

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6174997号  
(P6174997)

(45) 発行日 平成29年8月2日(2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日(2017.7.14)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 493/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 493/10	C
<b>A61K 31/4427</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 493/10	G
<b>A61K 31/443</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4427	
<b>A61K 31/4433</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/443	
<b>A61K 31/4436</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4433	

請求項の数 20 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-515698 (P2013-515698)
(86) (22) 出願日	平成23年6月24日 (2011.6.24)
(65) 公表番号	特表2013-529602 (P2013-529602A)
(43) 公表日	平成25年7月22日 (2013.7.22)
(86) 國際出願番号	PCT/DK2011/000069
(87) 國際公開番号	W02011/160632
(87) 國際公開日	平成23年12月29日 (2011.12.29)
審査請求日	平成26年5月8日 (2014.5.8)
審判番号	不服2016-4077 (P2016-4077/J1)
審判請求日	平成28年3月16日 (2016.3.16)
(31) 優先権主張番号	61/358, 209
(32) 優先日	平成22年6月24日 (2010.6.24)
(33) 優先権主張國	米国 (US)

(73) 特許権者	508069752 レオ ファーマ アクティーゼルスカブ デンマーク国 デイケー 2750 バレ ラツブ インダストリパークエン 55
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康

最終頁に続く

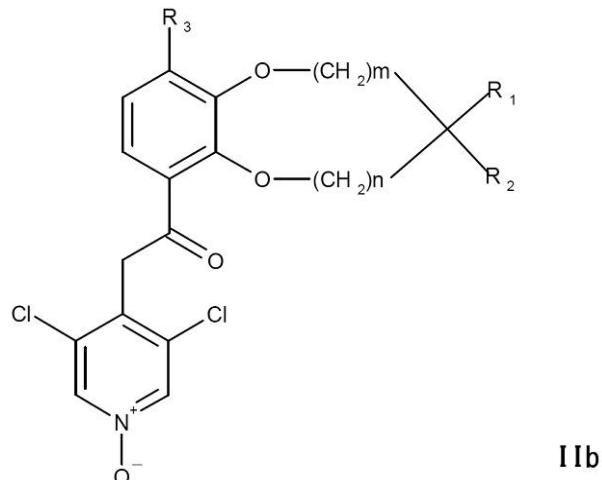
(54) 【発明の名称】ホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンゾジオキソールまたはベンゾジオキセピンヘテロ環化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 I I b :

## 【化 1】



[式中、

m および n は、それぞれ独立して、0 または 1 であり；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それらが結合している炭素原子と一体となって、酸素、硫黄、-S- 20

(O) - および - S(O)<sub>2</sub> - から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し；

R<sub>3</sub> は - OCHF<sub>2</sub> である。]  
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

m および n が共に 0 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

m および n が共に 1 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、それらが結合している炭素原子と一体となって、4 員、5 員または 6 員ヘテロ環式環を形成する、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

ヘテロ環式環が、テトラヒドロピラン、オキセタン、[1,3]ジオキソラン、[1,3]ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン - 1,1 - ジオキシド、テトラヒドロチオピラン - 1 - オキシド、テトラヒドロチオフェン、[1,3] - ジチアン、チエタン、[1,3] - ジチアン - 1,3 - ジオキシド、チエタン - 1 - オキシド、または、チエタン - 1,1 - ジオキシドである、請求項 4 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6】

ヘテロ環式環が 1 個のヘテロ原子を含む、請求項 4 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

ヘテロ原子が酸素または - S(O)<sub>2</sub> - である、請求項 6 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3(4H), 3' - オキセタン] - 6 - イル}エタノン(化合物 102)、

30

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3(4H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン(化合物 104)、

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物 106)、および

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - ジオキシド] - 4 - イル)エタノン(化合物 108)からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3(4H), 3' - オキセタン] - 6 - イル}エタノン(化合物 102)である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

2 - (3,5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3(4H), 4' - テトラヒドロピラン

50

] - 6 - イル}エタノン(化合物 104)である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物 106)である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - ジオキシド] - 4 - イル)エタノン(化合物 108)である、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 13】

治療有効成分として請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体またはビーグルとを含む医薬組成物。

【請求項 14】

薬学的に許容される担体またはビーグルが、経口投与に適当なものである、請求項13記載の組成物。

【請求項 15】

1 種以上のさらなる治療有効成分をさらに含む、請求項13または14に記載の組成物。

20

【請求項 16】

炎症性疾患または状態を予防、処置または寛解する医薬であって、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項 17】

疾患または状態が、乾癬、表皮の炎症、挫瘍、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、搔痒症または湿疹である、請求項16記載の医薬。

【請求項 18】

疾患または状態が、乾癬である、請求項 16 または 17 記載の医薬。

【請求項 19】

30

疾患または状態が、脱毛症、皮膚萎縮症、ステロイド誘発皮膚萎縮症、皮膚老化または光線性皮膚老化である、請求項16記載の医薬。

【請求項 20】

化合物が経口経路によって投与される、請求項16 ~ 19 の何れか 1 項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ阻害活性を有する新規化合物、および、炎症性疾患および状態の処置における治療薬としてのその使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

ホスホジエステラーゼは、細胞中のサイクリックAMP および / またはサイクリックGMP を、それぞれ 5 - AMP および 5 - GMP に加水分解するのを触媒する酵素であり、それ自身、cAMP または cGMP レベルの細胞制御に重要である。現在までに同定された 11 個のホスホジエステラーゼのうち、ホスホジエステラーゼ(PDE)4、PDE7 および PDE8 は、cAMP に選択的である。PDE4 は、免疫細胞および炎症細胞、例えば好中球、マクロファージおよび T - リンパ球中で発現される cAMP の最も重要なモジュレーターである(Z. Huang and J.A. Mancini, Current Med. Chem. 13, 2006, pp. 325

50

3-3262)。cAMPは、炎症応答の制御における重要な第2メッセンジャーであるため、PDE4は、炎症性サイトカイン、例えばTNF、IL-2、IFN-、GM-CSFおよびLTB4を制御することによって、炎症細胞の炎症応答を制御することが見出された。従って、PDE4の阻害は、炎症性疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、クローン病などの魅力的な治療標的となっている(M.D. Houslay et al., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, pp. 1503-1519)。アトピー性皮膚炎(AD)患者はPDE活性が増大しているため、PDE4阻害はまた、ADの実行可能な処置であると考えられる(*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87 (3), 372-6)。

## 【0003】

10

PDE4遺伝子ファミリーは、少なくとも4つの高い相同意を有する遺伝子A、B、CおよびDからなる(V. Boswell Smith and D. Spina, *Curr. Opinion Investig. Drugs* 6 (11), 2006, pp. 1136-1141)。4つのPDE4アイソフォームは、異なる組織および細胞型で異なって発現される。従って、PDE4Bは、皮質や表皮細胞ではなく単球および好中球で優先して発現され、一方、PDE4Dは、肺、皮質、小脳およびT細胞で発現される(C. Kroegel and M. Foerster, *Exp. Opinion Investig. Drugs* 16(1), 2007, pp. 109-124)。脳におけるPDE4Dの阻害は、PDE4阻害剤を臨床的に投与するときに見られる有害作用、主に恶心や嘔吐に関連しているのに対して、PDE4Bの阻害は、抗炎症作用に関連していると推測されている(B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, pp. 167-175)。しかし、現在までに開発されたPDE阻害剤は、4つのPDE4アイソフォームの何れにも特異的でないと考えられている。

## 【0004】

20

多数のPDE4阻害剤が、炎症性疾患、主として喘息、炎症性腸疾患およびCOPDに対する治療効果について研究されている。これらの第1番目のものであるテオフィリンは、呼吸器疾患、例えば喘息およびCOPDの処置に用いられる弱い非選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤である。しかし、テオフィリンによる処置は、テオフィリンの臨床的有用性を制限する軽度および重度の有害作用、例えば不整脈および痙攣を生じ得る(Kroegel and Foerster, 上掲)。ホスホジエステラーゼは抗炎症治療における魅力的な標的であり、他の幾つかのより選択的なPDE4阻害剤は、開発され、臨床の場で治験されている。多くの第1世代PDE4阻害剤、例えばロリプラムの臨床的開発は、用量を制限する副作用、主に恶心および嘔吐のために中止された。明白な有害作用が明らかに少ない第2世代PDE4阻害剤が、現在、臨床試験されている(Houslay, 上掲)。

## 【0005】

30

最近開発されたPDE-4阻害剤は、例えば、欧州特許第0771794号および第0943613号に開示されている。国際公開第96/31476号は、サイクリックAMPホスホジエステラーゼの阻害剤である構造的に異なる4位置換-3,5-ジクロロピリジン類を開示している。

## 【0006】

40

国際公開第2008/104175号は、置換基がスピロベンゾジオキソールまたはベンゾジオキセピンヘテロ環式環系を含む4位置換3,5-ジクロロピリジン化合物を開示している。これらの化合物は、PDE4阻害剤であること、経口で投与されたときに分解するので局所投与が意図されることが開示されている。

## 【0007】

アトピー性皮膚炎および乾癬の処置を目的とする選択的PDE4阻害剤の前臨床試験および臨床試験の概要が、最近、*Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, 6(1), 17-26に示された。

## 【0008】

より好ましい治療的窓を有する、すなわち経口投与の際により有害作用が少ない一方で治療的抗炎症効果を保持している、新規PDE4阻害剤を開発する必要性が継続して存在する。

## 【発明の概要】

50

## 【0009】

本発明の概要

本発明者らは、驚くべき事に、本発明の化合物が、経口投与した際に PDE4 阻害活性を示し、炎症性アレルギー性疾患、例えば気管支喘息、COPD、アレルギー性鼻炎および腎炎；自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、多発性硬化症、クローグン病および全身性エリテマトーデス；中枢神経系の疾患、例えば鬱病、健忘症および認知症；心不全、卒中および脳血管疾患などによって引き起こされる虚血性逆流と関連した臓器障害；インスリン抵抗性糖尿病；創傷；ならびに炎症が疾患の病因または進行に役割を果たす他の疾患の全身性処置における治療薬として有用であることを見出した。

