Harvesterを用いて、96ウェルユニフィルター上で、結合したりガンドー受容体複合体を濾過で取り出した。フィルターディスク上で捕獲した結合した複合体を、60℃に加熱した真空オーブン中で乾燥し、6つの光電子増倍管検出器を装着したPa

ckard TopCount（登録商標）の40 μLのMicroscint-20シンチラントを用いる液体シンチレーションにより、放射能を測定した。

【0572】

特異的結合を、結合した全放射能から1 μMの非標識DOIの存在下で結合した量を減じた量として定義する。様々な濃度の試験薬剤の存在下での結合を、薬剤不在下での特異的結合のパーセントとして示す。次いで、これらの結果を、試験薬剤のlog濃度に対する結合log%としてプロットする。データポイントの非直鎖回帰分析により、95%信頼限界で、試験化合物のIC₅₀およびK_i値を得た。或いは、データポイントの減少の線形回帰直線をプロットし、そこから、IC₅₀値は曲線から読み取ることができ、K_i値は以下の等式：

【0573】

【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L/K_D}$$

〔式中、Lは、用いる放射性リガンドの濃度であり、K_Dは、受容体に対するリガンドの解離定数であり、共にnM単位で示される〕

を解くことにより決定できる。

【0574】

以下の表2に、様々な参照化合物についてのK_i値（95%信頼区間）を示す：

【0575】

表2：参照化合物についてのK_iデータ

【表1】

化合物	K _i
リタンセリン	2.0(1.3-3.1)nM
ケタンセリン	94.8(70.7-127.0)nM
ミアンセリン	2.7(1.9-3.8)nM
クロザピン	23.2(16.0-34.0)nM
メチオデピン	4.6(4.0-6.0)nM
メチセルギド	6.3(4.6-8.6)nM
ロキサピン	33.0(24.0-47.0)nM
mCPP	6.5(4.8-9.0)nM
DOI	6.2(4.9-8.0)nM

【0576】

以下の手順を用いて、カルシウム動員におけるその効果を測定することにより、脳5-HT_{2C}でのアゴニスト応答を生じる式Iの化合物の能力を評価した：ヒト5-HT_{2C}受容体を安定に発現するCHO細胞を、10%ウシ胎仔血清および非必須アミノ酸を補足したダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）中で培養した。5-HT_{2C}受容体-刺激カルシウム動員を評価する24時間前に、細胞を40K細胞/ウェルの密度で96-ウェルクリアーボトムブラックウォールプレートに播種した。カルシウム研究のために、細胞をカルシウム指示色素フルオ-3-AMと共にHank緩衝食塩水（HBS）中、60分間37℃でロードした。室温で細胞をHBSで洗浄し、カルシウムイメージの獲得のために、蛍光分析イメージングプレートリーダー（FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA）に移した。アルゴンイオンレーザーを用いて488nmでの励起を成し遂げ、510~560nmの放射フィルタを用いた。蛍光イメージおよび相対強度を1秒間隔で獲得し、FLIPRの内部流体力学モジュールを用いて10のベースラインを測定した後に、アゴニストを加えることにより、細胞を刺激した。蛍光カウントにおける増大は細胞内カルシウムにおける増大に対応する。

【0577】

アゴニストの薬理作用の評価のために、生の蛍光カウントデータの最大値から最小値を差し引くことにより、様々な濃度のアゴニストに対応するカルシウム変化を測定した。次いで、カルシウム変化を、最大効果濃度の5-HTに関して観察された応答のパーセントとして示した。4-パラメーターロジスティック関数を用いて、log-濃度%最大5-HT応答曲線の非直鎖回帰分析により、EC₅₀値を推定した。特定の実施態様において、本発明の化合物は約1000nM以下のEC₅₀を与える。他の実施態様において、本発明の化合物は約100nM以下のEC₅₀を与える。さらなる他の実施態様では、約20nM以下の、さらなる他の実施態様では、約5nM以下の、および特定の実施態様では、約2nM以下のEC₅₀を与える。

10

【0578】

様々な参照化合物についてのEC₅₀値を以下の表3に示す。

【0579】

表3：参照化合物についてのEC₅₀データ：

【表2】

化合物	EC ₅₀
5-HT EC ₅₀	0.5nM
DOI EC ₅₀	0.5nM
mCPP EC ₅₀	5.4nM
SB242084	0.01nM
SB206553	13nM

