

(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2006-501277

(P2006-501277A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/80 (2006.01)	C O 7 D 239/80 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/527 (2006.01)	A 6 1 K 31/527	4 C O 8 6
A61P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A61P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-537412 (P2004-537412)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月8日 (2003.9.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年4月11日 (2005.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/003965
 (87) 国際公開番号 W02004/026818
 (87) 国際公開日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 (31) 優先権主張番号 02292275.1
 (32) 優先日 平成14年9月17日 (2002.9.17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 391011308
 ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
 テッド、ライアビリティ、カンパニー
 WARNER-LAMBERT COMP
 ANY LLC
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
 9 5 0, モーリス・プレインズ, テーパー
 ・ロード 2 0 1
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

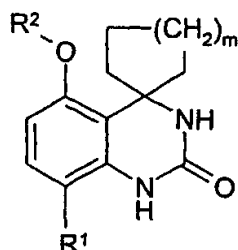
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なスピロ縮合キナゾリノンおよびそれらのホスホジエステラーゼ阻害剤としての使用

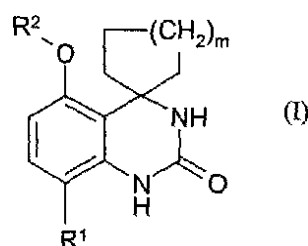
(57) 【要約】

本発明は式 (I)

【化 1】



(I)



(I)

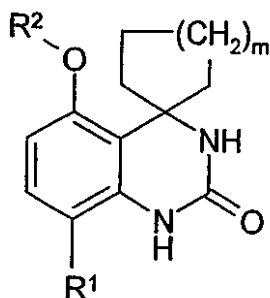
(式中、 R^1 、 R^2 および m は、明細書において定義される)
)の化合物、それらの医薬品としての使用、それらを含
 有する医薬組成物、およびそれらの製法に関する。これ
 らの化合物はホスホジエステラーゼ阻害剤として作用し
 、そして特にPDE - VIIを阻害する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

m は、1、2 または 3 であり、そして、

R¹ は、CH₃、Cl、Br および F から選ばれ、そして、R² は、以下から選ばれ、Q¹ - Q² - Q³ - Q⁴、(式中、Q¹ は、一重結合または直鎖もしくは分枝鎖の (C₁ - C₆) アルキレン基であり；Q² は、O または N から選ばれる 1 つまたは 2 つの複素原子を含む、飽和の 4 ~ 6 員の複素環であり；Q³ は、直鎖または分枝鎖の (C₁ - C₆) アルキレン基であり；Q⁴ は、O、S、S(=O)、SO₂ および N から選ばれる 1 ~ 4 の複素原子を含む、4 ~ 8 員の芳香族または非芳香族の複素環であって、該複素環は OR、NRR'、CN および (C₁ - C₆) アルキル (式中、R および R' は、同一または異なるものであって、そして H および (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる) から選ばれる 1 つまたはいくつかの基で場合により置換され、Q¹ に結合する Q² の原子は炭素原子であり、そして、Q³ に結合する Q⁴ の原子は炭素原子である)(C₁ - C₆) アルキル、該アルキル基は、OR⁴、COOR⁴、NR⁴R⁵、NRC(=O)R⁴、C(=O)NR⁴R⁵ および SO₂NR⁴R⁵ (式中、R は、H または (C₁ - C₆) アルキルであり；R⁴ は、(C₁ - C₆) アルキルであって、F、CN、S(=O)R⁶、SO₃H、SO₂R⁶、SR⁷、C(=O) - NH - SO₂ - CH₃、C(=O)R⁷、NR'C(=O)R⁷、NR'SO₂R⁶、C(=O)NR⁷R⁸、O - C(=O)NR⁷R⁸ および SO₂NR⁷R⁸ (ここで、R' は H または (C₁ - C₆) アルキルであり、R⁶ は (C₁ - C₆) アルキルであって 1 つまたは 2 つの基 OR'' (該 R'' は H および (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる) で場合により置換され、そして R⁷ および R⁸ は、同一または異なるものであって、そして H および R⁶ から選ばれる) から選ばれる 1 つまたはいくつかの、好ましくは 1 ~ 3 の基で置換され；R⁵ は、R⁴、H および (C₁ - C₆) アルキルから選ばれる)

から選ばれる 1 ~ 3 の、好ましくは 1 つの基で置換されるか；または、

該アルキル基は、

1) OC(=O)R⁴、SR⁴、S(=O)R³、C(=NR⁹)R⁴、C(=NR⁹) - NR⁴R⁵、NR - C(=NR⁹) - NR⁴R⁵、NRCOOR⁴、NR - C(=O) - NR⁴R⁵、NR - SO₂ - NR⁴R⁵、NR - C(=NR⁹) - R⁴ および NR - SO₂ - R³ から選ばれる、1 ~ 3 の、好ましくは 1 つの基で置換され、そして、2) OR⁴、COOR⁴、C(=O) - R⁴、NR⁴R⁵、NRC(=O)R⁴、C(=O)NR⁴R⁵ および SO₂NR⁴R⁵ から選ばれる 1 つまたは 2 つの基で場合により置換され；

ここで、

R は、H および (C₁ - C₆) アルキルから選ばれ；R⁹ は、H、CN、OH、OCH₃、SO₂CH₃、SO₂NH₂ および (C₁ - C₆) アルキルから選ばれ、そ

50

して、

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、非置換であるか、または F 、 CN 、 $S(=O)R^6$ 、 SO_3H 、 SO_2R^6 、 $C(=O) - NH - SO_2 - CH_3$ 、 OR^7 、 SR^7 、 $COOR^7$ 、 $C(=O)R^7$ 、 $O - C(=O)NR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(=O)R^7$ 、 $NR^7SO_2R^6$ 、 $C(=O)NR^7R^8$ および $SO_2NR^7R^8$ (式中、 R^7 は H または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、 R^6 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであって 1 つまたは 2 つの基 $OR^{7'}$ (該 $R^{7'}$ は H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる) で場合により置換され、そして R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そして H および R^6 から選ばれる) から選ばれる、1 つまたはいくつかの、好ましくは 1 ~ 3 の基で置換され；

R^4 および R^5 は、同一または異なるものであって、そして H および R^3 から選ばれる) の化合物、またはそれらのラセミ体、それらの異性体およびそれらの薬学的に許容し得る誘導体。 10

【請求項 2】

R^2 が $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、該アルキル基が、 OR^4 、 $COOR^4$ 、 NR^4R^5 、 $NRC(=O)R^4$ 、 $C(=O)NR^4R^5$ および $SO_2NR^4R^5$ [式中、

R は、 H または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^4 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、 $S(=O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 $NR^7C(=O)R^7$ 、 $NR^7SO_2R^6$ 、 $C(=O)NR^7R^8$ 、 $O - C(=O)NR^7R^8$ および $SO_2NR^7R^8$ (ここで、 R^6 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そして H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる) から選ばれる 1 ~ 3 の基で置換され；

R^5 は、 R^4 、 H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる) から選ばれる 1 つの基で置換される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。 20

【請求項 3】

R^2 が $(C_1 - C_4)$ アルキルであって、該アルキル基が、1 つの基 NR^4R^5 または $C(=O)NR^4R^5$ [式中、

R^4 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、 $S(=O)CH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ および $C(=O)NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そして H およびメチルから選ばれる) から選ばれる 1 つの基で置換され；

R^5 は、 H およびメチルから選ばれる) で置換される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

30

R^2 が $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、

該アルキル基が

1) $OC(=O)R^4$ 、 SR^4 、 $S(=O)R^3$ 、 $NRCOOR^4$ 、 $NR - C(=O) - NR^4R^5$ 、 $NR - SO_2 - NR^4R^5$ および $NR - SO_2 - R^3$ から選ばれる、1 ~ 3 の、好ましくは 1 つの基で置換され、そして、