## 【0010】

10

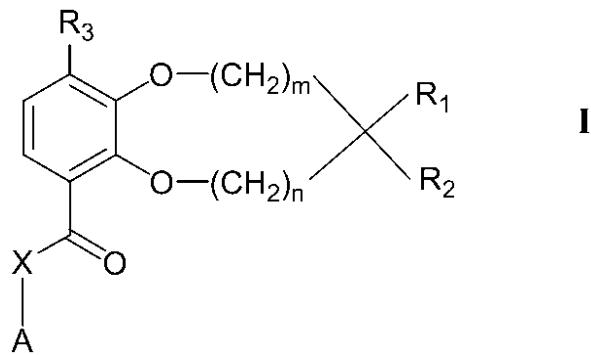
本発明の化合物はまた、種々の疾患、例えば皮膚疾患または皮膚状態、例えば増殖性および炎症性皮膚障害、特に乾癬、表皮の炎症、脱毛症、皮膚萎縮症、ステロイド誘発皮膚萎縮症、皮膚老化、光線性皮膚老化、挫瘍、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、搔痒症および湿疹の予防、処置または寛解に有益であり得る。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

従って、本発明は、一般式 I :

## 【化1】



20

[式中、

m および n は、それぞれ独立して、0 または 1 であり；

30

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それらが結合している炭素原子と一体となって、酸素、硫黄、-S(O)- および -S(O)<sub>2</sub>- から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し；

R<sub>3</sub> は、-CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub> または -SCF<sub>3</sub> であり；

X は、結合、-CH<sub>2</sub>- または -NH- であり；

A は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルであり、これらは、所望により R<sub>4</sub> から選択される 1 個以上の同一または異なる置換基で置換されており；

40

R<sub>4</sub> は、水素、アミノ、チオキソ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、オキソ、チアまたはヒドロキシである。] の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物に関する。

## 【0012】

類似した化学構造の化合物は、国際公開第2008/104175号により知られている。これらの化合物は、全身投与 / 経口投与した際に、実施例 15 に示す通り、メトキシ基 (R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>) がヒドロキシル基 (R<sub>3</sub> = OH) に切断されることから、迅速に代謝されて不活性化することが一般的に知られている。しかし、本発明の化合物では、R<sub>3</sub> の代謝およびそれによる不活性化は、実質的に減少している。従って、例えば、A が 3,5-ジクロロピリジンであるとき、式 IIa の化合物は、より代謝安定で活性な N-オキシド (IIb) に代謝

50

され、A が 3,5-ジクロロピリジン-N-オキシドであるとき、該化合物は一般的に代謝安定であり、全身投与、特に経口投与に適した化合物となる。実施例 15 を参照のこと。

【0013】

他の局面において、本発明は、治療に使用するための一般式 I の化合物に関する。

【0014】

本発明の詳細な説明

定義

用語“炭化水素基”は、水素原子および炭素原子のみを含む基を示すことが意図され、1個以上の二重および/または三重炭素-炭素結合を含んでよく、分枝鎖または直鎖部分と組み合わせて、環状部分を含んでよい。当該炭化水素は、1~20個の炭素原子、好ましくは1~12個、例えば1~6個、例えば1~4個、例えば1~3個、例えば1~2個の炭素原子を含む。該用語は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキニルおよびアリール、アリールアルキルを含む。

【0015】

用語“アリール”は、6~20個の炭素原子、例えば6~14個の炭素原子、好ましくは6~10個の炭素原子を含む芳香族性炭素環式環、特に5員環または6員環、所望により少なくとも1個の芳香環が縮合した炭素環式環基、例えばフェニル、ナフチル、インデニルおよびインダニルを示すことが意図される。

【0016】

用語“ヘテロアリール”は、1~6個のヘテロ原子(O、SおよびNから選択される)および1~20個の炭素原子、例えば1~5個のヘテロ原子と1~10個の炭素原子、例えば1~5個のヘテロ原子と1~6個の炭素原子、例えば1~5個のヘテロ原子と1~3個の炭素原子を含むヘテロ環式芳香環、特にO、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5員環または6員環、あるいは、1~4個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の環が芳香族性である所望により縮合した二環式環基、例えばピリジル、キノリル、イソキノリル、インドリル、テトラゾリル、チアゾリル、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、チエニル、ピラジニル、イソチアゾリル、ベンゾイミダゾリルおよびベンゾフラニルを示すことが意図される。

【0017】

本明細書の内容において、用語“アルキル”は、1個の水素原子が炭化水素から除去されたときに得られる基を示すことが意図される。当該アルキルは、1~20個、好ましくは1~12個、例えば1~6個、例えば1~4個の炭素原子を含む。該用語は、サブクラス、ノルマルアルキル(n-アルキル)、第2級および第3級アルキル、例えばメチル、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、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルおよびイソヘキシルを含む。

【0018】

用語“シクロアルキル”は、縮合二環式環、3~20個の炭素原子、好ましくは3~10個の炭素原子、特に3~8個の炭素原子、例えば3~6個の炭素原子を含む飽和シクロアルカン基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示すことが意図される。

【0019】

用語“ヘテロシクロアルキル”は、1個以上の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられており、1~19個の炭素原子、例えば2~4個の炭素原子を含み、さらにO、NまたはSから選択される1~6個のヘテロ原子、好ましくは1個、2個または3個のヘテロ原子を含み、所望により1回または2回酸化されていてよい、上で記載したシクロアルカン基、例えば[1,3]ジオキソール、オキセタン、[1,3]ジオキソラン、[1,3]ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、ピペリジン、テトラヒドロチオフェン、[1,3]-ジチアン、チエタン、[1,3]-ジチアン-1,3-ジオキシドまたはチエタン-1-オキシ

10

20

30

40

50

ド、あるいは、1～4個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の環が1個のヘテロ原子を含み、他の環が例えば炭素環式環である縮合二環式環、例えばイソイソンドリルを含むものを示すことが意図される。

【0020】

用語“シクロアルケニル”は、典型的に3～10個の炭素原子、例えば3個、4個または6個の炭素原子を含む縮合二環式環を含む、3～20個の炭素原子を含む単環式、二環式、三環式または四環式不飽和非芳香族性環状炭化水素基、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルを示すことが意図される。

【0021】

用語“ヘテロシクロアルケニル”は、1～4個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の環が1個のヘテロ原子を含み、他の環が例えば炭素環式環であってよい縮合二環式環を含む、1個以上の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられており、1～19個の炭素原子、例えば2～4個の炭素原子を含み、さらにO、NまたはSから選択される1～6個のヘテロ原子、好ましくは1個、2個または3個のヘテロ原子を含む、上記のシクロアルケン基、例えばジヒドロフラニルまたは2,5-ジヒドロ-1H-ピロリルを示すことが意図される。

【0022】

用語“アリールアルキル”は、アルキル基に共有結合している、上で定義したアリール基、例えばベンジルを示すことが意図される。

用語“ヘテロアリールアルキル”は、アルキル基に共有結合している、上で定義したヘテロアリール基を示すことが意図される。

【0023】

用語“ハロゲン”は、周期表の第7族の置換基、例えばフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを示すことが意図される。

用語“ハロアルキル”は、上で定義したハロゲン原子で1個以上置換されている、上で定義したアルキル基、例えばジフルオロメチルを示すことが意図される。

【0024】

用語“ヒドロキシアルキル”は、1個以上のヒドロキシで置換されている、上で定義したアルキル基、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルを示すことが意図される。

【0025】

用語“アルコキシ”は、式：-OR'（ここで、R'は、上で示したアルキルである。）の基、例えばメトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソブロポキシ、ブトキシなどを示すことが意図される。

【0026】

用語“アルコキシカルボニル”は、式：-C(O)-O-R'（ここで、R'は、上で示したアルキルである。）の基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニルなどを示すことが意図される。

【0027】

用語“アルキルカルボニル”は、式：-C(O)-R'（ここで、R'は、上で示したアルキルである。）の基、例えばエタノイル、アセチルを示すことが意図される。

【0028】

用語“ヘテロ環式環”は、1個以上の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられており、1～19個の炭素原子、例えば2～4個の炭素原子を含み、さらにO、NまたはSから選択される1～6個のヘテロ原子、好ましくは1個、2個または3個のヘテロ原子を含み、所望により1回または2回酸化されていてよい、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニル、例えば[1,3]ジオキソール、オキセタン、[1,3]ジオキソラン、[1,3]ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、ピペリジン、テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロチオフェン、[1,3]-ジチアン、チエタン、[1,3]-ジチアン-1,3-ジオキシドまたはチエタン-1-オキシド、あるいは、1~4個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の環が1個のヘテロ原子を含み、他の環が例えば炭素環式環であってよい、縮合二環式環を含むもの、例えばイソインドリルを示すことが意図される。

【0029】

用語“薬学的に許容される塩”は、式Iの化合物を、適當な無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、蟻酸、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、ガラクタル酸、乳酸、マレイン酸、L-リンゴ酸、フタル酸、クエン酸、プロピオン酸、安息香酸、グルタル酸、グルコン酸、D-グルクロン酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、コハク酸、マロン酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファミン酸またはフマル酸と反応させることによって製造される塩を示すことが意図される。式Iの化合物の薬学的に許容される塩はまた、適當な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化銀、アンモニアなど、または、適當な非毒性アミン類、例えば低級アルキルアミン類、例えばトリエチルアミン、ヒドロキシ-低級アルキルアミン類、例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン類、例えばジシクロヘキシルアミン、またはベンジルアミン類、例えばN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、および、ジベンジルアミンまたはL-アルギニンまたはL-リジンと反応させることによって製造され得る。適當な塩基との反応によって得られた塩は、ナトリウム塩、コリン塩、2-(ジメチルアミノ)-エタノール塩、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン塩、L-リジン塩、N-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン塩、エタノールアミン塩、カリウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、セチルトリメチルアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラプロピルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、銀塩、ベンゼトニウム塩およびトリエタノールアミン塩を含むが、これらに限定されない。

【0030】

用語“溶媒和物”は、化合物、例えば式Iの化合物、および、溶媒、例えばアルコール、グリセロールまたは水の間の相互作用によって形成されるものであって、固体形態である種を示すことが意図される。水が該溶媒であるとき、このものは、水和物と呼ばれる。