20

【0580】

以下の表4は、上記したアッセイにおける選択した本発明の化合物の活性の結果を示す。化合物番号は、上記した表1の化合物番号に対応する。「A」と指定される活性を有する化合物は、50nM以下のK_i値を与え；「B」と指定される活性を有する化合物は、50nMを超え、200nM以下のK_i値を与え；および「C」と指定される活性を有する化合物は、200nMを超えるK_i値を与える。「D」と指定される活性を有する化合物は、100nM以下のIC₅₀値を与え；「E」と指定される活性を有する化合物は、100nMを超え、500nM以下のIC₅₀値を与え；および「F」と指定される活性を有する化合物は、500nMを超えるIC₅₀値を与える。以下の表4に記載した任意の化合物について、「-」と指定される活性は、その化合物についてデータが得られなかったことを意味する。

30

【0581】

表4．選択された化合物の5-HT_{2C}活性

【0582】

【表 3】

化合物 番号	5-HT _{2C} 結合 K _i 平均 (nM)	5-HT _{2C} 機能 EC ₅₀ (nM)	EMax (%)
1	A	D	60
2	A	D	70
3	A	D	60
4	A	D	70
5	B	D	60
6	B	E	70
7	A	D	70
8	A	D	60
9	A	D	50
10	C	E	50
11	C	E	60
12	A	D	70
13	A	D	70
14	A	D	70
15	A	D	60
16	B	D	60
17	—	D	60
18	A	D	50
19	C	E	20
20	B	F	40

10

20

【 0 5 8 3 】

【表 4】

21	A	D	40
22	—	D	40
23	—	E	40
24	A	D	70
25	—	F	30
26	—	D	50
27	—	E	20
28	—	F	30
29	—	F	—
30	B	F	—
31	C	E	20
32	B	E	30
33	B	F	30
34	B	F	20
35	B	F	—
36	C	F	—
37	C	F	20
38	A	E	30
39	A	E	20
40	C	F	30

10

20

【 0 5 8 4 】

【表 5】

41	B	F	20
42	C	F	—
43	C	F	30
44	B	F	—
45	C	F	30
46	A	D	50
47	A	D	60
48	C	—	—
49	A	F	70
50	C	—	—
51	C	—	—
52	C	—	—
53	C	—	—
54	A	D	80
55	A	D	95
56	A	—	—
57	A	A	50
58	A	D	50
59	A	E	40
60	A	E	50

10

20

【 0 5 8 5 】

30

【表 6】

61	A	E	50
62	A	E	60
63	A	F	50
64	A	E	60
65	A	—	—
66	B	—	—
67	A	E	50
68	B	—	—
69	A	E	60
70	A	D	50
71	A	D	40
72	A	—	—
73	—	—	—
74	A	D	40
75	—	—	—
76	A	D	70
77	B	—	—
78	B	—	—
79	B	—	—
80	A	D	90

10

20

【 0 5 8 6 】

30

【表 7】

81	A	D	80
82	A	D	70
83	A	D	70
84	A	D	80
85	A	D	90
86	A	F	80
87	A	D	80
88	B	—	—
89	B	—	—
90	A	D	80
91	A	D	80
92	B	—	—
93	B	—	—
94	C	—	—
95	B	—	—
96	A	D	80
97	B	—	—
98	A	D	80
99	B	—	—
100	C	—	—

10

20

【0587】

30

故に、本発明の化合物は、脳セロトニン 5HT_{2C} 受容体でのアゴニストまたは部分的アゴニスト活性に対して親和性を有する。故に、それらは、本明細書で既に記載した中枢神経系症状の処置に関する。

【0588】

B. 肥満モデルにおける化合物の有効性評価肥満モデル A

様々な化合物の急性インビボ効果を評価するために、7週齢の雄 C57BL/6J マウスを Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) から入手し、6週齢の痩せ型 Zucker ラットを Charles River Laboratories (Wilmington, MA) から購入した。マウスおよびラットを、12時間の明／暗サイクルの温度制御 (25℃) 施設に一匹ずつ収容した。動物に通常食飼 (Rodent chow #5001, PharmaServ, Framingham, MA) および水を自由に摂取させておいた。1週間順化させた後、動物を無作為にビヒクル (生理食塩水) または処置群に分けた。動物を一晩 (16時間) 絶食させておき、ビヒクルまたは化合物を経口投与した。化合物投与の30分後、動物に秤量済みの食飼を与え、再供給から30分後、1時後、2時後、4時後、7時後および24時後の食飼摂取を記録した。結果を以下の表5に要約する。