2) OH または OCH_3 で場合により置換され；

ここで、

R は、 H および CH_3 から選ばれ；

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、 F 、 CN 、 $S(=O)R^6$ 、 SO_3H 、 SO_2R^6 、 $C(=O) - NH - SO_2 - CH_3$ 、 OR^7 、 SR^7 、 $COOR^7$ 、 $C(=O)R^7$ 、 $O - C(=O)NR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(=O)R^7$ 、 $NR^7SO_2R^6$ 、 $C(=O)NR^7R^8$ および $SO_2NR^7R^8$ (式中、 R^6 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、そして R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そして H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる) から選ばれる、1 ~ 3 の基で置換されるか、または置換されないものであり；

R^4 および R^5 は、同一または異なるものであって、そして H および R^3 から選ばれる、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

40

【請求項 5】

R^2 が $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、 $S(=O)R^3$ [式中、 R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、 $S(=O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $NR^7C(=O)R^7$ 、 $NR^7SO_2R^6$ 、 $C(=O)NR^7R^8$ および $O - C(=O)NR^7R^8$ (ここで、 R^6 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、そして R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そして H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる) から選ばれる、1 ~ 3 の基で場合により置換される) で置換される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

50

【請求項 6】

R^2 が ($C_1 - C_6$) アルキルであって、 $S(=O)R^3$ (式中、 R^3 は ($C_1 - C_6$) アルキル、好ましくはメチルである) で置換される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

R^2 が $Q^1 - Q^2 - Q^3 - Q^4$

(式中、

Q^1 は、一重結合または直鎖もしくは分枝鎖の ($C_1 - C_6$) アルキレン基であり；

Q^2 は、1 つの窒素原子を含む飽和の 4 ~ 6 員の複素環であり；

Q^3 は、直鎖の ($C_1 - C_4$) アルキレン基であり；

Q^4 は、1 ~ 4 の窒素原子を含む、5 または 6 員の芳香族複素環であって、該複素環は 1 つのメチルで場合により置換され、

Q^1 に結合する Q^2 の原子は炭素原子であり、そして、

Q^3 に結合する Q^4 の原子は炭素原子である)

である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R^2 が $Q^1 - Q^2 - Q^3 - Q^4$

(式中、

Q^1 は、一重結合であり；

Q^2 は、1 つの窒素原子を含む飽和の 4 ~ 6 員の複素環、好ましくはアゼチジンであり；

Q^3 は、 $-CH_2-$ であり；

Q^4 は、2 つの窒素原子を含む 5 員の芳香族複素環であって、該複素環は 1 つのメチルで場合により置換され、

Q^1 に結合する Q^2 の原子は炭素原子であり、そして、

Q^3 に結合する Q^4 の原子は炭素原子である)

である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

R^1 が Cl および F から選ばれる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

m が 2 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 11】

5' - (2 - [(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) アミノ] エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン；

8' - クロロ - 5' - ([メチルスルフィニル] メトキシ) - 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン；

5' - (2 - { [2 - (アセチルアミノ) エチル] アミノ } エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン；

8' - フルオロ - 5' - [3 - (メチルスルフィニル) プロポキシ] - 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン；

8' - フルオロ - 5' - ([メチルスルフィニル] メトキシ) - 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン、および、

8' - フルオロ - 5' - { [1 - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) アゼチジン - 3 - イル] オキシ } 1'H - スピロ [シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン

から選ばれる化合物。

【請求項 12】

医薬品としての、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 13】

PDE7 阻害剤による治療が適切である疾患の予防または治療用医薬品の製造のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 14】

疾患が T 細胞関連疾患、自己免疫疾患、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、

10

20

30

40

50

骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、癌、例えば白血病、後天性免疫不全症候群(AIDS)、アレルギー、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病、脾炎、皮膚疾患、例えば乾癬およびアトピー性皮膚炎、糸球体腎炎、結膜炎、自己免疫性糖尿病、移植片拒絶、癲癇、筋萎縮または全身性エリテマトーデスから選ばれる、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 5】

疾患が喘息、アレルギーおよびアトピー性皮膚炎から選ばれる、請求項 1 3 記載の使用

【請求項 1 6】

疾患が骨粗鬆症である、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 7】

疾患が癌である、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 8】

PDE7阻害剤による治療が適切である疾患の治療に必要な哺乳類に、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物の有効量を投与することを含む、該疾患の治療方法。

【請求項 1 9】

薬学的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤またはデリバリーシステムと共に、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はスピロ三環式誘導体、それらの製法、およびそれらのホスホジエステラーゼ阻害剤としての使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ホスホジエステラーゼ(PDE)は、主要な第二メッセンジャーであるアデノシンおよびグアノシン3', 5' - サイクリックリン酸(それぞれcAMPおよびcGMP)をそれらの相当する5' - リン酸ヌクレオチドに加水分解することによって、種々の生物学的過程において重要な役割を果たす。従って、PDE活性の阻害によってcAMPおよびcGMPの細胞内レベルの増加が生じ、そのことは、多様な機能的反応が関与する或る種のタンパク質リン酸化経路を活性化する。

【0 0 0 3】

PDE 1からPDE 11までの番号を付けられた、哺乳類のサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼの少なくとも11のイソ酵素が、一次構造、基質特異性、または補因子もしくは阻害する薬剤に対する感受性に基づいて特定されている。

【0 0 0 4】

それらのホスホジエステラーゼの中で、PDE7はcAMP特異的PDEである。その生化学的および薬理学的特性は高親和性のcAMP特異的PDE($K_m = 0.2 \mu M$)を示しており、それは強力なcGMP選択的PDEイソ酵素阻害剤によって影響を受けるものではなかった。

【0 0 0 5】

PDE7活性またはタンパク質はT細胞系、B細胞系、気道上皮(AE)細胞系、およびいくつかの胎児の組織において検出されている。

【0 0 0 6】

選択的PDE7阻害によるcAMPレベルの増加は、免疫反応を介在するT細胞およびB細胞を特異的に阻害または調整するための潜在的に有望な手法であると考えられる。さらなる研究によって、細胞内cAMPレベルの上昇が炎症および免疫学的過程を調整し得ることが示されている。この選択的手法は、既知の選択的PDE阻害剤(例えばPDE3またはPDE4選択的阻害剤)に付随してそれらの使用を制限する副作用を、おそらく有しない。

【0 0 0 7】

T細胞活性化におけるPDE7の機能的役割もまた開示されている; 従って、選択的PDE7阻害剤はT細胞関連疾患の治療のための候補である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

AE細胞は媒介物質、例えばアラキドン酸代謝生成物およびサイトカインを作用させることによって、炎症性気道疾患に能動的に関与する。PDE7の選択的阻害は、AE細胞関連疾患を治療するための有効な抗炎症性手法になり得る。

【 0 0 0 9 】

B細胞はアレルギー反応における公知の主役であり、従って選択的PDE7阻害剤はB細胞関連疾患の治療のための候補である。

【 0 0 1 0 】

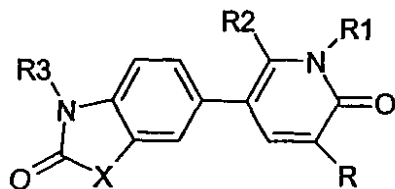
従って、非常に低い濃度で有効である、すなわち好ましくはナノモル濃度の阻害剤である、選択的PDE7阻害剤の必要性が存在する。

10

【 0 0 1 1 】

WO 88/01508は式

【 化 1 】



〔式中、Rは、H、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロゲン(halo)、シアノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ホルミル、アルキルアミノまたはアミノであり；

Xは、 $-(CR_4R_5)_a-NR_6-(CR_4R_5)_b-$ であり；

R1、R2、R3、およびR5は、Hまたはアルキルであり；

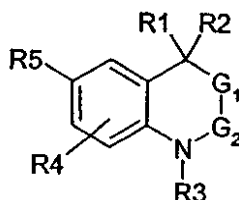
R4およびR6は、H、アルキルまたはアラルキルであり；aおよびbは、0、1または2であり、そして $a + b = 0、1$ または2であり；近接炭素原子上のR4およびR5基は、一緒になって炭素-炭素二重結合を形成し得るものであり；そしてジェミナルのR4およびR5基は、一緒になってスピロ置換基、 $-(CH_2)_d-$ （式中、dは、2～5である）を形成し得る）の化合物；またはその薬学的に許容し得る塩を開示する。それらの化合物は強心剤として記載される。