【0031】

本発明の態様

現在好ましい態様において、本発明は、Xが-CH<sub>2</sub>-または-NH-である一般式Iの化合物に関する。

【0032】

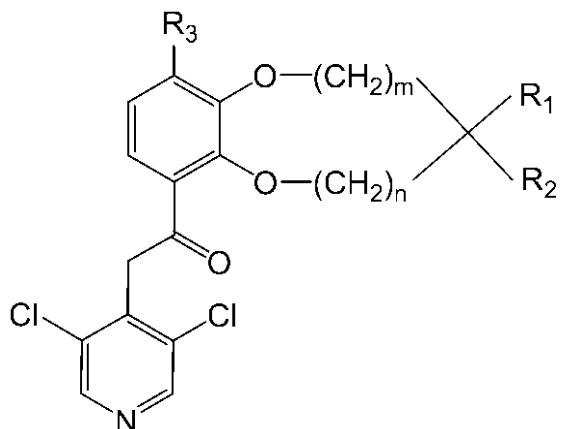
他の態様において、本発明は、一般式IIaまたはIIb:

10

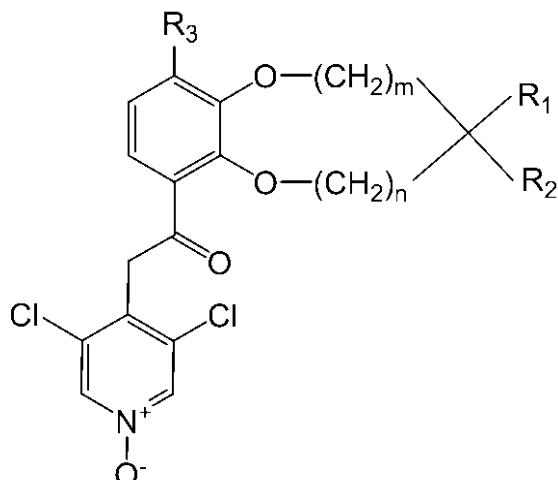
20

30

## 【化2】



IIa



IIb

[式中、m、n、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、上で記載した通りである。]の化合物に関する。

## 【0033】

一つの態様において、式IIaおよびIIb中のmおよびnは、共に0である。他の態様において、式IIaおよびIIb中のmおよびnは、共に1である。

一つの態様において、R<sub>3</sub>は、-OCHF<sub>2</sub>または-OCF<sub>3</sub>であり、例えば-OCHF<sub>2</sub>である。

他の態様において、R<sub>3</sub>は、-SCHF<sub>2</sub>または-SCF<sub>3</sub>である。

## 【0034】

一つの態様において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それらが結合している炭素原子と一体となって、4員、5員または6員ヘテロ環式環を形成する。該ヘテロ環式環は、例えば、酸素または-S(O)<sub>2</sub>-から選択される1個のヘテロ原子を含んでいてよい。ヘテロ環式環の具体的な例は、テトラヒドロピラン、オキセタン、[1,3]ジオキソラン、[1,3]ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、テトラヒドロチオフェン、[1,3]-ジチアン、チエタン、[1,3]-ジチアン-1,3-ジオキシド、チエタン-1-オキシドまたはチエタン-1,1-ジオキシドである。

## 【0035】

本発明の化合物の具体的な例は、

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),3'-オキセタン]-6-イル}エタノン(化合物101)

2-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),3'-オキセタン]-6-イル}エタノン(化合物102)

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),4'-テトラヒドロピラン]-6-イル}エタノン(化合物103)

2-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),4'-テトラヒドロピラン]-6-イル}エタノン(化合物104)

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ジフルオロメトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-ピラン]-4-イル)エタノン(化合物105)

2-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-4-イル)-1-(7-ジフルオロメト

10

20

30

40

50

キシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物106)  
 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物107)  
 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - ジオキシド] - 4 - イル)エタノン(化合物108)  
 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - ジオキシド] - 4 - イル)エタノン(化合物109)  
 N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボアミド(化合物110)  
 N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキソ - 4 - ピリジル) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - チアン] - 4 - カルボキサミド(化合物111)

である。

### 【0036】

本発明の化合物は、典型的に、800ダルトン未満、例えば750ダルトン未満、例えば700ダルトン未満または650ダルトン未満、600ダルトン未満、550ダルトン未満または500ダルトン未満の分子量を有し得る。

### 【0037】

本発明の化合物は、有機溶媒から直接濃縮することによって、または、有機溶媒または当該溶媒と有機であっても無機、例えば水であってもよい共溶媒の混合物から結晶化または再結晶することによって、結晶形で得られる。結晶は、本質的に溶媒のない形態、または、溶媒和物、例えば水和物として単離され得る。本発明は、全ての結晶修飾および結晶形ならびにその混合物を含む。

### 【0038】

本発明の化合物は、異性体形態、例えばエナンチオマーおよび可能性のあるジアステレオマーの存在を生じる不斉に置換された(キラル)炭素原子を含んでいてもいなくてもよい。本発明は、純粋な形態またはその混合物(例えばラセミ体)としての全てのこのような異性体に関する。本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性体の形態は、当技術分野で既知の手順の適用によって得られる。種々の異性体形態を、物理的な分離方法、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフ法、例えばキラル静止相を用いる液体クロマトグラフィーによって分離し得る。エナンチオマーを、光学活性なアミン類、例えば1 - エフェドリンとのジアステレオマー塩の選択的結晶化によって、互いに分離し得る。あるいは、エナンチオマーを、キラル静止相を用いたクロマトグラフ法によって分離し得る。また、立体選択的または立体特異的に反応を行う条件で、当該純粋な立体異性体の形態を、対応する適切な出発物質の純粋な立体異性体の形態から誘導し得る。好ましくは、具体的な立体異性体は、立体選択的または立体特異的な製造方法によって合成されるものが望ましい。これらの方は、好都合には、キラル純粋な出発物質を用いる。

### 【0039】

本発明の化合物は、所望により他の活性な化合物と組み合わせて、皮膚疾患または皮膚状態、または急性または慢性皮膚創傷障害の処置、特に、増殖性および炎症性皮膚障害、乾癬、癌、表皮の炎症、脱毛症、皮膚萎縮症、ステロイド誘発皮膚萎縮症、皮膚老化、光線性皮膚老化、挫瘡、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、搔痒症および湿疹の処置に有用であり得る。

### 【0040】

ヒトの処置に有用なことに加えて、本発明の化合物はまた、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ

20

30

40

50

、イヌおよびネコなどの哺乳動物を含む動物の獣医学的処置に有用であり得る。

【0041】

治療における使用のために、本発明の化合物は、典型的に、医薬組成物の形態である。従って、本発明は、所望により1種以上の他の治療上活性な化合物と共に、薬学的に許容される添加物またはピークルと共に、式IaまたはIbの化合物を含む医薬組成物に関する。添加物は、組成物の他の成分と相溶性であって、受容者に有害でないという意味で、“許容される”ものでなければならない。

【0042】

好都合には、有効成分は、製剤の0.05～99.9重量%を構成する。

単位投与形において、本化合物は、常に患者の状態に応じて、いずれにしても、医療従事者によって為される処方に従って、適切な時間間隔で1日1回以上投与され得る。好都合には、製剤の単位投与形は、0.1mgから1000mgの間の、好ましくは1mgから100mg、例えば5～50mgの式Iの化合物を含む。

【0043】

本発明の化合物の適当な投与量は、とりわけ、患者の年齢や状態、処置される疾患の重症度、および医師に周知の他の要素に依存する。本化合物は、異なる投与スケジュールに従って、例えば1日1回または1週間間隔で、経口で、非経腸でまたは局所の何れで投与されてもよい。一般的に、1回投与量は、0.01～400mg/kg体重の範囲である。本化合物は、ボラス(すなわち一度に1日投与量全てを投与する)、または1日2回以上の分割投与として投与され得る。

【0044】

局所処置の場合において、患者に投与することができ、容易に取り扱え、包装され、活性物質それ自身、あるいは、それと固体または液体の薬学的希釈剤または担体との混合物の何れかを含む、物理的および化学的に安定な単位投与形として存在する1回投与量を意味する、“使用単位”を指すことが、より適切であり得る。

【0045】

用語“使用単位”は、局所の使用に関連して、患者に1回の塗布で患部の1平方センチメートルあたり対象となる有効成分を0.1mgから10mg、好ましくは0.2mgから1mgで局所投与することができる単位、即ち1回投与量を意味する。

【0046】

また、特定の処置レジメでは、より長い間隔での投与、例えば1日おき、1週間に1回、またはそれより長い間隔での投与でさえ有益であることも予測される。

【0047】

処置が他の治療活性な化合物の投与を含むならば、当該化合物の有用な投与量については、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995を調べることが推奨される。

【0048】

1種以上の他の活性な化合物と本発明の化合物の投与は、同時であっても連続的であってもよい。

【0049】

製剤は、例えば、経口(持続放出または時限放出を含む)、直腸、非経腸(皮下、腹腔内、筋肉内、関節内および静脈内を含む)、経皮、眼の、局所、皮膚、鼻腔または頬側投与に適当な形態を含む。本願の製剤の局所投与が、特に適当である。

【0050】

製剤は、好都合には、単位投与形で提供され得て、そして、例えばRemington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> ed., 2000で開示された薬学の分野で周知の何れかの方法によって製造され得る。全ての方法は、有効成分を、1種以上の補助成分から構成される担体と合わせる工程を含む。一般的に、製剤は、液体担体または微細化された固体担体またはその両方と、均一かつ緊密に合わせ、必要ならば、望ましい製剤に成形されることによって製造される。

10

20

30

40

50

## 【0051】

経口投与に適當な本発明の製剤は、それぞれが予め定められた量の有効成分を含む、カプセル剤、サシェ剤、錠剤またはロゼンジとしての別個の単位；散剤または顆粒剤の形態；水性液体中または非水性液体中、例えばエタノールまたはグリセロール中の溶液または懸濁液の形態；または水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態であり得る。このような油脂は、食用油、例えば綿実油、ごま油、ヤシ油または落花生油であり得る。水性懸濁液に適當な分散剤または懸濁剤は、合成ゴムまたは天然ゴム、例えばトラガカントゴム、アルギネット、アラビアゴム、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマーおよびポリビニルピロリドンを含む。また、有効成分を、ボラス、舐剤またはペースト剤の形態で投与し得る。 10