40

【0589】

表 5

【0590】

50

【表 8】

化合物番号	投与量 (mpk)	食飼摂取の低下%(ビヒクルに対して)		
		0.5時間	2時間	4時間
I-46	1	0±12	0±6	1±8
I-46	3	12±8	11±5	14±7
I-46	10	74±7	68±5	51±4
I-46	30	78±14	88±8	82±7
I-46	50	100±11	100±5	98±4
I-4	10	9±6	5±8	2±7
I-4	30	29±7	14±8	0±16
I-4	50	56±10	27±11	8±14
I-1	10	4±8	6±8	16±8
I-1	30	60±12	40±8	42±5
I-1	50	74±17	55±13	48±13

10

【0591】

肥満モデル B

体重減少に対する様々な 5-HT_{2C} 化合物のインビボ効果を評価するために、5 週齢の雄 C57BL/6J-DIO マウスに高脂肪高ショ糖食飼（58 kcal % 脂肪、16.4 kcal % 蛋白質、25.5 kcal % 糖質）を 11 週間与えた。また、Charles River Laboratories から購入した 6 週齢の雄 Zucker fa/fa ラットを用いる。マウスおよびラットを 12 時間の明/暗サイクルの温度制御（25℃）施設に一匹ずつ収容した。動物に食飼および水を自由に摂取させておいた。1 週間順化させた後、動物を無作為にビヒクル（生理食塩水）または処置群に分けた。14 日間、1 日 1 回、動物に経口投与する。体重、食飼消費および/または体組成（NMR）を記録する。研究の終わりに、精巣上体脂肪組織を採取する。

20

【0592】

C. 疼痛処置における有効性評価

式 I の化合物を本発明に従って評価して、疼痛処置に対するその効果の程度を確立してもよく、所望により、他の疼痛処置と比較してもよい。

30

【0593】

化合物の疼痛緩和効果を評価するための様々な方法が当該分野において確立されている。例えば、Bennett et al, Pain 33:87-107, 1988; Chaplan et al, J. Neurosci. Methods 53:55-63, 1994; および Mosconi et al, Pain 64:37-57, 1996 を参照のこと。用いられてもよいある戦略の具体的な説明を以下に示す。

【0594】

手順：

個別に収容した Sprague-Dawley ラットに、ラット食飼および水を自由に摂取させておく。12 時間明/12 時間暗サイクルを実施する（6:00 am～6:00 pm まで点灯する）。動物の維持および研究は、National Institute of Health Committee on Laboratory Animal Resources により提供されるガイドラインに従って実施する。以下に説明するように、これらの対象を試験で用いる。

40

【0595】

試験方法 1：プロスタグランジン E₂-誘導熱過敏

尾の末端 10 cm を、38、42、46、50、54 または 58℃ に温めた水が入った魔法瓶中にセットする。動物が水から尾をひっこめるまでの秒単位の時間を痛覚の尺度として用いる。動物が 20 秒以内に尾をひっこめない場合、実験者は尾を水から取り出し、

50

20秒の最大時間を記録する。

【0596】

ベースライン熱感度の評価に続いて、尾の末端1cmに0.1mgのプロスタグランジンE₂ (PGE₂)の50μL注射を行うことにより、熱過敏を引き起こす。PGE₂注入の前(ベースライン)および後(15、30、60、90および120分)の温度-効果曲線を作成する。他の種における先行研究(例えば、サル; Brandt et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 296:939, 2001)は、PGE₂が、注入15分後にピークに達し、2時間後に消失する投与量-および時間-依存性熱過敏を引き起こすことを示している。

【0597】

単一化合物研究

単一用量経時変化手順を用いて、PGE₂-誘導熱過敏を反転させる薬剤の能力を評価する。この手順では、PGE₂注入の30分前に、試験すべき化合物を単一用量で腹腔内(IP)、経口(PO)または経鼻(IN)投与する。PGE₂注入の30分後に触覚感度を評価する。

【0598】

組み合わせ化合物研究

2個以上の潜在的な疼痛治療剤との組み合わせ研究が実施できる。熱的温水尾ひっこみアッセイにおいて、最小有効用量の第1の剤、例えばモルヒネを単独で投与するか、無効量の1個または複数の式Iの化合物と組み合わせ投与する。試験30分前、同時に、化合物をIP投与する。