30

【 0 0 1 2 】

WO 00/66560は式

【 化 2 】



の化合物を開示する。それらの化合物はプロゲステロン受容体調節剤として記載される。

40

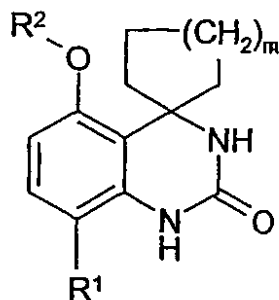
【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

本発明は式(I)

【化 3】



10

〔式中、

mは、1、2または3であり、そして、

R¹は、CH₃、Cl、BrおよびFから選ばれ、そして、

【0014】

R²は、以下から選ばれ、Q¹ - Q² - Q³ - Q⁴、(式中、Q¹は、一重結合または直鎖もしくは分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキレン基であり；Q²は、OまたはNから選ばれる1つまたは2つの複素原子を含む、飽和の4～6員の複素環であり；Q³は、直鎖または分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキレン基であり；

20

Q⁴は、O、S、S(=O)、SO₂およびNから選ばれる1～4の複素原子を含む、4～8員の芳香族または非芳香族の複素環であって、前述の複素環はOR、NRR'、CNおよび(C₁ - C₆)アルキル(式中、RおよびR'は、同一または異なるものであって、そしてHおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる)から選ばれる、1つまたはいくつかの、好ましくは1つの基で場合により置換され、

Q¹に結合するQ²の原子は炭素原子であり、そして、Q³に結合するQ⁴の原子は炭素原子である)(C₁ - C₆)アルキル、

該アルキル基は、OR⁴、COOR⁴、NR⁴R⁵、NRC(=O)R⁴、C(=O)NR⁴R⁵およびSO₂NR⁴R⁵(式中、

30

Rは、Hまたは(C₁ - C₆)アルキルであり；

R⁴は、(C₁ - C₆)アルキルであって、F、CN、S(=O)R⁶、SO₃H、SO₂R⁶、SR⁷、C(=O)-NH-SO₂-CH₃、C(=O)R⁷、NR'C(=O)R⁷、NR'SO₂R⁶、C(=O)NR⁷R⁸、O-C(=O)NR⁷R⁸およびSO₂NR⁷R⁸(ここで、R'はHまたは(C₁ - C₆)アルキルであり、R⁶は(C₁ - C₆)アルキルであって1つまたは2つの基OR''(該R''はHおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる)で場合により置換され、そしてR⁷およびR⁸は、同一または異なるものであって、そしてHおよびR⁶から選ばれる)から選ばれる1つまたはいくつかの、好ましくは1～3の基で置換され；

R⁵は、R⁴、Hおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる)

から選ばれる1～3の、好ましくは1つの基で置換されるか；または、

40

【0015】

該アルキル基は、

1) OC(=O)R⁴、SR⁴、S(=O)R³、C(=NR⁹)R⁴、C(=NR⁹)-NR⁴R⁵、NR-C(=NR⁹)-NR⁴R⁵、NRCOOR⁴、NR-C(=O)-NR⁴R⁵、NR-SO₂-NR⁴R⁵、NR-C(=NR⁹)-R⁴ およびNR-SO₂-R³から選ばれる、1～3の、好ましくは1つの基で置換され、そして、

2) OR⁴、COOR⁴、C(=O)-R⁴、NR⁴R⁵、NRC(=O)R⁴、C(=O)NR⁴R⁵およびSO₂NR⁴R⁵から選ばれる1つまたは2つの基で場合により置換され；

ここで、

Rは、Hおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれ；R⁹は、H、CN、OH、OCH₃、SO₂CH₃、SO₂NH₂および(C₁ - C₆)アルキルから選ばれ、そ

50

して、

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、非置換であるか、またはF、CN、 $S(=O)R^6$ 、 SO_3H 、 SO_2R^6 、 $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$ 、 OR^7 、 SR^7 、 $COOR^7$ 、 $C(=O)R^7$ 、 $O-C(=O)NR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(=O)R^7$ 、 $NR^7SO_2R^6$ 、 $C(=O)NR^7R^8$ および $SO_2NR^7R^8$ （式中、 R^7 はHまたは $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、 R^6 は $(C_1 - C_6)$ アルキルであって1つまたは2つの基 OR^{11} （該 R^{11} は、Hおよび $(C_1 - C_6)$ アルキルから選ばれる）で場合により置換され、そして R^7 および R^8 は、同一または異なるものであって、そしてHおよび R^6 から選ばれる）から選ばれる、1つまたはいくつかの、好ましくは1～3の基で置換され；

R^4 および R^5 は、同一または異なるものであって、そしてHおよび R^3 から選ばれる）の、PDE7阻害剤、好ましくはPDE7阻害剤である化合物、またはそれらのラセミ体、それらの異性体およびそれらの薬学的に許容し得る誘導体を提供する。

10

【0016】

これらの化合物は選択的PDE7阻害剤である。それらは種々の疾患、例えばTおよびB細胞関連疾患、自己免疫疾患、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー、癌、例えば白血病、後天性免疫不全症候群(AIDS)、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎、皮膚疾患、例えば乾癬およびアトピー性皮膚炎、糸球体腎炎、結膜炎、自己免疫性糖尿病、移植片拒絶、癲癇、筋萎縮または全身性エリテマトーデスの治療に使用し得る。

【0017】

本発明はさらに、医薬品としての式(I)の化合物に関する。

20

【0018】

本発明はさらに、PDE7阻害剤による治療が適切である疾患の予防または治療のための医薬品の製造のための式(I)の化合物の使用に関する。

【0019】

本発明はまた、PDE7阻害剤による治療が適切である疾患の治療方法であって、その必要性のある哺乳類に、式(I)の化合物の有効量を投与することを含む、上記の方法を提供する。

【0020】

本発明はまた、薬学的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤またはデリバリーシステムと共に、式(I)の化合物を含有する医薬組成物に関する。

30

【0021】

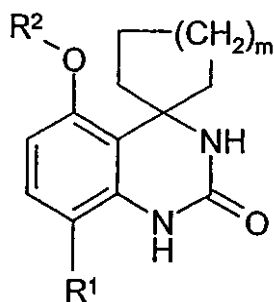
本発明はまた、式(I)の化合物の製法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明は式(I)

【化4】



40

（式中、 R^1 、 R^2 および m は、上述の定義の通りである）を有する、PDE7阻害剤である化合物を提供する。

【0023】

式(I)の化合物の好ましい群は、 R^2 が、 $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、該アルキル基は、 OR^4 、 $COOR^4$ 、 NR^4R^5 、 $NRC(=O)R^4$ 、 $C(=O)NR^4R^5$ および $SO_2NR^4R^5$ 〔式中、

50

Rは、Hまたは(C₁ - C₆)アルキルであり；

R⁴は、(C₁ - C₆)アルキルであって、S(=O)R⁶、SO₂R⁶、NR'C(=O)R⁷、NR'SO₂R⁶、C(=O)NR⁷R⁸、O-C(=O)NR⁷R⁸およびSO₂NR⁷R⁸（ここで、R⁶は(C₁ - C₆)アルキルであり、そしてR'、R⁷およびR⁸は、同一または異なるものであって、そしてHおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる）から選ばれる1～3の基で置換され；

R⁵は、R⁴、Hおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる）から選ばれる1つの基で置換される化合物の群である。

【0024】

好ましくは、R²は(C₁ - C₄)アルキルであって、該アルキル基は、1つの基NR⁴R⁵またはC(=O)NR⁴R⁵〔式中、

R⁴は、(C₁ - C₆)アルキルであって、S(=O)CH₃、NHC(=O)CH₃およびC(=O)NR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸は、同一または異なるものであって、そしてHおよびメチルから選ばれる）から選ばれる1つの基で置換され；