## 【0052】

錠剤は、所望により1種以上の補助成分とともに、有効成分を打錠または成形することによって作られ得る。打錠された錠剤は、所望により結合剤、例えば乳糖、ブドウ糖、澱粉、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蝋など；滑沢剤、例えばオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど；崩壊剤、例えば澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、クロスカルメロースナトリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、クロスボビドンなど、あるいは、分散剤、例えばポリソルベート80と混合した、自由流動形、例えば粉末または顆粒の形態の有効成分を、適當な機械中で打錠することによって製造され得る。成形された錠剤は、粉末状の有効成分および不活性液体希釈剤で湿らせた適當な担体との混合物を、適當な機械中で成形することによって作られ得る。 20

## 【0053】

直腸投与のための製剤は、本発明の化合物を、低融点の水溶性または水不溶性固体、例えばココアバター、水素化植物油、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコールの脂肪酸エステルと混合した坐剤の形態であり得る。一方、エリキシルを、パルミチン酸ミリスチルを用いて製造し得る。 30

## 【0054】

非経腸投与に適當な製剤は、好都合には、好ましくは受容者の血液と等張性である有効成分の滅菌処理された油性または水性製剤、例えば等張性食塩水、等張性ブドウ糖溶液または緩衝溶液を含む。好都合には、例えば細菌保持フィルターでの濾過、滅菌剤の製剤への添加、製剤の放射線照射または製剤の加熱によって、製剤を滅菌処理し得る。例えばEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994に開示されたリポソーム製剤はまた、非経腸投与に適當である。 40

## 【0055】

あるいは、式Iの化合物を、使用直前に滅菌処理された溶媒に容易に溶解する滅菌処理された固体製剤、例えば凍結乾燥粉末として提供し得る。

## 【0056】

経皮製剤は、膏剤またはパッチ剤の形態であり得る。 40

## 【0057】

眼の投与に適當な製剤は、微晶性、例えば水性微晶性懸濁液の形態である、有効成分の滅菌処理された水性製剤の形態であり得る。また、リポソーム製剤または生分解性ポリマー系、例えばEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989に開示されたものを、眼の投与のために有効成分を提供するのに用い得る。

## 【0058】

局所または眼の投与に適當な製剤は、液体または半液体製剤、例えばリニメント剤、ローション、ゲル剤、スプレー剤、フォーム剤、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョン、例えばクリーム剤、軟膏またはペースト剤；あるいは溶液または懸濁液、例え 50

ば滴剤を含む。眼の処置のための組成物は、好ましくは、さらにシクロデキストリンを含み得る。

【0059】

局所投与のために、式Iの化合物は、典型的に、組成物の0.01~20重量%、例えば0.1%から約10%の量で存在し得るが、また、組成物の約50%までの量で存在し得る。

【0060】

鼻腔または頬側投与に適当な製剤は、粉末、自己推進(self-propelling)およびスプレー製剤、例えばエアゾールおよび噴霧器を含む。このような製剤は、例えば、Modern Pharmaceutics, 2<sup>nd</sup> ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 3<sup>rd</sup> ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J.C. Boylan (Eds), page 191-221, Marcel Dekker, New Yorkに、より詳細に開示されている。  
10

【0061】

上記成分に加えて、式Iの化合物の製剤は、1種以上のさらなる成分、例えば希釈剤、緩衝剤、風味剤、着色料、界面活性剤、濃厚化剤、保存料、例えばヒドロキシ安息香酸メチル(抗酸化剤を含む)、乳化剤などを含み得る。

【0062】

有効成分が薬学的に許容される非毒性の酸または塩基との塩の形態で投与されるとき、好ましい塩は、例えば、特定のおよび適切な吸収速度を得るために、容易に水に溶解するか、または僅かに水に溶解する。  
20

【0063】

医薬組成物は、さらに、皮膚疾患または状態の処置に好都合に用いられる1種以上の他の活性な成分、例えばグルココルチコイド、ビタミンDおよびビタミンD類似体、抗ヒスタミン剤、血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト、抗コリン作用薬、メチルキサンチン、-アドレナリン作用薬、COX-2阻害剤、サリチレート、インドメタシン、フルフェナメート、ナプロキセン、チメガジン(trimedazine)、金塩、ペニシラミン、血清コレステロール低下剤、レチノイド、亜鉛塩、サリチルアゾスルファピリジン(salicylazosulfapyridine)およびカルシニューリン阻害剤からなる群から選択されるものを含み得る。  
30

【0064】

本発明は、下記の実施例でさらに詳細に記載されており、当該実施例は、特許請求の範囲の発明の範囲を限定することを一切意図しない。

【0065】

製造方法

本発明の化合物を、合成分野の技術者に周知の幾つかの方法で製造することができる。式Iの化合物は、例えば、合成有機化学の分野で既知の方法または該分野の技術者に認められているその変形と共に、下で概説する反応および方法を用いて製造され得る。好ましい方法は、下に記載されるものを含むが、これらに限定されない。反応は、変換が行われるのに用いられる適当な反応材および物質に適切な溶媒中で行われる。また、下に記載される合成方法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間および後処理方法を含む全ての提案された反応条件は、反応について標準の条件であるよう選択され、それは当業者に容易に認識されるべきであることが理解されるべきである。示されるクラスに分類される全ての化合物が、記載される幾つかの方法で要求される幾つかの反応条件に適合性であるわけではない。反応条件に適合性である置換基についてのこのような制限は、当業者に容易に明らかであり、代替方法を用いることができる。  
40

【0066】

出発物質は、市販されている既知化合物であるか、あるいは、当業者に周知の通常の合成方法によって製造され得る。

【0067】

50

必要に応じて、本発明の化合物または何れかの中間体を、合成有機化学者に周知の標準的な方法、例えば“Purification of Laboratory Chemicals”, 5<sup>th</sup> ed. 2003に記載された方法を用いて精製し得る。出発物質は、既知化合物であるか、市販されているか、あるいは、当業者に周知の通常の合成方法によって製造され得る。

### 【0068】

#### 一般的な手順、製造および実施例

<sup>1</sup>H 核磁気共鳴(NMR)スペクトルを、300MHzで測定し、<sup>13</sup>C NMRスペクトルを、75.6MHzで測定した。化学シフト値(, ppm)を、特定の溶媒中、内部テトラメチルシラン(=0.00)またはクロロホルム(=7.25)またはジューテリオクロロホルム(<sup>13</sup>C NMRについて=76.81)標準に対する値で述べる。定義される(二重項(d)、三重項(t)、四重項(q))か、または定義されない(m)多重項の値は、範囲が述べられないときは、ほぼ中央点で示される。(bs)は、ブロードな一重項を示す。用いられる有機溶媒は、通常無水である。クロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60(0.040~0.063mm)で行った。示される溶媒比は、断りのないかぎりv:vで述べる。

### 【0069】

本明細書を通して、下記の略号を用いる。

#### 【表1】

DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
E t	エチル
E t O A c	酢酸エチル
h	時間
L	リットル
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
L i HMD S	リチウムヘキサメチルジシラジド
m	ミリ
Me	メチル
MeOH	メタノール
NMR	核磁気共鳴
p p t	沈殿
r t	室温
T s C 1	塩化p-トルエンスルホニル
THF	テトラヒドロフラン
v	容積

10

20

30

40

### 【0070】

#### 分取HPLC/MS

分取HPLC/MSを、2つのShimadzu PP150分取ポンプおよびThermo MSQ Plus質量分析計を有するDionex APS-systemで行った。カラム: Waters Xterra C-18, 150mm×19mm, 5 $\mu$ m; 溶媒系: A = 水(0.1%蟻酸)およびB = アセトニトリル(0.1%蟻酸); 流速 = 1.8mL/分; 方法(10分): 10% B ~ 100% B, 6分の直線的濃度勾配法を行い、100% B, さらに2分とどめる。フラクションを、関連するイオンの痕跡およびPDAシグナル(240~400nm)に基づいて集めた。

### 【0071】

#### 分析的HPLC/MS

方法A: 分析的HPLC/MSを、P680A分析ポンプおよびThermo MSQ Plus質量分析計を有するDionex APS-systemで行った。カラム: Waters Xterra C-18, 150mm×4.6mm, 5 $\mu$ m; 溶媒系: A = 水(0.1%蟻酸)およびB = アセトニトリル(0.1%蟻酸); 流速 = 1.0mL/分; 方法(10分): 10% B ~ 100% B, 6.6分の直線的濃度勾配法を行

50

、100% Bでさらに1.5分とどめる。

【0072】

方法B：分析的HPLC/MSを、Waters 2795 HPLC、Micromass ZQ 質量分析計、Waters 996 PDAからなる系で行った。カラム：Waters XTerra C-18, 50mm×3.0mm, 5 μm；溶媒系：A = 水：アセトニトリル 95 : 5 (0.05% 醋酸) および B = アセトニトリル (0.05% 醋酸)；流速 = 1.0 mL/分；方法(8分)：10% B～100% B, 6.0分の直線的濃度勾配法を行い、100% Bで1分とどめる。

【実施例】

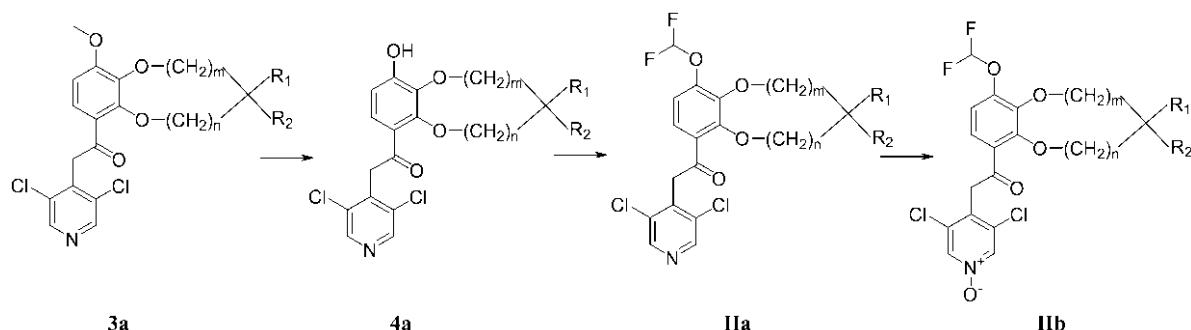
【0073】

製造の一般的な手順：

10

本発明の化合物を、例えば下記の通り製造することができる。n、m、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が上で定義した通りであり、R<sub>3</sub> = OC<sub>2</sub>Hである一般式IIaおよびIIbの化合物を、下記の通り製造することができる。