【0599】

組み合わせ研究は、PGE₂-誘導熱過敏アッセイにおいても実施され得る。例えば、完全に熱過敏を反転させる(すなわち、ベースラインに戻す)一定用量のモルヒネは、PGE₂-誘導の熱的温水尾ひっこみアッセイにおいて、単独で投与されるか、特定用量の1個または複数の式Iの化合物と組み合わせ投与され得る。試験30分前に投与されるPGE₂と同時に、化合物をIP投与する。

【0600】

試験方法1: データ解析

尾-ひっこみ時間において最大半量の増大を生じる温度(すなわち、T₁₀)を各温度-効果曲線から算出する。T₁₀は、温度-効果曲線上の10秒より上のポイントおよび下のポイントの間に引いた線からの補間により、決定する。これらの研究について、熱過敏は、温度-効果曲線の左方移行およびT₁₀値の低下として定義される。熱過敏の反転は、温度-効果曲線およびT₁₀値のベースラインへの復帰として定義され、以下の等式:

$$\%MPE = \frac{(T_{10}^{\text{薬剤+PGE2}}) - (T_{10}^{\text{PGE2}})}{(T_{10}^{\text{ベースライン}}) - (T_{10}^{\text{PGE2}})} \times 100$$

[式中、T₁₀^{薬剤+PGE2}は、PGE₂と組み合わせ薬剤を投与した後のT₁₀であり、T₁₀^{PGE2}はPGE₂単独投与の後のT₁₀であり、T₁₀^{ベースライン}は対照条件下でのT₁₀である]に従って算出される。100%の%MPE値は、PGE₂注入なしで観察されるベースライン熱感度への完全な復帰を示す。100%を超える値は、試験した化合物がPGE₂注入なしのベースライン熱感度を超えて熱感度を低下させることを示す。

【0601】

試験方法2: 慢性絞扼性損傷

1L/分のO₂中3.5%ハロタンを用いてラットに麻酔をかけ、手術中、O₂中1.5%ハロタンで維持する。皮膚切開および大腿二頭筋を貫く鈍的切開により坐骨神経を曝露させることにより、改変慢性坐骨神経絞扼性損傷(Mosconi & Kruger, 1996; Bennett & Xie, 1988)を引き起こす。PE90ポリエチレンチュービング(Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson

10

20

30

40

50

on Co.) カフ (2 mm 長) を大腿部中央レベルの坐骨神経周囲に取り付ける。4 - 0 絹縫合および創傷クリップを用いて層状に傷を閉じる。手術から 6 ~ 10 日後に試験を実施する。

【0602】

動物を高架金網ケージ内にセットし、45 ~ 60 分間、試験室に順化させておく。手術の 0 ~ 3 日前に、一連の修正された von Frey モノフィラメント (Stoelting; Wood Dale, IL) を用いて、ベースラインの触覚感度を評価する。von Frey モノフィラメントを、順次、昇順または降順で後肢足底部中央に押し当て、必要に応じて、可能な限り応答閾値近くに推移させる。閾値は、刺激に対して活発な回避応答を誘導する最低の力で示した。故に、回避応答があれば、次により軽い刺激を呈示し、回避応答がなければ、次により強い刺激を呈示する。ベースライン閾値が 4 g 未満の力であるラットは研究から排除した。CCI 手術から約 1 週間後に、触覚感度を再度評価し、運動欠損 (すなわち、肢の引きずり) を示す動物またはその後に触覚過敏 (閾値 ≥ 10 g) を示さなかった動物をさらに試験から排除した。累積投与条件下で、1 / 2 log 単位の幅で増大する累積用量で、化合物を 30 分毎に IP 投与する。各薬剤投与から 20 ~ 30 分後に触覚過敏を評価する。

10

【0603】

試験方法 2 : データ解析

Dixon ノンパラメトリック試験 (Chaplan et al, 1994) により評価される 50 % 閾値の値 (gm 単位の力) を算出し、15 グラムの力を最大力として用いる。各ラットの各実験条件について用量 - 効果曲線を作成する。個々の触覚過敏閾値の値を平均し、平均値 (± 1 SEM) を得る。触覚過敏の反転は、ベースライン触覚感度への復帰として定義され、以下の等式：

20

$$\% \text{反転} = \frac{(50 \% \text{薬剤} + \text{CCI}) - (50 \% \text{CCI})}{(50 \% \text{ベースライン}) - (50 \% \text{CCI})} \times 100$$