R⁵は、Hおよびメチルから選ばれる）で置換される。

【0025】

式(I)の化合物の別の好ましい群は、R²が(C₁ - C₆)アルキルであって、該アルキル基は、

1) OC(=O)R⁴、SR⁴、S(=O)R³、NRCOOR⁴、NR-C(=O)-NR⁴R⁵、NR-SO₂-NR⁴R⁵およびNR-SO₂-R³から選ばれる、1～3の、好ましくは1つの基で置換され、そして、

2) OHまたはOCH₃で場合により置換され；

ここで、

Rは、HおよびCH₃から選ばれ；

R³は、(C₁ - C₆)アルキルであって、非置換であるか、またはF、CN、S(=O)R⁶、SO₃H、SO₂R⁶、C(=O)-NH-SO₂-CH₃、OR⁷、SR⁷、COOR⁷、C(=O)R⁷、O-C(=O)NR⁷R⁸、NR⁷R⁸、NR'C(=O)R⁷、NR'SO₂R⁶、C(=O)NR⁷R⁸およびSO₂NR⁷R⁸（式中、R⁶は(C₁ - C₆)アルキルであって、そしてR'、R⁷およびR⁸は、同一または異なるものであって、そしてHおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる）から選ばれる、1～3の基で置換され；

R⁴およびR⁵は、同一または異なるものであって、そしてHおよびR³から選ばれる、化合物の群である。

【0026】

好ましくは、R²は(C₁ - C₆)アルキルであって、S(=O)R³〔式中、R³は、(C₁ - C₆)アルキルであって、S(=O)R⁶、SO₂R⁶、NR⁷R⁸、OR⁷、NR'C(=O)R⁷、NR'SO₂R⁷、C(=O)NR⁷R⁸およびO-C(=O)NR⁷R⁸（ここで、R⁶は(C₁ - C₆)アルキルであって、そしてR'、R⁷およびR⁸は、同一または異なるものであって、そしてHおよび(C₁ - C₆)アルキルから選ばれる）から選ばれる、1～3の基で場合により置換される）で置換されるものである。

【0027】

好ましくは、R²は(C₁ - C₆)アルキルであって、S(=O)R³（式中、R³は(C₁ - C₆)アルキル、好ましくはメチルである）で置換されるものである。

【0028】

式(I)の化合物の別の好ましい群は、R²がQ¹-Q²-Q³-Q⁴（式中、

Q¹は、一重結合または直鎖もしくは分枝鎖の(C₁ - C₆)アルキレン基であり；

Q²は、1つの窒素原子を含む飽和の4～6員の複素環であり；

Q³は、直鎖の(C₁ - C₄)アルキレン基であり；

Q⁴は、1～4の窒素原子を含む、5または6員の芳香族複素環であって、該複素環は1つのメチルで場合により置換され、

Q¹に結合するQ²の原子は炭素原子であり、そして、

Q³に結合するQ⁴の原子は炭素原子である）

である化合物の群である。

【0029】

好ましくは、R²はQ¹-Q²-Q³-Q⁴（式中、

10

20

30

40

50

Q^1 は、一重結合であり；

Q^2 は、1つの窒素原子を含む飽和の4～6員の複素環、好ましくはアゼチジンであり；

Q^3 は、 $-CH_2-$ であり；

Q^4 は、2つの窒素原子を含む5員の芳香族複素環であって、該複素環は1つのメチルで場合により置換され、

Q^1 に結合する Q^2 の原子は炭素原子であり、そして、

Q^3 に結合する Q^4 の原子は炭素原子である）である。

【0030】

上述の化合物の各群において、以下の置換基はさらに好ましい。

R^1 はClまたはFである。

mは2である。

好ましくは、 R^1 はClまたはFであり、そしてmは2である。

10

【0031】

以下の化合物は特に好ましい：

5' - (2 - [(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)アミノ]エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン；

8' - クロロ - 5' - ([メチルスルフィニル]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン；

5' - (2 - { [2 - (アセチルアミノ)エチル]アミノ } エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン；

20

8' - フルオロ - 5' - [3 - (メチルスルフィニル)プロポキシ] - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン；

8' - フルオロ - 5' - ([メチルスルフィニル]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン、および、

8' - フルオロ - 5' - { [1 - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル)アゼチジン - 3 - イル]オキシ } 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン。

【0032】

後述および前述の文章において：

「直鎖または分枝鎖の($C_1 - C_6$)アルキレン基」という語は、1～6の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭素原子鎖を表す。かかる($C_1 - C_6$)アルキレンの例はメチレン、エチレン、イソプロピレン、第三級ブチレン等である。

30

【0033】

「($C_1 - C_6$)アルキル」という語は、1～6の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭素原子鎖を表す。「($C_1 - C_6$)アルキル」の例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、第三級ブチル等である。

【0034】

「窒素または酸素から選ばれる1つまたは2つの複素原子を含む、飽和の4～6員の複素環」の例は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリンおよびピペラジンである。

【0035】

好ましい「1つの窒素原子または1つの酸素原子を含む、飽和の4～6員の複素環」はアゼチジンである。

40

【0036】

「O、S、S(=O)、SO₂およびNから選ばれる1～4の複素原子を含む、4～8員の芳香族または非芳香族の複素環」の例は、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリンおよびピペラジンである。

【0037】

好ましくは前述の複素環は5または6員の芳香族であって、そして1または2の窒素原

50

子を含む。かかる基の例はピリジル、ピラゾリルおよびイミダゾリルである。

【 0 0 3 8 】

本発明において利用する化合物は、式(I)の化合物の薬学的に許容し得る誘導体、例えば溶媒和物、水和物、薬学的に許容し得る塩および多形(異なる結晶格子の種類)を含む。

【 0 0 3 9 】

式(I)の化合物の薬学的に許容し得る塩は、塩基性部分を有する塩および酸性部分を有する塩を含む。

【 0 0 4 0 】

塩基性部分を有する式(I)の化合物の薬学的に許容し得る塩という語句は、無毒性の無機酸または有機酸から形成し得る式(I)の化合物の付加塩、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩およびトルエンスルホン酸塩等を表すと理解されるべきである。誘導体(I)の種々の第四級アンモニウム塩もまた、本発明の化合物のこの分類に含まれる。加えて、酸性部分を有する式(I)の化合物の薬学的に許容し得る塩という語句は、無毒性の無機塩基または有機塩基、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属(ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム)の水酸化物、アミン(ジベンジルエチレンジアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ベンジルアミン等)、または他には水酸化第四級アンモニウム、例えば水酸化テトラメチルアンモニウムから形成し得る式(I)の化合物の通常の塩を表すと理解される(“Pharmaceutical salts” Berge S. M.ら (1997) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19もまた参照されたい。これは参照によって本明細書中に組み込まれる)。

【 0 0 4 1 】

熟練した当業者に想起され得るような、本発明の化合物のプロドラッグの使用(Bundgaard, ら, *Acta Pharm. Suec.*, 1987; 24: 233-246を参照)もまた意図されるものである。

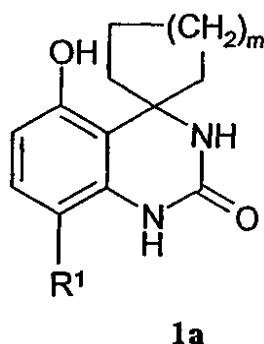
【 0 0 4 2 】

本発明の化合物の一般的製法

本発明はまた、式(I)の上述の化合物の製法に関するものであり、前述の製法は以下の工程を含む：

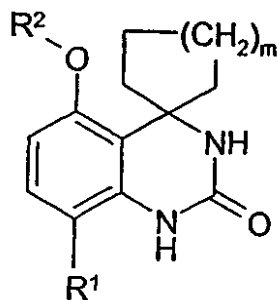
(1) 式

【化5】



(式中、 R^1 および m は、上述の定義の通りである)の化合物1aを、式 R^2 -LG(式中、 R^2 は、本発明の概要における定義の通りであり、そしてLGは、脱離基、例えばクロリド、プロミド、ヨーゾド、トリフレート、メシレート、トシレートまたはノシレートである)の化合物と、塩基の存在下で反応させて、式(I)