【化3】



20

【0074】

式3aの出発物質は、当業者に既知の標準的な手順に従って製造される(国際公開第2008/104175号)。硫黄求核剤、例えばt-ドデシルメルカプタンを用いた式3aの化合物の選択的脱アルキル化により、式4aの化合物が得られる。

【0075】

塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下、適当な溶媒中、例えばDMF中、室温から140の温度での、式4aの化合物とクロロジフルオロ酢酸ナトリウムとの反応により、式IIaの化合物が得られる。

30

【0076】

適当な溶媒中、例えばDCM中の3-クロロ過安息香酸またはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/メチルトリオキソレニウム(VII)による式IIaの化合物の酸化により、一般式IIbの化合物が得られる。

【0077】

X = -NH-である一般式Iの化合物を、例えば国際公開第2008/104175号(言及することによって本明細書に組み込まれる)に記載された通りに、および本明細書の実施例10および実施例11に記載される通りに製造することができる。

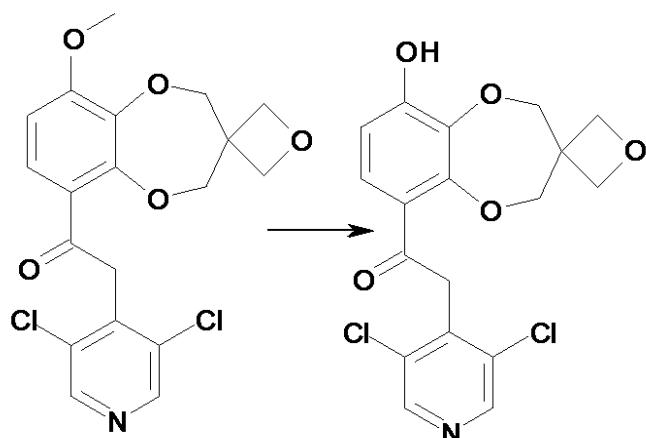
【0078】

製造法1：

40

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-{9-ヒドロキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),3'-オキセタン]-6-イル}エタノン(化合物401)

## 【化4】



10

無水 D M F (4 ml) 中の 2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - メトキシ - スピロ[2 H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 3' - オキセタン] - 6 - イル} エタノン (272 mg, 0.7 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (916 mg, 7 mmol) および t - ドデシルメルカプタン (3.12 ml, 13 mmol) を加えた。混合物を、攪拌しながら、密封管中、140 で 16 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (20 ml) を加えた。4 N HCl で中和した後、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、生成物 401 を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 8.65 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.53-4.42 (m, 4H), 4.33 (s, 2H).

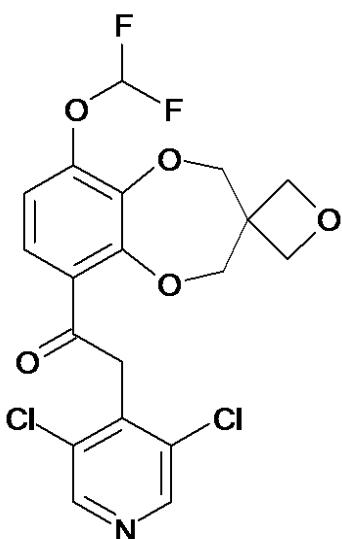
## 【0079】

## 実施例 1 :

2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2 H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 3' - オキセタン] - 6 - イル} エタノン (化合物 101)

## 【化5】

30



40

D M F (12 ml) および水 (1.3 ml) 中の 2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ヒドロキシ - スピロ[2 H - 1,5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 3' - オキセタン] - 6 - イル} エタノン [401] (1.66 g, 4.2 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.45 g, 10.5 mmol) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.28 g, 8.4 mmol) を加えた。混合物を、アルゴン下、攪拌しながら、密封管中、100 で 1.5 時間加熱した。

50

。さらに950mgのクロロジフルオロ酢酸ナトリウムを加え、加熱を1時間続けた。さらに950mgのクロロジフルオロ酢酸ナトリウムおよび1.45gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加え、加熱を5時間続けた。さらに950mgのクロロジフルオロ酢酸ナトリウムおよび1.45gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加え、加熱を2時間続けた。混合物を室温まで冷却し、水(200mL)を加え、4N HClを用いてpHを3に調節した。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、793mgの生成物101を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.51 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 74 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 8H), 4.56 - 4.46 (bs, 2H).

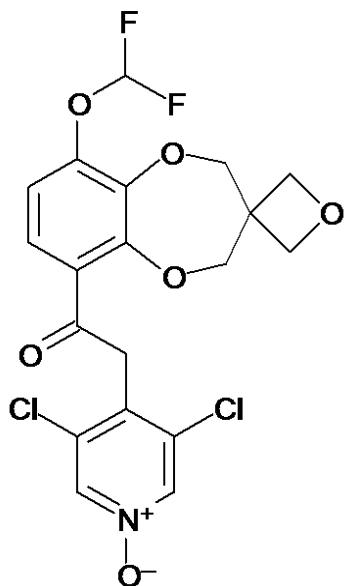
【0080】

10

実施例2：

2-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),3'-オキセタン]-6-イル}エタノン(化合物102)

【化6】



20

30

DCM(15mL)中の2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-{9-ジフルオロメトキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),3'-オキセタン]-6-イル}エタノン[101](792mg, 1.8mmol)の溶液に、3-クロロ過安息香酸(1.2g, 7mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。さらに3-クロロ過安息香酸(0.6g, 3.5mmol)を加え、攪拌を16時間続けた。反応混合物を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で、続いて塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、ほぼ純粋な生成物を得た。続いてこれをEtOAc中に懸濁し、濾過し、464mgの生成物102を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (t, J=74Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 6H), 4.56 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H).

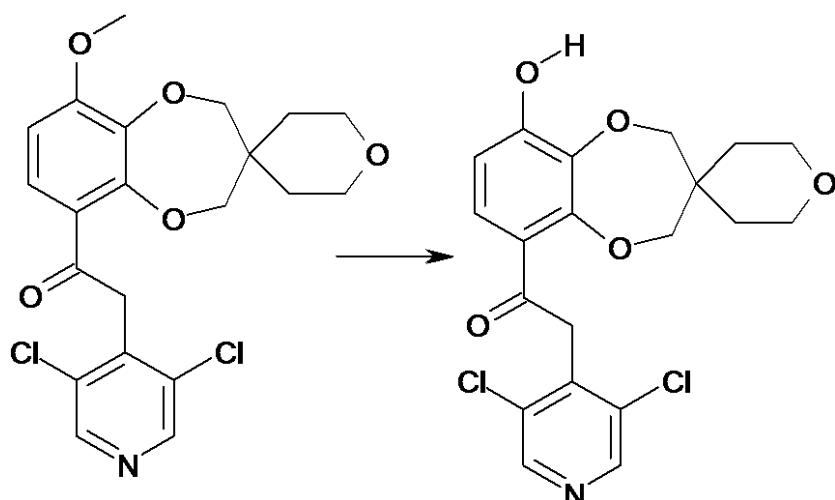
【0081】

40

製造法2：

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-{9-ヒドロキシ-スピロ[2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3(4H),4'-テトラヒドロピラン]-6-イル}エタノン(化合物402)

## 【化7】



10

無水 D M F (6 ml) 中の 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - メトキシ - スピロ[2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン (3.51 mg, 0.8 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 8 mmol) および t - ドデシルメルカプタン (3.8 ml, 1.6 mmol) を加えた。混合物を、攪拌しながら、密封管中、140°で22時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を加えた。4 N HCl で中和した後、混合物を DCM (2 × 5.0 ml) で抽出した。合わせた有機相を 2 N NaOH で2回抽出した。水相を DCM で2回洗浄し、4 N HCl で中和し、最後に DCM で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、生成物 402 を黄色の粉末として得た (1.18 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.91 - 3.55 (m, 4H), 1.76 (t, J = 5.5 Hz, 4H).

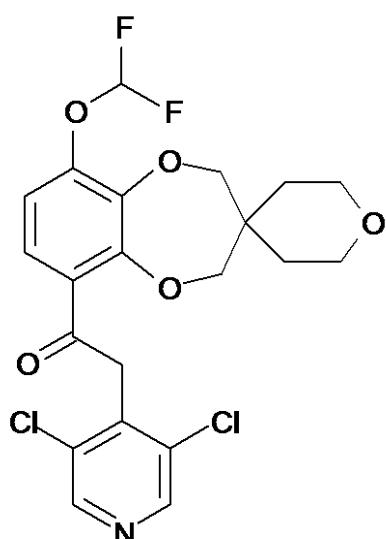
## 【0082】

## 実施例 3 :

30

2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン (化合物 103)

## 【化8】



40

無水 D M F (6 ml) 中の 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ヒドロキ

50

シ - スピロ[2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン[4 0 2](1 1 8 mg, 0.2 8 mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7 6 mg, 0.5 5 mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム(8 4 mg, 0.5 5 mmol)を加えた。混合物を、アルゴン下、攪拌しながら、密封管中、1 0 0 で1.5 時間加熱した。さらにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7 6 mg, 0.5 5 mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム(8 4 mg, 0.5 5 mmol)を加え、攪拌を8 0 で6 時間続けた。混合物を室温まで冷却し、水を加え、混合物を4 N HClを用いて中和した。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、4 0 mgの生成物1 0 3を得た。

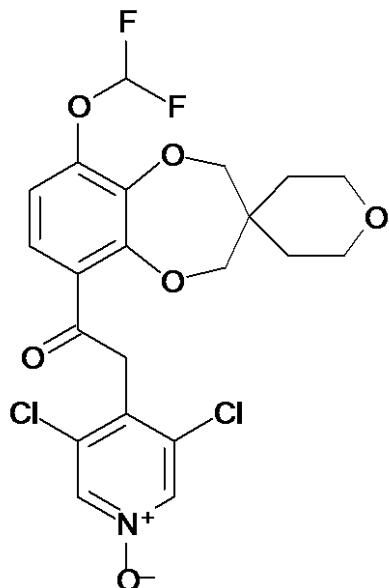
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.50 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.87 - 3.58 (m, 4H), 1.85 - 1.62 (m, 4H). 10