[式中、50 % 薬剤 + CCI は CCI 手術の約 1 週間後の動物に化合物を投与した後の 50 % 値であり、50 % CCI は CCI 手術単独の約 1 週間後の 50 % 値であり、50 % ベースラインは CCI 手術前の 50 % 値である]

に従って算出した。最大効果の 100 % 反転は、該実験条件下の対象について、手術前平均閾値への復帰を示す。

30

【0604】

試験方法 3 : 計画的に制御された応答

毎週 5 日実施する実験セッションの間に、複数サイクルの手順の下、ラットを訓練する。各訓練サイクルは、10 分間の前処置期間、続いて、10 分間の応答期間から構成される。前処置期間では、刺激光源は照射されておらず、応答は予定した結果ではない。応答期間では、左または右からの刺激光源が照射され (対象間で均衡した)、応答レバーが引き伸ばされ、対象は、一定の比率での 30 回の食飼供給計画の下で応答可能である。訓練セッションは 3 つの連続的なサイクルから構成される。試験セッションは、第 1 のサイクルの開始時に単一用量の薬剤が投与されることを除き、訓練セッションと同一である。

40

【0605】

試験方法 3 : データ解析

試験セッションの間の 3 サイクルについて個々の動物に由来するオペラント応答比率を平均し、対照値として以前の訓練日からの平均比率 (すなわち、3 サイクルの平均) を用いて、対照応答比率のパーセントに変換する。データは、対照のパーセントとしての、平均 (± 1 SEM) 応答比率として提供する。故に、例えば、100 % の試験値は、試験すべき化合物を投与した後の応答比率が対照の応答比率と同じであり、試験した化合物の副作用が全く見られないことを示し得る。

【0606】

試験方法 4 : 触覚異痛モデルにおける有効性評価

化合物 : 試験化合物を滅菌生理食塩水中に溶解し、ガバペンチンを 0.5 % のメチルセ

50

ルロースおよび滅菌水中の2% Tween 80中に懸濁する。全化合物を腹腔内(i. p.)投与する。

【0607】

対象：雄Sprague-Dawleyラット(125-150g, Harlan; Indianapolis, IN)を個別に収容する。全ての研究について、動物を12時間の明/暗サイクル(06時30分に点灯する)の環境制御室で維持し、食飼および水を自由に摂取させる。

【0608】

手術：全手術手順は、4%イソフルレン/O₂麻酔下で実施し、該麻酔薬はノーズコーンを介して送達し、手術中は2.5%で維持する。

10

【0609】

L5脊髄神経結紮(SNL)：手術は、左側L5脊髄神経を強く結紮することにより神経損傷を引き起こすことを除き、以前記載されたように(KimおよびChung)実施する。

【0610】

触覚異痛(触覚感度)の評価：一連の修正されたvon Freyモノフィラメント(Stoelting; Wood Dale, IL)を用いて、触覚閾値を評価する。既に記載されているように(Chaplan et al., 1994)、アップダウン手法を用いて、回避の50%可能性を生じる閾値を測定する。動物を高架金網ケージ内にセットし、45~60分間、試験室に順化させておく。von Freyモノフィラメントを、順次、昇順または降順で後肢左足底部中央に押し当て、必要に応じて、可能な限り応答閾値近くに推移させる。刺激に対して活発な回避応答を誘導する最低の力を疼痛閾値とする。触覚閾値は手術に先だって決定し、ベースライン閾値が10g未満の力であるラットを研究から排除する。SNL手術から3週間後、触覚閾値を再度評価し、その後に触覚異痛(閾値 $\geq$ 5g)を示さなかった動物をさらに試験から排除する。平均ベースラインおよび手術后感度が群間で同様になるように、対象を疑似無作為的に試験群(n=8~10)に分ける。ラットに試験化合物(3、10または17.8, i. p.)、ガバペンチン(100mg/kg, i. p.)、正対照)またはビヒクルを投与し、投与から最高60、180および300分後に触覚閾値を評価する。

20

【0611】

結果分析：カスタマイズされたSAS-エクセルアプリケーション(SAS Institute, Cary, NC)を用いる反復測定分散分析(ANOVA)により、統計分析を行う。その後の最小有意差分析により、有意な主要効果を分析する。有意差の基準は $p < 0.05$ である。触覚異痛の反転を以下の等式：