【化 6】



10

(式中、 R^1 、 R^2 および m は、上述の定義の通りである)の化合物を得て；

(2) 該式(I)の化合物を単離する。

【0043】

医薬組成物

本発明の化合物は、治療する症状の特性および重症度に妥当な組成物の形で投与する。ヒトにおける1日量は通常、生成物1mg～1gであり、これは1回またはそれ以上の個々の用量で服用し得る。該組成物は、意図される投与経路に適合する形、例えば錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、含嗽剤、エロゾル剤、吸入用散剤、坐剤、浣腸剤、泡剤(例えば直腸用泡剤)、ゲル剤または懸濁剤に調製する。これらの組成物は、熟練した当業者に熟知の方法によって製造され、そして有効成分(本発明の化合物)を0.5～60質量%、ならびに有効成分および意図される組成物の物理的形態に妥当かつ適合する製剤学的ビ

20

【0044】

固体の形態の製剤は散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤を含む。固体の担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、沈殿防止剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用し得る、1つまたはそれ以上の物質であり得る；それはまた封入材にもなり得る。散剤において担体は、微細に分割した有効成分と混合する、微細に分割した固体である。錠剤において有効成分は、必要な結合特性を有する担体と適当な割合で混合し、所望する形および大きさに圧縮する。散剤、錠剤、カシェ剤、またはカプセル剤のための被包性形態は、好ましくは有効成分を5%～約70%含有する。適当な担体は炭酸

30

【0045】

錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適当な固体の剤形として使用できる。薬剤は(妥当なバルブ付き加圧容器中または計量型バルブ付き無加圧容器中のいずれかの)噴霧剤として送達することができる。

【0046】

液体の形態の製剤は液剤、懸濁剤および乳剤を含む。

【0047】

有効成分の滅菌水または水-プロピレングリコールの溶液を、非経口投与に適当な液状製剤の例として挙げ得る。液状製剤はまた、ポリエチレングリコール水溶液中に処方してもよい。

40

【0048】

経口投与用の水性液剤は、有効成分を水中に溶解し、所望に応じて適当な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤および粘稠化剤を加えることによって製造し得る。経口使用のための水性懸濁剤は、微細に分割した有効成分を、粘稠材料、例えば天然または合成のガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および医薬処方の分野に既知の他の沈殿防止剤と共に、水中に分散させることによって製造し得る。

【0049】

50

坐剤製剤を製造するには、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドおよびカカオ脂の混合物を最初に融解し、有効成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次いでその融解した均一な混合物を、好都合な大きさの型に注入し、冷却しそして凝固させる。浣腸剤は、直腸投与に適する液剤を製造する既知の手法に従って得られる。泡剤は既知の方法に従って製造する（これらの泡剤は、薬剤、例えば直腸結腸炎の治療のための5-ASAを投与するために用いるものと非常に類似したものであってよい）。

【0050】

該医薬品は投薬単位形態であるのが好ましい。かかる形態において該製剤は、妥当な量の薬剤を含有する単位用量に分割される。投薬単位形態は包装した製剤であり得るし、その包装は製剤、例えば包装した錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散

10

【0051】

使用

本発明の化合物はPDE阻害剤、そして特にPDE7阻害剤である。これらの化合物は低い IC_{50} 値、通常は $5\mu M$ 以下、好ましくは $1\mu M$ 未満、そしてさらには $100nM$ 未満を有する。

【0052】

本発明に従って、本発明の化合物は選択的PDE7阻害剤であることが示されている。「選択的PDE7阻害剤」は、PDE7とは異なるPDEに対する IC_{50} と比べて、少なくとも5倍低いPDE7に対する IC_{50} 、そして好ましくは、PDE7とは異なるPDEに対する IC_{50} 値と比べて、少なく

20

【0053】

PDE7とは異なるPDEは好ましくは、PDE1、PDE3、PDE4またはPDE5から選ばれるPDEを表す。

【0054】

特に本発明に従って、本発明の化合物は、そしてより特には、本明細書中の実施例として記載される化合物の群は、PDE7とは異なるPDE、特にPDE1、PDE3、PDE4またはPDE5に対するそれらの IC_{50} 値に比べて、大抵の場合100倍低い、酵素PDE7に対する IC_{50} 値を有することが示されている。

30

【0055】

本発明の化合物は、それらが細胞内cAMPレベルの増加による炎症および免疫学的過程を調整し得ることから、種々の疾患の治療に使用し得る。

【0056】

治療し得る疾患の例としては、TおよびB細胞関連疾患、自己免疫疾患、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、癌、例えば白血病、後天性免疫不全症候群(AIDS)、アレルギー、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病、脾炎、皮膚疾患、例えば乾癬およびアトピー性皮膚炎、糸球体腎炎、結膜炎、自己免疫性糖尿病、移植片拒絶、癲癇、筋萎縮または全身性エリテマトーデスがある。本発明の化合物は特に、喘息、アレルギー、アトピー性皮膚炎、骨粗鬆症 および癌、

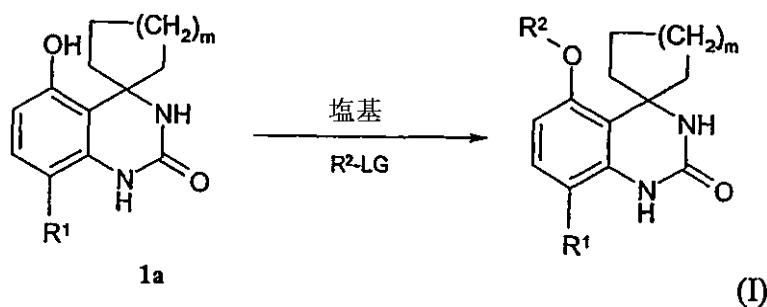
40

【0057】

本発明の化合物の合成方法

スキーム1

【化 7】



10

【0058】

スキーム 1 において、 R^1 、 R^2 および m は、本発明の概要における定義の通りであり、そして LG は、脱離基、例えばクロリド、プロミド、ヨージド、トリフレート、メシレート、トシレートまたはノシレートである。

【0059】

化合物 1a は、PCT/EP02/03594 に開示される方法を用いて製造し得る。

【0060】

化合物 1a を適当な溶媒中、塩基の存在下で R^2 - LG と反応させて、O - 置換キナゾリノンを得る。種々の溶媒、操作条件および塩基を用い得るし、そしてそれらは熟練者によって容易に決定され得る。例えば、溶媒としてジメチルホルムアミド中、塩基として炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムを用い得るが、これらに制限されない。

20

【実施例】

【0061】

合成例

中間体の製造

中間体 a の製造

8' - クロロ - 5' - ([メチルチオ]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン

ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の、PCT/EP02/03594 の実施例 63 に開示される方法に従って製造し得る 8' - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン (6 g, 2.25 ミリモル) の溶液に、炭酸カリウム (0.776 g, 5.6 ミリモル) およびクロロメチルメチルスルフィド (0.26 mL, 2.7 ミリモル) を加えた。その混合物を封管中 100 ° で 3 日間撹拌した。ジメチルホルムアミドを真空中で蒸発除去した。残留物に水を加え、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

30

【0062】

合一した酢酸エチル層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過しそして真空中で濃縮した。その粗製化合物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘプタンで固定しそしてジクロロメタン中 0.5% ~ 2% メタノールで溶離した) によって精製して、中間体 a を固体として得た (0.3 g, 41%)。

純度 = 93.45%

40

^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] 7.95 (br s, 1H, NH), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.02 (br s, 1H, NH), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CH), 5.30 (s, 2H, CH_2), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 1H)。

【0063】

中間体 b の製造

8' - クロロ - 5' - (2 - ヨードエトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン

無水ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の、PCT/EP02/03594 の実施例 78 に開示される方法に従って製造し得る 8' - クロロ - 5' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキ

50

サン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン (0.6 g, 1.93ミリモル)の溶液に、ヨウ素 (2.9 g, 11.4ミリモル)およびトリフェニルホスフィン (3 g, 11.4ミリモル)を窒素雰囲気下で加えた。その混合物を室温で1日間暗所中で撹拌した。次いで、ジメチルホルムアミドを蒸発除去し、その残留物をジクロロメタンと $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の飽和溶液との間で分配した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して中間体bを得た。

【0064】

中間体cの製造

8' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン

アセトン (4.3L)中の2,6 - ジブロモ - 4 - フルオロフェノール (214.5 g, 0.794モル)の撹拌した溶液に、炭酸カリウム (120.6 g, 0.874モル)およびヨウ化メチル (54.4mL, 0.874モル)を室温で加えた。その混合物を1.5時間加熱還流し、25℃に冷却しそして濾過した後、濾過ケーキをジクロロメタン (2 × 1.5L)で洗浄した。その濾液を真空中40℃で濃縮した。粗製生成物をジクロロメタン (1 L)中に30分間25℃でスラリー化し、濾過した後、真空中40℃で濃縮して1, 3 - ジブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンを灰白色の結晶性固体として得た (223.3 g, 98.9%)。 10

^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H)。

【0065】

濃 H_2SO_4 の撹拌した溶液 (740mL)に、1, 3 - ジブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン (223.3 g, 0.786モル)を0 ~ 5℃で加えた。温度を0 ~ 5℃に維持しながら、濃 H_2SO_4 (740mL)中の発煙硝酸 (90%, 38mL, 0.815モル)の溶液を滴下して加えた。その反応混合物を3 ~ 5℃で2時間撹拌し、氷 (2.2kg)中にクエンチした後、ジクロロメタン (3 × 2 L)で抽出した。その合一したジクロロメタン抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 × 2 L)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過した後、濾過ケーキをDCM (3 × 400mL)で洗浄した。濾液を真空中40℃で濃縮して、1, 3 - ジブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンを淡橙黄色の結晶性固体として得た (244.9 g, 95%)。 20

^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【0066】

2.0Lの加圧反応器に10% Pd/C (50%湿性ペースト、10 g)を装入した。その触媒に、エタノール (無水グレード、1.5L)中の1, 5 - ジブロモ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (50 g, 0.152モル)の溶液を N_2 下で加えた。撹拌した反応混合物を真空パージ、続いて N_2 パージに3サイクル付した。その反応混合物を、4バールの圧力で H_2 を投入する前に排気した。反応混合物を排気した後、7バールの圧力に到達するまで H_2 を投入した。内部圧力を7バールに維持するために H_2 を周期的に投入しながら、その反応混合物を25℃で48時間撹拌した (24時間後に触媒を交換したことに留意されたい)。反応が完了に到達した後、2つのグラスマイクロファイバー製パッドを通して N_2 雰囲気下で濾過することによって触媒を除去し、そして濾液を減圧下45℃で濃縮乾固した。生成した暗橙黄色の固体を水 (500mL)中に溶解し、得られた溶液のpHを、 NaOH 水溶液 (1 N, 400mL)を用いて12超に調整した。生成した褐色懸濁液を第三級 - ブチルメチルエーテル (2 × 1 L)で抽出した。その合一した有機抽出物を水 (500mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、真空中40℃で濃縮して、2 - フルオロ - 5 - メトキシアニリン (18.0 g, 84%)を褐色固体として得た。 30 40

^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] 6.87 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.7, 3.2 Hz, 1H), 6.05 (dt, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 2H), 3.65 (s, OCH_3 , 3H); MS (ES) m/z 183 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}$) $^+$ 。

【0067】

酢酸 (99mL)および水 (177mL)中の2 - フルオロ - 5 - メトキシアニリン (35.15 g, 249ミリモル)の撹拌した溶液に、水 (170mL)中のシアン酸カリウム (40 g, 0.49モル)を N_2 下35℃で20分間で加えた。その混合物を40℃で20分間そして18 ~ 20℃で2時間撹拌し、次いで水 (500mL)中にクエンチした。粗製生成物を濾過し、水 (1.2L)、ヘプタン (50mL)で洗浄し 50

た後、第三級 - ブチルメチルエーテル (100mL) および酢酸エチル (5 mL) の混合物中に外界温度で 5 分間スラリー化した。その生成物を濾過し、第三級 - ブチルメチルエーテル (30 mL) で洗浄した後、真空中 40 で乾燥して、N - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) 尿素 (31.75 g, 69%) を淡褐色の固体として得た。

^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] 8.19 (br s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.08 (br s, 2H), 3.55 (s, 3H)。

【 0 0 6 8 】

ポリリン酸 (20 g) の攪拌した溶液に、N - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) 尿素 (900mg, 4.89ミリモル) を 100 で 5 分間に加え、続いてシクロヘキサノン (719mg, 7.33 ミリモル) を N_2 下で 1 回で加えた。その混合物を 100 で 2 時間攪拌し、35 に冷却した後、水 (400mL) 中にクエンチした。粗製生成物を濾過した後、水 (100mL) で洗浄した。単離した固体を第三級 - ブチルメチルエーテル (8 mL) および酢酸エチル (4 mL) の混合物中に 50 で 10 分間スラリー化し、濾過し、第三級 - ブチルメチルエーテル (10mL) で洗浄した後、真空中 40 で乾燥して、8' - フルオロ - 5' - メトキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサ - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン (900mg, 70%) を淡褐色の固体として得た。純度 (97.3%)。

^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] 8.92 (br s, 1H), 7.04 (見かけの t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.54 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36-2.44 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.4$ Hz, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 1H);

^{13}C NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] 153.39, 153.37, 151.65, 145.75, 143.15, 126.87, 126.71, 116.3, 114.78, 114.57, 105.37, 105.29, 57.95, 56.77, 36.24, 25.45, 20.49;

MS (ES+) m/z 265.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【 0 0 6 9 】

DCM (250mL) 中の 8' - フルオロ - 5' - メトキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサ - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン (2.34 g, 8.84ミリモル) の攪拌した溶液に、三臭化ホウ素 (11.07 g, 44.2ミリモル) を N_2 下 0 ~ 5 度で 20 分間で滴下して加えた。その混合物を 5 で 10 分間攪拌した後、徐々に外界温度に加温した。攪拌を外界温度で 18 時間続けた後、さらに BBr_3 (5 g, 20ミリモル) を加えた。混合物をさらに 24 時間攪拌しながら放置した後、飽和 NaHCO_3 溶液 (500mL) を用いて 10 で 30 分間クエンチした。その混合物を外界温度で 1 時間攪拌した後、水層をジクロロメタンから分離しそして酢酸エチル (2 \times 500mL) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液 (200mL)、水 (300mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、濾過した後、真空中 40 で濃縮して粗製生成物を得た。その粗製物質を第三級 - ブチルメチルエーテル (10mL) 中で 18 ~ 20 で 5 分間スラリー化し、濾過した後、真空中 40 で乾燥して、8' - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサ - 1,4' - キナゾリン] - 2' (3'H) - オン (1.5 g, 68%) を淡褐色の固体として得た。純度 (99.9%)。

^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] 9.60 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 6.86 (dd, $J = 10.0, 8.9$ Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H) および 1.10-1.23 (m, 1H);

MS (ES+) m/z 251.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【 0 0 7 0 】

中間体 d の製造

3 - (メチルチオ)プロピルメタンスルホネート

ジクロロメタン (50mL) およびトリエチルアミン (3.2 mL, 23.28 ミリモル) 中の 3 - メチルチオ - 1 - プロパノール (2 mL, 19.4 ミリモル) の溶液に、塩化メタンスルホニル (1.8 mL, 23.28 ミリモル) を窒素雰囲気下 0 で滴下して加えた。その混合物を攪拌した後、室温に 1 時間で加温し、そして室温で 2.5 時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で除去して粗製中間体 d を得た。

【 0 0 7 1 】

中間体 e の製造

10

20

30

40

50

8' - フルオロ - 5' - [3 - (メチルチオ)プロポキシ] - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