## 【0 0 8 3】

## 実施例4 :

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン(化合物1 0 4)

## 【化9】



DCM(3 ml)中の2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - {9 - ジフルオロメトキシ - スピロ[2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3 (4 H), 4' - テトラヒドロピラン] - 6 - イル}エタノン[1 0 3](3 7 mg, 0.0 8 mmol)の溶液に、3 - クロロ過安息香酸(5 4 mg, 0.3 mmol)を加え、混合物を室温で1 6 時間攪拌した。さらに3 - クロロ過安息香酸(2 7 mg, 0.1 8 mmol)を加え、攪拌を5 時間続けた。反応混合物を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で、続いて塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、3 3 mgの生成物1 0 4を得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.21 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.86 - 3.61 (m, 4H), 1.89 - 1.64 (m, 4H). 45

## 【0 0 8 4】

## 製造法3 :

2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物4 0 3)

10

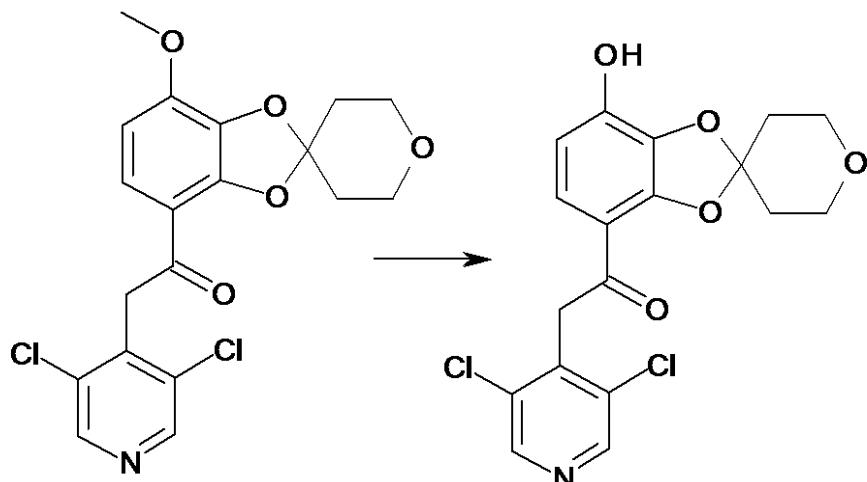
20

30

40

50

## 【化10】



10

無水 D M F (5 ml) 中の 2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - メトキシ - 2',3',5',6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン (325 mg, 0.8 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 8 mmol) および t - ドデシルメルカプタン (3.7 ml, 1.6 mmol) を加えた。混合物を、攪拌しながら、密封管中、140 で 16 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を加えた。4 N HCl で中和した後、混合物を DCM (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を 2 N NaOH で 2 回抽出した。水相を DCM で 2 回洗浄し、4 N HCl で中和し、最後に DCM (3 × 75 ml) で抽出した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより生成物 403 を白色の粉末として得た (192 mg)。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 4H), 2.21 - 1.94 (m, 4H)

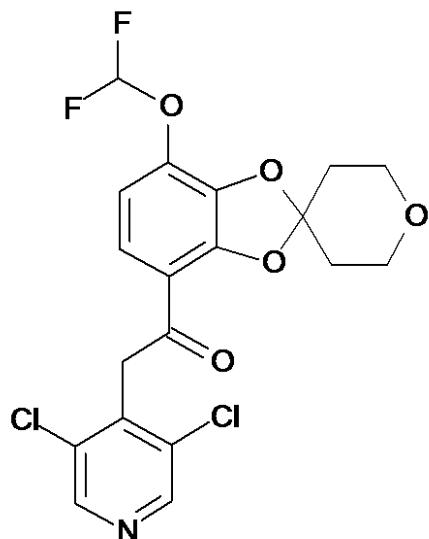
## 【0085】

実施例 5 :

2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2',3',5',6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン (化合物 105)

30

## 【化11】



40

無水 D M F (10 ml) 中の 2 - (3,5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2',3',5',6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (

50

4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン[403](188 mg, 0.47 mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(98 mg, 0.7 mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム(108.5 mg, 0.7 mmol)を加えた。混合物を、アルゴン下、攪拌しながら、密封管中、100 で45分間加熱した。さらにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(65 mg, 0.47 mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム(72 mg, 0.47 mmol)を加え、攪拌を100 で30分間続けた。混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。HPLC精製により、89 mgの生成物105を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.52 (s, 2H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0, 1H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 4H), 2.21 (t, J = 5.5 Hz, 4H).

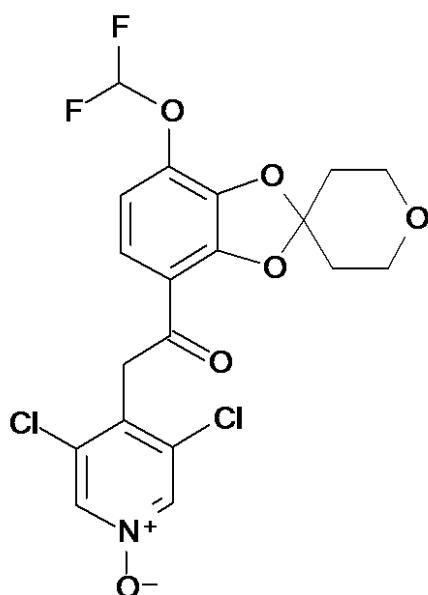
10

## 【0086】

実施例6:

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物106)

## 【化12】



20

ジクロロメタン(4 mL)中の2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4 H) - ピラン] - 4 - イル)エタノン[105](89 mg, 0.2 mmol)の溶液に、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(68 μL, 0.6 mmol)およびメチルトリオキソレニウム(VII)(2.5 mg)を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、MnO<sub>2</sub>(5 mg)を加え、10分間攪拌した。濾過して減圧下で蒸発乾固した後、標準的HPLC精製により、33 mgの生成物106を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (s, 2H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 - 3.88 (m, 4H), 2.21 (t, J = 5.5 Hz, 4H).

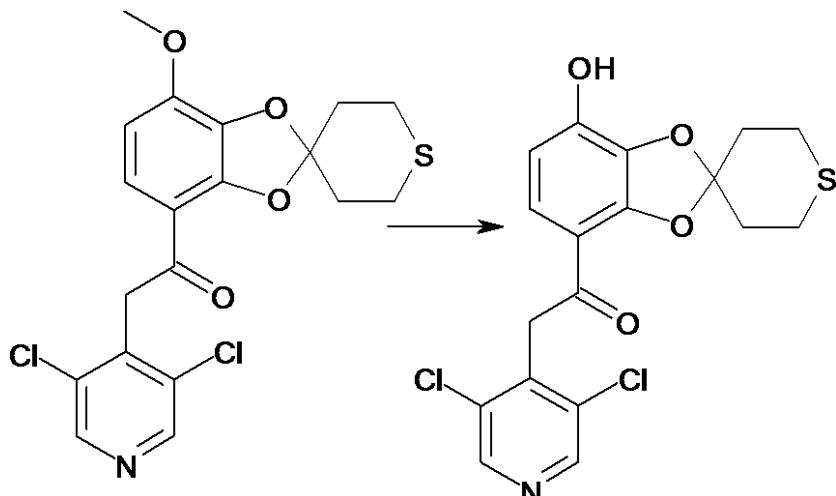
40

## 【0087】

製造法4:

2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4 H) - チオピラン] - 4 - イル)エタノン(化合物404)

## 【化13】



無水 D M F ( 8 0 m l ) 中の 2 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 7 - メトキシ - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - スピロ [ 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4 ' - ( 4 H ) - チオピラン ] - 4 - イル ) エタノン ( 8 . 3 g , 1 9 . 5 m m o l ) の溶液に、 K 2 C O 3 ( 2 7 g , 1 9 . 5 m m o l ) および t - ドデシルメルカプタン ( 9 . 2 m l , 3 9 . 0 m m o l ) を加えた。混合物を、攪拌しながら、密封管中、 1 4 0 で 2 1 時間加熱した。さらに K 2 C O 3 ( 1 3 g ) および t - ドデシルメルカプタン ( 4 . 5 m l ) を加えた。攪拌をさらに 5 時間続けた。混合物を室温まで冷却し、水を加えた。 4 N H C l で中和した後、混合物を D C M ( 3 × 2 0 0 m l ) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィーにより、粗生成物を得た。これを D C M に再度溶解し、続いて 2 N N a O H で 2 回抽出した。水相を D C M で 2 回洗浄し、 4 N H C l で中和し、最後に D C M ( 3 × 1 5 0 m l ) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、 2 . 5 6 g の生成物 4 0 4 を得た。

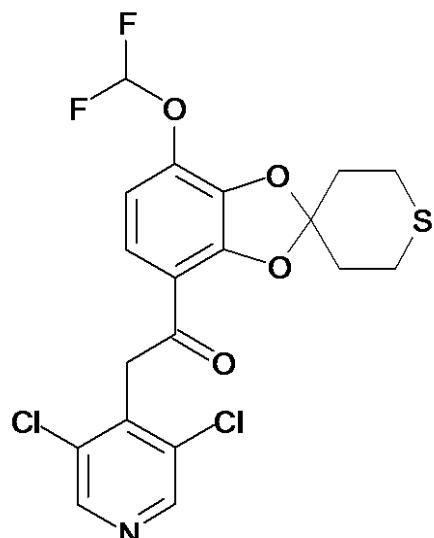
<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) 8 . 5 2 ( s , 2 H ) , 7 . 3 8 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 6 0 ( s , 2 H ) , 2 . 9 4 - 2 . 7 7 ( m , 4 H ) , 2 . 4 6 - 2 . 1 5 ( m , 4 H ) . 20

## 【0088】

実施例 7 :

2 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル ) - 1 - ( 7 - ジフルオロメトキシ - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - スピロ [ 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 2 , 4 ' - ( 4 H ) - チオピラン ] - 4 - イル ) エタノン ( 化合物 1 0 7 )

## 【化14】



10

無水D M F (120mI)中の2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ヒドロキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-4H-チオピラン]-4-イル)エタノン[404](4.27g, 10.4mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.16g, 15.6mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム(2.47g, 15.6mmol)を加えた。混合物を、アルゴン下、攪拌しながら、100で40分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水(500mI)を加え、EtOAc(2×400mI)で抽出した。合わせた有機相を、水(500mI)で、そして飽和NaCl溶液(150mI)で洗浄し、続いてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、2.64gの生成物107を黄色～白の粉末として得た。

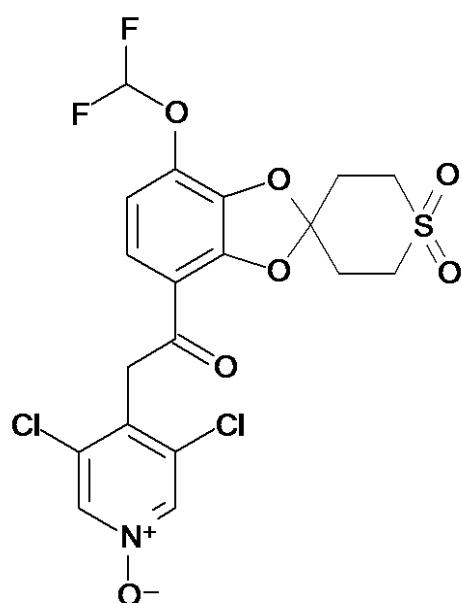
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.67 (s, 2H), 7.61 - 7.09 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.05 - 2.74 (m, 4H), 2.42 - 2.16 (m, 4H).