30

$$\% \text{反転} = \frac{(\% \text{50 \% 閾値}_{\text{薬剤+手術後}}) - (\% \text{50 \% 閾値}_{\text{手術後}})}{(\% \text{50 \% 閾値}_{\text{手術前}}) - (\% \text{50 \% 閾値}_{\text{手術後}})} \times 100$$

[式中、50%閾値_{薬剤+手術後}は、神経損傷対象における薬剤投与後のg力単位の50%閾値であり、50%閾値_{手術後}は、神経損傷対象におけるg力単位の50%閾値であり、50%閾値_{手術前}は神経損傷前のg力単位の50%閾値である]

40

に従って算出する。最大効果の100%反転は、該実験条件下の対象について、手術前平均閾値への復帰を示す。

【0612】

試験方法5：慢性炎症性痛覚における有効性評価

化合物：試験化合物を滅菌生理食塩水中に溶解し、腹腔内(i. p.)投与する。セレコキシブを正対照として用い、0.5%のメチルセルロース中の2% Tween 80中に懸濁し、経口(p. o.)投与した。

【0613】

対象：雄Sprague-Dawleyラット(125-150g, Harlan; I

50

ndianapolis, IN) を1 ケージあたり3 匹収容し、動物を1 2 時間の明／暗サイクル（0 6 時3 0 分に点灯する）の環境制御室で維持し、食飼および水を自由に摂取させる。

【0 6 1 4】

機械的痛覚過敏のフロイント完全アジュバンド（FCA）：無痛覚計（モデル7 2 0 0；Ugo Basile）を用いて、不快な機械的刺激に対する後肢回避閾値（PWT）を測定する。Cut off を2 5 0 g に設定し、完全な肢回避をエンドポイントとする。各ラットについて各時間ポイント（n = 1 0 / 群）でPWT を1 回測定する。ベースラインPWT を測定し、イソフルオラン（酸素中2 %）を用いてラットに麻酔をかけ、5 0 % FCA（5 0 μ l，生理食塩水中で希釈）を左後肢に足底内注入した。FCA 注入から2 4 時間後、薬剤投与前PWT を測定し、ラットにビヒクルまたは化合物を投与し、薬剤投与から1、3、5 および2 4 時間後にPWT を評価した。

10

【0 6 1 5】

結果分析：カスタマイズされたSAS－エクセルアプリケーション（SAS Institute, Cary, NC）を用いる一元配置分散分析（ANOVA）により、統計分析を行う。その後の最小有意差分析により、有意な主要効果をさらに分析する。有意差の基準はビヒクル処置FCAラットからの $p < 0.05$ である。データは、以下の等式：パーセント反転 = $[(\text{投与後閾値} - \text{投与前閾値}) / (\text{ベースライン閾値} - \text{投与前閾値})] \times 100$ ：に従って、パーセント反転として示す。

【0 6 1 6】

20

D. 鬱の処置における有効性評価

尾懸垂試験により、本発明の化合物の有効性を測定してもよい。直接的な鬱モデルではないが、尾懸垂試験は、薬剤の抗鬱剤様効果を評価可能なアッセイである。プロザック（フルオキセチン）のごとき臨床上有効な薬剤がこのアッセイにおいて有効である。特に、それらは、試験の間、尾から逆さ吊りされた後のマウスの無動時間を減少する。実際にマウスが鬱であるかを決定することは不可能である。しかし、臨床上有効な抗鬱剤が無動時間を減少するという事実により、該モデルは予測妥当性を示す。

【0 6 1 7】

体重2 5 ～3 5 g の雄Swiss Websterマウス（Charles River）を1 ケージあたり5 匹からなる群で、1 2 時間の明暗サイクル（0 6 0 0 に点灯する）を維持するAALAC－公認施設に収容し、食飼および水を自由に摂取させておく。実験群は1 2 匹のマウスから構成され、無作為に処置群に割り当てる。the National Institutes of Healthにより採用および推奨されている“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals（Pub. 8 5－2 3，1 9 8 5）”に従って、午前9 時から正午まで、実験を実施する。

30

【0 6 1 8】

試験化合物の溶液を蒸留水中に溶解する。1 0 m L / k g 体重の容量で化合物をi. p. 注入する。試験の3 0 分前に、組み合わせ処置を併せて実施する。