無水ジメチルホルムアミド(4 mL)中の中間体 c (0.5 g, 2 ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム (0.331 g, 2.4 ミリモル)および中間体 d (2.4 ミリモル)を加えた。その混合物を封管中100 で21.5時間撹拌した。炭酸カリウム (0.331 g, 2.4 ミリモル)および中間体 d (2.4 ミリモル)を加えた後、混合物を100 で3日間撹拌した。ジメチルホルムアミドを蒸発させた後、残留物をジクロロメタンおよび水の間で分配した。その水層をジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルのケーキを通して、0 ~ 3 %メタノールを含有するジクロロメタンの勾配で溶離させて精製した。残留物をエチルエーテル中に磨砕し、濾過した後、真空下で乾燥し、中間体 e を得た(0.22 g, 32.5%)。 10

$^1\text{H NMR}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 8.85 (br s, 1H, NH), 7.01 (dd, $J = 10.1, 9.1$ Hz, 1H, CH), 6.83 (br s, 1H, NH), 6.52 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H, CH), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 1H)。

【0072】

中間体 f の製造

8' - フルオロ - 5' - ([メチルチオ]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン 20

無水ジメチルホルムアミド (6 mL)中の中間体 c (0.6 g, 2.4 ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム (0.795 g, 6 ミリモル)およびクロロメチルメチルスルフィド (0.242 mL, 2.8 ミリモル)を加えた。その混合物を封管中100 で28時間撹拌した。さらにクロロメチルメチルスルフィド (0.242 mL, 2.8 ミリモル)を混合物中に加えた後、100 で24時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを蒸発させた後、残留物をジクロロメタンおよび水の間で分配した。その水層をジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのケーキを通して、0 ~ 3 %メタノールを含有するジクロロメタンの勾配で溶離させて精製して、中間体 f を得た(0.5 g, 81%)。

$^1\text{H NMR}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 8.95 (br s, 1H, NH), 7.05 (t, 1H, CH), 6.86 (br s, 1H, NH), 6.56 (dd, 1H, CH), 5.28 (s, 2H, CH_2), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.38-1.55 (m, 2H), 1.10-1.29 (m, 1H)。 30

【0073】

中間体 g の製造

5' - [(1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イル)オキシ] - 8' - フルオロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

無水ジメチルホルムアミド(25 mL)中の中間体 c (3.15 g, 12.58 ミリモル)の溶液に、1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イルメタンスルホネート (8 g, 25.17 ミリモル)および炭酸カリウム (7 g, 50.34 ミリモル)を加えた。その混合物をアルゴン下100 で48時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを蒸発させた後、残留物をジクロロメタンおよび水の間で分配した。その水層を酢酸エチルで2回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中0 % ~ 1 %メタノールで溶離)によって精製して、中間体 g を得た(3 g, 50%)。 40

$^1\text{H NMR}[\text{CDCl}_3]$ 7.34-7.45 (m, 4H), 7.12-7.32 (m, 6H), 6.76-6.86 (m, 2H, NHおよびCH), 6.08 (dd, 1H, CH), 5.51 (br s, 1H, NH), 4.78 (m, 1H, CH), 4.40 (s, 1H, CH), 3.70 (m, 2H, CH_2), 3.09 (m, 2H, CH_2), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 5H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.18-1.34 (m, 1H)。

【0074】

中間体 h の製造

5' - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 8' - フルオロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

無水メタノール (50mL) 中の中間体 g (1.86 g, 3.94ミリモル) の溶液に、Pd(OH)₂ を 20% (0.634 g) で加えた。その混合物を真空に付した後、水素を加えた。混合物を 2 日間攪拌し、次いで、メタノールを溶離液として用いたセライトのケーキを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に磨砕し、濾過した後、真空下で乾燥して中間体 h を得た (0.95 g, 78.8%)。

¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.88 (br s, 1H, NH), 6.98 (dd, J = 9.1, 9.1 Hz, 1H, CH), 6.85 (br s, 1H, NH), 6.72 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H, CH), 4.95(m, 1H, CH), 3.74-3.84(m, 2H, CH₂), 3.47-3.57(m, 2H, CH₂), 2.52-2.59(m, 2H), 1.72-1.87(m, 2H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.42-1.53(m, 2H), 1.10-1.27(m, 1H).

【 0 0 7 5 】

製造例

実施例 1

5' - (2 - [(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)アミノ] エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

式 (I) : R¹ = Cl、R² = - CH₂ - CH₂ - NH - CH₂ - CO - NH₂、m = 2

エタノール (20mL) 中の、PCT/EP02/03594 の実施例 98 に開示される方法に従って製造し得る 8' - クロロ - 5' - 2 - [(2 - メトキシ - 2 - オキシエチル)アミノ] エトキシ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン (1.0 g, 2.52ミリモル) の攪拌した懸濁液に、濃アンモニア水 (30 mL, 580ミリモル) を室温で加えた。生成した混合物を 60 で 2.25 時間攪拌した。濃アンモニア水 (15 mL, 290ミリモル) のアリコートを加えた後、混合物を 60 で 3.75 時間攪拌した。その溶液を真空下 45 で蒸発させた後、エタノール (40mL) を用いて共沸乾燥して、灰白色の固体残留物を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、ジクロロメタン中 10% メタノールを用いて溶離) によって精製して、真空中 50 で乾燥後、標題化合物 (0.35 g, 4.5ミリモル, 37.8%) を白色固体として得た (純度 99.5%)。

¹H NMR[(CD₃)₂SO] 7.98 (br s, 1H, NH), 7.29 (br s, 1H, NH), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H, NH), 7.03 (br s, 1H, NH), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H, NH), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.21 (m, 1H);

¹³C NMR (CDCl₃) 174.12, 155.56, 151.35, 134.58, 129.38, 116.32, 110.78, 107.93, 69.03, 58.14, 52.69, 49.01, 36.18, 25.45, 20.59 ;

MS (LC-MS) m/z 369.2(M³⁷Cl+H)⁺, 367.2(M³⁵Cl+H)⁺.

【 0 0 7 6 】

実施例 2

8' - クロロ - 5' - ([メチルスルフィニル]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

式 (I) : R¹ = Cl、R² = CH₂ - SO - CH₃、m = 2

メタノール (20mL) および水 (5 mL) 中の中間体 a (0.3 g, 0.92ミリモル) の溶液に、オキソン (0.368 g, 0.6ミリモル) および NaHCO₃ (0.302mg, 3.59ミリモル) を 0 で加えた。その混合物を 1 時間 0 で、そして 1 時間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンおよび水中に取った。その有機層を分配させた後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合一した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、圧力真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中 1% ~ 2% メタノールを用いたシリカゲル (10 g) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た (0.13 g, 41%)。

純度 = 98.8%

¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.08 (br s, 1H, NH), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH), 7.06 (br s, 1H, NH), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH), 5.29 (d, J = 10.35 Hz, 1H, CH₂), 5.07 (d,

$J = 10.35 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.42-2.54 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 1H)

【0077】

実施例 3

5' - (2 - { [2 - (アセチルアミノ)エチル]アミノ } エトキシ) - 8' - クロロ - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

式(I) : $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_3$, $m = 2$

エタノール (3 mL) 中の中間体 b (0.276ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.08ミリモル) および N - アセチルエチレンジアミン (0.033 g, 0.323ミリモル) を加えた。その混合物を封管中 70 で 2 日間撹拌した。エタノールを蒸発除去した後、残留物を酢酸エチルおよび塩酸水溶液の間で分配した。水層を酢酸エチルで洗浄し、水酸化ナトリウムの溶液で塩基性化した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。その粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g、ジクロロメタン中 2 % ~ 5 % メタノール (1 % アンモニアを含む) を用いて溶離) によって精製した。その化合物をジエチルエーテルで洗浄し、濾過した後、真空下で乾燥して、標題化合物を得た (8 mg, 2 工程で 9 %)。

純度 = 98.95 %

$^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] 7.92 (br s, 1H, NH), 7.79 (br s, 1H, NH), 7.24 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, CH), 7.00 (br s, 1H, NH), 6.63 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.01 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.10 (q, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.92 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.60 (m, 2H, CH_2), 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.58-1.67 (m, 3H), 1.40-1.58 (m, 3H), 1.18-1.15 (m, 1H)。

【0078】

実施例 4

8' - フルオロ - 5' - [3 - (メチルスルフィニル)プロポキシ] - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

式(I) : $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO} - \text{CH}_3$, $m = 2$

メタノール (10 mL) および水 (2.5 mL) 中の中間体 e (0.1 g, 0.29ミリモル) の溶液に、オキソン (0.118 g, 0.192ミリモル) および NaHCO_3 (0.097 g, 1.152ミリモル) を 0 で加えた。その混合物を 3 時間撹拌した後、室温に 2 時間で加温した。メタノールを蒸発させた後、残留物をジクロロメタンおよび水の間で分配した。水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g、ジクロロメタン中 1 % ~ 2 % メタノール (1 % アンモニアを含む) を用いて溶離) によって精製して、標題化合物を得た (0.025 g, 24 %)。

純度 = 95.19 %

$^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] 8.86 (br s, 1H, NH), 7.03 (dd, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, CH), 6.82 (br s, 1H, NH), 6.52 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.07 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.88-2.97 (m, 1H, CH_2), 2.77-2.86 (m, 1H, CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.40-2.51 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.12-1.25 (m, 1H)。

【0079】

実施例 5

8' - フルオロ - 5' - ([メチルスルフィニル]メトキシ) - 1'H - スピロ[シクロヘキサン - 1,4' - キナゾリン] - 2'(3'H) - オン

式(I) : $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{CH}_2 - \text{SO} - \text{CH}_3$, $m = 2$

メタノール (25 mL) および水 (7 mL) 中の中間体 e (0.5 g, 1.6ミリモル) の溶液に、オキソン (0.644 g, 1ミリモル) および NaHCO_3 (0.528 g, 6.28ミリモル) を 0 で加えた後、その混合物を 1.25 時間撹拌した。混合物を室温に 3.5 時間で加温した。メタノールを蒸発させた後、残留物をジクロロメタンおよび水の間で分配した。水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮した。その粗製物質を、1 回目のカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、ジクロロメタン中 1 % メタ

ノール (1 % アンモニアを含む) を用いて溶離) によって精製し、続いて 2 回目のカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、ジクロロメタン中 1 % ~ 5 % メタノールを用いて溶離) によって精製して標題化合物を得た (0.090 g, 17%)。

純度 = 100%

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] 8.98 (br s, 1H, NH), 7.08 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H, CH), 6.86 (br s, 1H, NH), 6.72 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H, CH), 5.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH₂), 5.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.48 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 3H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.17-1.31 (m, 1H)

【0080】

実施例 6

8'-フルオロ-5'-{[1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アゼチジン-3-イル]オキシ} 1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,4'-キナゾリン]-2'(3'H)-オン

式 (I): R¹ = F、R² = アゼチジン-CH₂-3-ピラゾール、m = 2

1,2-ジクロロエタン (8 mL)、トリエチルアミン (0.364 mL, 2.62 ミリモル) および氷酢酸 (0.15 mL, 2.62 ミリモル) 中の中間体 h (0.4 g, 1.31 ミリモル) の懸濁液に、ピラゾール-3-カルボキシアルデヒド (0.378 g, 3.93 ミリモル) を 0 で加えた。生成した混合物を 5 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.378 g, 5.24 ミリモル) を加える前に 0 に冷却した。混合物を室温で 1 日間攪拌した後、NaHCO₃ の飽和溶液で pH = 7 ~ 8 に塩基性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、ジクロロメタン/メタノール (50/50) で結晶化して標題化合物を得た (0.12 g, 24%)。

純度 = 97.7%

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] 12.56 (br s, 1H, NH), 8.87 (br s, 1H, NH), 7.62 (br s, 1H, NH), 6.96 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H, CH), 6.83 (br s, 1H, NH), 6.24 (dd, J = 4.4 Hz, 1H, CH), 6.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH), 4.76 (m, 1H, CH), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.60 (s, 2H, CH₂), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.36-2.48 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.05-1.22 (m, 1H)

【0081】

生物学的結果

サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼを阻害する本発明の化合物の能力を、それらの IC₅₀ (酵素活性を 50% に阻害するのに必要な濃度) を測定することによって評価した。

PDE1C、PDE3A、PDE4B2、PDE7A1、PDE7B および PDE11A をクローン化し、そしてバキュロウイルス発現システムを用いて昆虫細胞 Sf21 において発現させて、細胞培養上清を酵素源として直接使用した。

次いで、様々な種類の PDE に関する酵素活性の測定を、W. J. Thompson ら, 1979, *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, 第 10 巻: 69-92, G. Brooker ら編, Raven Press, NY を改変した手法に従って行なった。

使用した基質は、PDE1 および PDE11 に対してはトリチウム標識 cGMP (16 Ci / ミリモル)、そして PDE3、PDE4 および PDE7 に対してはトリチウム標識 cAMP (35 Ci / ミリモル) であった。基質濃度は PDE1、PDE11 に対しては 28 nM、そして PDE3、PDE4 および PDE7 に対しては 13 nM であった。

SPA ケイ酸イットリウムビーズ (アマシャム) を加えて、酵素反応を 30 分後に停止させた。

実施例 1 ~ 6 に関して IC₅₀ (μM) を決定し、そしてそれらは 1 μM 未満であることがわかった。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/IB 03/03965
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/527 C07D239/80 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 074754 A (BERNARDELLI PATRICK ; DUCROT PIERRE (FR); VERGNE FABRICE (FR); LORT) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application claims examples 67-83, 92, 93, 96-99 -----	1-19
P, X	WO 02 076593 A (KOCH MEMBRANE SYSTEMS INC) 3 October 2002 (2002-10-03) claims -----	1-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0081, no. 56 (C-234), 19 July 1984 (1984-07-19) & JP 59 059685 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK), 5 April 1984 (1984-04-05) abstract page 656; tables -----	1-12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *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 4 November 2003		Date of mailing of the international search report 20/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kallmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03965

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MARTINEZ A ET AL: "Benzyl Derivatives of 2,1,3-Benzox- and Benzothieno[3,2-a]thiadiazine 2,2-Dioxides: First Phosphodiesterase 7 Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, 2 February 2000 (2000-02-02), pages 683-689, XP002166193 ISSN: 0022-2623 the whole document</p>	1-19

Form PCT/ISA/210 (continued) (July 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03965

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

PCT/IB 03/03965

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02074754	A	26-09-2002	WO 02076953 A1	03-10-2002
			WO 02074754 A1	26-09-2002
			US 2002198198 A1	26-12-2002
WO 02076593	A	03-10-2002	US 2003015466 A1	23-01-2003
			WO 02076593 A1	03-10-2002
JP 59059685	A	05-04-1984	JP 1672723 C	12-06-1992
			JP 3037554 B	05-06-1991

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 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 パトリック・バーナーデリ
イギリス国ケントCT13 9NJ・サンドウィッチ・ラムズゲイトロード・ファイザー・リミテ
ッド・ユー・ケイ・パテント・デパートメント

(72)発明者 ファブリース・ヴェルニ
イギリス国ケントCT13 9NJ・サンドウィッチ・ラムズゲイトロード・ファイザー・リミテ
ッド・ユー・ケイ・パテント・デパートメント

(72)発明者 クリステル・メンデ
イギリス国ケントCT13 9NJ・サンドウィッチ・ラムズゲイトロード・ファイザー・リミテ
ッド・ユー・ケイ・パテント・デパートメント

(72)発明者 ピエール・ジェラルド・デュクロ
イギリス国ケントCT13 9NJ・サンドウィッチ・ラムズゲイトロード・ファイザー・リミテ
ッド・ユー・ケイ・パテント・デパートメント

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC31 DD02 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 GA07 MA01 NA14 ZA02 ZA06 ZA33
ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC35 ZC55