## 【0089】

## 実施例8：

2-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-4-イル)-1-(7-ジフルオロメトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-4H-チオピラン-1',1'-ジオキシド]-4-イル)エタノン(化合物108)

## 【化15】



40

50

クロロホルム(40mL)中の2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ジフルオロメトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-チオピラン]-4-イル)エタノン[107](2.64g, 5.7mmol)の溶液に、21から24の間の温度に保ちながら、クロロホルム(50mL)中の3-クロロ過安息香酸(5.76g, 25.7mmol)の溶液をゆっくりと加えた。混合物を室温で19時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液に加えた。有機相をNaCl水溶液で洗浄した。水相をDCMで抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、1.95gの生成物108を白色の粉末として得た。

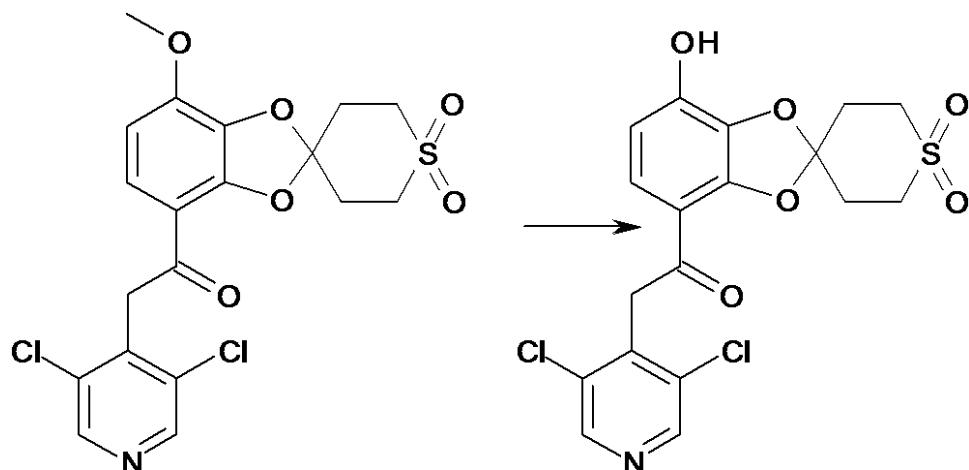
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.23 (s, 2H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (t, J=72Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.50 - 3.18 (m, 4H), 2.83 - 2.55 (m, 4H). 10

【0090】

製造法5:

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ヒドロキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-チオピラン-1',1'-ジオキシド]-4-イル)エタノン(化合物405)

【化16】



無水DMF(10mL)中の2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-メトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-チオピラン-1',1'-ジオキシド]-4-イル)エタノン(415mg, 0.91mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.25g, 9.1mmol)およびt-ドデシルメルカプタン(4.3mL, 18mmol)を加えた。混合物を、攪拌しながら、密封管中、140で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を加えた。4N HClで中和した後、混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を2N NaOHで2回抽出した。水相をEtOAcで2回洗浄し、4N HClで中和し、最後にEtOAc(2×100mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、204mgの生成物405を得る。 40

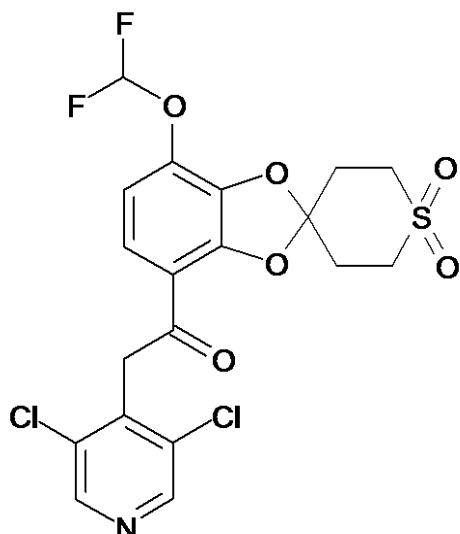
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.6-3.3 (m, 4H), 2.65 - 2.50 (m, 4H).

【0091】

実施例9:

2-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-(7-ジフルオロメトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-チオピラン-1',1'-ジオキシド]-4-イル)エタノン(化合物109)

## 【化17】



10

無水 D M F (10mI) 中の 2 - (3,5 - デクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - チオピラン - 1', 1' - デオキシド] - 4 - イル) エタノン [405] (202mg, 0.45mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (126mg, 0.9mmol) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (139mg, 0.9mmol) を加えた。混合物を、アルゴン下、攪拌しながら、100

20

で 1 時間加熱した。さらに K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63mg, 0.45mmol) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (69mg, 0.45mmol) を加え、反応物をさらに 1 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。クロマトグラフィーにより、69mg の生成物 109 を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53 (s, 2H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J~9H, 1H), 6.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.56 - 3.15 (m, 4H), 2.91 - 2.50 (m, 4H).

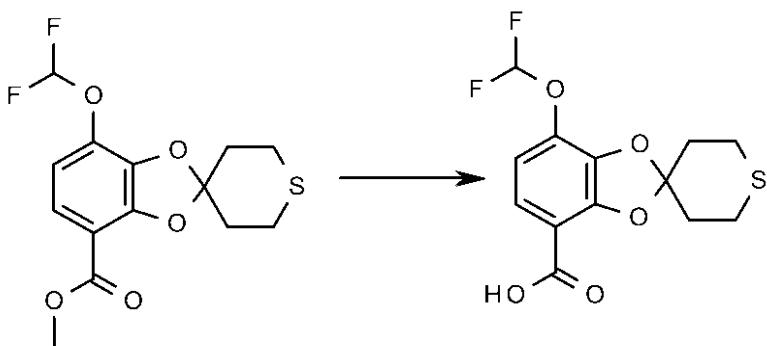
## 【0092】

製造法 6 :

30

7 - デフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボン酸

## 【化18】



40

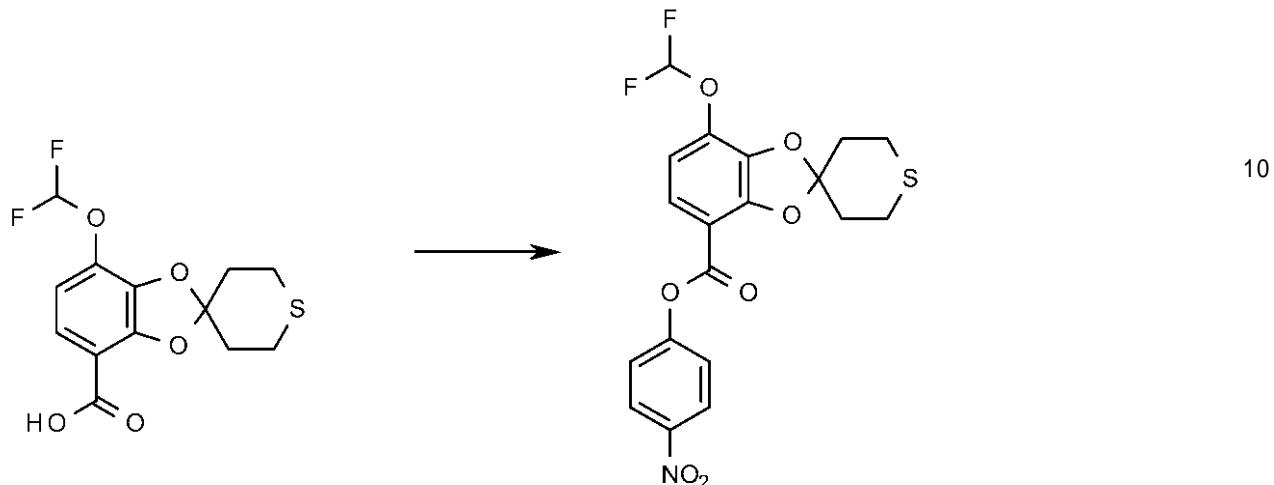
7 - デフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボン酸メチル (437mg) を、メタノール (5mI) および T H F (5mI) の混合物に溶解し、1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3.9mI) を加えた。50 で 1 時間後にエステルが切断された。溶液を室温まで冷却し、2N 硫酸 (1.95mI) で酸性にして、生成物を E t O A c で抽出した。減圧下で溶媒を除去した後、7 - デフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ[1,3 - ベンゾジオキソール - 2,4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボン酸を得た。

50

## 【0093】

製造法 7 :

4 - ニトロフェニル 7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ  
[ 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボキシレート  
【化 19】