【0 6 1 9】

40

本明細書記載した手順はSteru et al.（1 9 8 5）により記載されたものと実質的に同様である。処置の3 0 分後、尾懸濁チャンバー（Med Associates）内のひずみゲージに連結された平らな金属バーに、実験用粘着テープ（VWR International）を用いて、マウスを尾から逆さ吊りした。6 分間の試験セッションの間の無動時間を自動記録する。8 匹のマウスを別個のチャンバー内で同時に試験する。収集したデータを無動時間の平均値として示し、統計分析は、一元配置ANOVAおよび最小有意差（LSD）post-hoc試験を用いて実施する。

【0 6 2 0】

本明細書中引用または記載した各特許、特許出願および文献の全開示内容は、出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

50

【0621】

本発明の多数の実施態様を提供したが、本発明者らの基本的な説明を変更して、本発明の化合物および方法を利用する他の実施態様が提供され得ることが明かである。故に、本発明の範囲が、実施例により示された特定の実施態様ではなく、添付の特許請求の範囲により定義されるべきであることが明かであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/015201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D319/20 C07D409/04 C07D317/46 A61K31/357 A61K31/36
 A61K31/381 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/72741 A (KNOLL AG) 4 October 2001 (2001-10-04) page 7, line 25 - page 8, line 7; claims; examples	1-36
A	WO 00/58301 A (SANOFI-SYNTHELABO) 5 October 2000 (2000-10-05) page 50, line 30 - page 51, line 5; claims; examples	1-36
A	US 5 500 443 A (LAVEILLE ET. AL.) 19 March 1996 (1996-03-19) column 1, line 18 - column 2, line 3; claims; examples	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

27 July 2006

Date of mailing of the International search report

03/08/2006

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentleer 2

no nl,

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/015201

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/142922 A1 (ALANINE ET. AL.) 22 July 2004 (2004-07-22) page 15, paragraph 399 - paragraph 402; claims; examples	1-36
P,A	WO 2005/105776 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 10 November 2005 (2005-11-10) page 41, line 19 - page 42, line 7; claims; examples	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/015201

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/015201

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0172741	A	04-10-2001	AU 7390301 A EP 1274703 A2 US 2004039023 A1	08-10-2001 15-01-2003 26-02-2004
WO 0058301	A	05-10-2000	AU 3660700 A FR 2791675 A1	16-10-2000 06-10-2000
US 5500443	A	19-03-1996	AT 196904 T AU 681740 B2 AU 1344895 A CA 2143252 A1 CN 1120041 A DE 69519047 D1 DE 69519047 T2 DK 669331 T3 EP 0669331 A1 ES 2153019 T3 FI 950817 A FR 2716680 A1 GR 3035082 T3 HK 1013291 A1 JP 2959987 B2 JP 8041046 A NO 950712 A NZ 270565 A PT 669331 T ZA 9501576 A	15-10-2000 04-09-1997 07-09-1995 26-08-1995 10-04-1996 16-11-2000 10-05-2001 12-02-2001 30-08-1995 16-02-2001 26-08-1995 01-09-1995 30-03-2001 22-06-2001 06-10-1999 13-02-1996 28-08-1995 21-12-1995 31-01-2001 12-12-1995
US 2004142922	A1	22-07-2004	AU 2003250117 A1 BR 0313041 A CA 2493313 A1 CN 1671684 A WO 2004013120 A1 HR 20050044 A2 JP 2006504663 T MX PA05000962 A	23-02-2004 21-06-2005 12-02-2004 21-09-2005 12-02-2004 31-10-2005 09-02-2006 16-05-2005
WO 2005105776	A	10-11-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	15/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/12
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 4

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

(72)発明者 ダファイ・チョウ
アメリカ合衆国 0 8 8 1 6 ニュージャージー州イースト・ブランズウィック、クリスティアン・ド
ライブ 2 7 番

(72)発明者 ゲイリー・ポール・スタック
アメリカ合衆国 1 9 0 0 2 ペンシルベニア州アンブラー、ブルックフィールド・レイン 5 2 5 番

(72)発明者 ジョナサン・レアード・グロス
アメリカ合衆国 0 8 5 1 2 ニュージャージー州克蘭ベリー、ワシントン・ドライブ 2 5 番

(72)発明者 ガオ・ホン
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、レイド・アベニュー 2 4 番

F ターム(参考) 4C022 LA01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA13 BA15 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA03 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA66
ZA69 ZA70 ZC39 ZC41