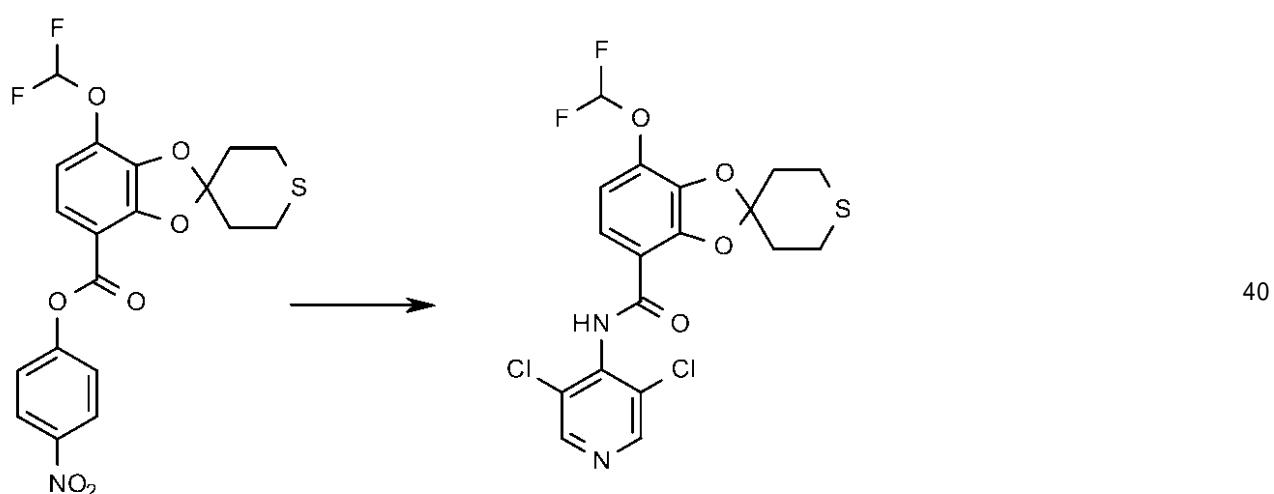
7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [ 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボン酸 (344mg) を、乾燥 D M F (3ml) に溶解した。4 - ニトロフェノール (226mg)、エチル - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (312mg) および N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (198mg) を加えた。室温で 20 時間攪拌した後、tert - ブチル メチル エーテルで水性後処理し、ペンタン中 0 ~ 40% E t O A c の濃度勾配で、有機物についてクロマトグラフィーを行い、表題化合物を油状物として得た。

## 【0094】

実施例 10 :

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [ 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボアミド

## 【化 20】



4 - ニトロフェニル 7 - ジフルオロメトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロ - スピロ [ 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - (4H) - チオピラン] - 4 - カルボキシレート (250mg) および 3, 5 - ジクロロ - 4 - アミノピリジン (129mg) を、アルゴン下、乾燥 T H F (5ml) に溶解した。水素化ナトリウム (油中 50% 懸濁液, 40mg) を加え、混合物

50

を一夜攪拌した。EtOAcで水性後処理し、ペンタン中0~60%EtOAcの濃度勾配でクロマトグラフィーを行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 4H), 2.49 - 2.29 (m, 4H).

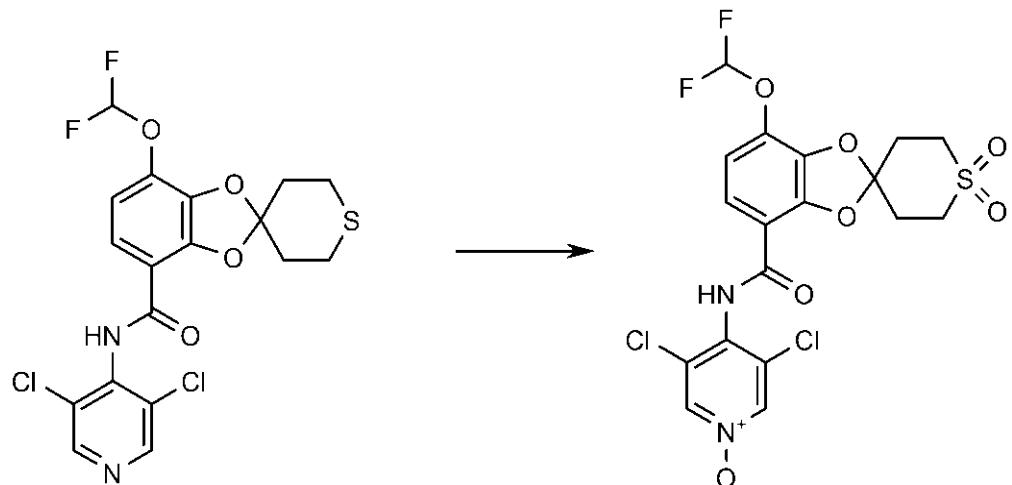
【0095】

実施例11:

N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-4-ピリジル)-7-(ジフルオロメトキシ)-1',1'-ジオキソ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-チアン]-4-カルボキサ

ミド

【化21】



N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-ジフルオロメトキシ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4']-(4H)-チオピラン]-4-カルボアミド(15.7 mg)を、蟻酸(1 ml)に溶解し、氷上で冷却した。攪拌しながら、過酸化水素(約50%)(0.260 ml)を滴下した。得られた溶液を室温で一夜保った。溶液を水に注ぎ、DCMで3回抽出した。抽出物を減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーによって、DCM中0~10%メタノールの濃度勾配で精製し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 4H).

【0096】

実施例12:

X = -NH-である下記の化合物は、例えば、国際公開第2008/104175号に記載された通りに、および、本明細書の実施例10および実施例11に記載された通りに製造され得る。

N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-6-(ジフルオロメトキシ)スピロ[2,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾジオキセピン-3,3'-オキセタン]-9-カルボキサミド

N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-4-イル)-6-(ジフルオロメトキシ)スピロ[2,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾジオキセピン-3,3'-オキセタン]-9-カルボキサミド

N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-6-(ジフルオロメトキシ)スピロ[2,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾジオキセピン-3,4'-テトラヒドロピラン]-9-カルボキサミド  
N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-4-イル)-6-(ジフルオロメトキシ)スピロ[2,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾジオキセピン-3,4'-テトラヒドロピラン]-9-カルボキサミド

N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-7-(ジフルオロメトキシ)スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,4'-テトラヒドロピラン]-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 7 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - テトラヒドロピラン] - 4 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 7 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 4' - チアン] - 4 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - カルボキサミド 10

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 6 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 6 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - カルボキサミド

N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 6 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - カルボキサミド。

### 【0097】

#### 実施例 13 :

20

下記の化合物は、本明細書の一般的な手順に記載された通りに合成され得る。

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - [6 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - イル]エタノン

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - イル]エタノン

2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 1', 1' - ジオキソ - スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - イル]エタノン

2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - [6 - (ジフルオロメトキシ)スピロ[2, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 3, 3' - チエタン] - 9 - イル]エタノン。 30

### 【0098】

#### 実施例 14 :

#### P D E 4 アッセイ

ヒト組み換え P D E 4 (Genbank受付番号NM\_006203)を、10  $\mu$  Mまでの濃度の試験化合物、c A M P ( $1 \times 10^{-5}$  M)および低量(0.021 MBq)の放射活性標識 c A M Pと共に、1時間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、放射活性トレーサーに結合したとき化学発光を生じる S P A ビーズへの A M P 生成物の結合によって、基質の分解を評価した。A M P 生成物は、放射活性トレーサーのビーズへの結合を阻害し、発光シグナルを低下させた。 40

コントロールサンプルと比較して基質分解の50%阻害を起こしたモル濃度として結果を計算し、I C<sub>50</sub> (M)として表す。

### 【0099】

結果を下の表1に示す。

【表2】

化合物	I C <sub>50</sub> (PDE 4)
101	6 nM
102	13 nM
103	6 nM
104	4 nM
105	7 nM
106	5 nM
108	16 nM
109	13 nM
110	2 nM
111	106 nM

10

## 【0100】

## 実施例15：

## インビボ薬物動態分析

1匹のラットに経口投与し(5 mg/kg, DMSO/H<sub>2</sub>O/プロピレングリコール[1:5:4]に溶解)、血液サンプルを、舌下静脈叢から30分、1時間、2時間、4時間および6時間で採取する。

血液サンプルをBD Vacutainer SST血清分離管に採取し、血清を遠心分離によって単離し、微小管に移し、続いて分析する。

20

## 【0101】

質量分析(API5000 series)パラメーターを、具体的な化合物の分析のために最適化し、確立された一般的なクロマトグラフィー法の妥当性を確認するために、試験インジェクションを行う。一般的な方法は、速い濃度勾配で(2.5分)、C18カラムで、メタノール、酢酸アンモニウム、蟻酸および水で構成される移動相をベースとしている。

## 【0102】

0.1~300 ng/mlの分析範囲をカバーするように、ラットの血清について標準を調製する。標準、プランク血清、および試験サンプルを96深型ウェルプレートに適用し、アセトニトリル含有内部標準の添加によって、タンパク質を沈殿させる。サンプルを通常一夜LC-MS/MSで分析する。Analyst software version 1.5を用いて、分析物と内部標準の間の比について積算および定量化を行う。薬物動態パラメーターを、標準化Excelスプレッドシートを用いて計算する。

30

## 【0103】

ラットにおける国際公開第2008/104175号に開示された化合物101、および、実施例5および6にそれぞれ開示された化合物105および106のインビボ薬物動態プロファイル

国際公開第2008/104175号からの化合物101の経口投与、5 mg/kg：親化合物の血清Cmaxは<3 ng/mlであるが、代謝物(R<sub>3</sub>=OH)の血清Cmaxは約2000 ng/mlである。代謝物(化合物403)のPDE4活性は5000 nMであり、すなわち、親化合物(PDE4=20 nM)に比べて不活性である。

40

化合物105の経口投与、5 mg/kg：親化合物の血清Cmaxは<3 ng/mlであるが、活性代謝物である化合物106の血清Cmaxは93 ng/mlである。

化合物106の経口投与、5 mg/kg：血清Cmaxは133 ng/mlであり、バイオアベイラビリティーは22%である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D	495/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
			A 6 1 P 37/08
			C 0 7 D 495/10

(72)発明者 シモン・フェルベク・ニールセン  
 デンマーク、デーコー - 2750バレラップ、インダストリパーケン55番、レオ・ファーマ・ア  
 クティーゼルスカブ内

## 合議体

審判長 中田 とし子

審判官 齊藤 真由美

審判官 富永 保

## (56)参考文献 特表2010-519332 (JP, A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002年, Vol. 12, p. 1457-1461  
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002年, Vol. 12, p. 2149-2152  
 Chem. Rev., 2005年, Vol. 105, p. 827-856  
 Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2001年, Vol. 41, p. 443-470

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 493/10

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )