

(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2004-502682
(P2004-502682A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 273/04
A61K 31/5395
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/10

F 1

C07D 273/04
A61K 31/5395
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/10

テーマコード(参考)

4 C056
4 C072
4 C086
4 H039

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-507795 (P2002-507795)
(86) (22) 出願日 平成13年7月4日 (2001.7.4)
(85) 翻訳文提出日 平成15年1月6日 (2003.1.6)
(86) 国際出願番号 PCT/F12001/000637
(87) 国際公開番号 WO2002/002541
(87) 国際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)
(31) 優先権主張番号 60/216,341
(32) 優先日 平成12年7月5日 (2000.7.5)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500021583
バイオティ セラピーズ コーポレイション
フィンランド国, エフィーエン-2052
O トゥルク, ティキストカトゥ 6
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敏
(74) 代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(74) 代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(74) 代理人 100081330
弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤

(57) 【要約】

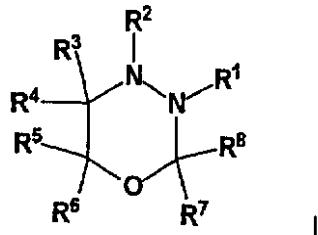
本発明は、血管接着タンパク質-1 (VAP-1) として知られるヒト・セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ (SSAO) を含む、SSAOとして一般に知られる銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤として機能する1, 3, 4-オキサジアジン化合物に関する。これらのSSAO阻害剤は、非制限的に、多くの炎症性症状及び疾患(特に、慢性炎症性症状、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎)、炭水化物代謝、及び脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患、並びに血管疾患を含む、症状及び疾患を治療するための医薬としての治療的用途をもつ。本化合物は、一般式(I) {式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷、及びR⁸は本明細書中に定義するものである。}を有し、又はその互変異性体、異性体、ヒドロジノ・アルコール分解産物、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩である。10

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

銅含有アミン・オキシダーゼの阻害用医薬組成物の製造における、以下の式(I)：

【化 1】



10

{式中、

R¹ は、水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；R² は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、アラルキル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₃ - C₆ アルケノイル、又はC₇ - C₁₁ アロイルであつて場合により置換されたものであり；R³、R⁴、R⁵、及びR⁶ は、同一であつても相違してもよく、水素、C₁ - C₄ アルキル又は場合により置換されたアリールであり；又は上記置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶ の中のいずれか2は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；又はR² とR³ は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；そしてR⁷ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；又はR⁷ とR⁸ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された5 ~ 12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}により表されるオキサジアジン化合物、又はその互変異性体、異性体、ヒドラジノ・アルコール分解産物、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩の使用。

【請求項 2】

炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞機能の異常に関連する疾患又は血管疾患の治療用医薬組成物の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項 3】

式中、R² が、アルキル、ニトロ、メトキシ、又はハロゲンにより置換されたベンジルである、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

式中、R² が、パラ位において、メチル、ニトロ、メトキシ、又は塩素で置換されたベンジルである、請求項3に記載の使用。

【請求項 5】

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶ の中の2が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7員の炭素環式又は複素環式環を形成する、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 6】

式中、R⁴ とR⁶ が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5

20

30

40

50

~7員の炭素環式又は複素環式環を形成し、そしてR³とR⁵は各々水素である、請求項5に記載の使用。

【請求項7】

前記5~7員環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、4-メチル-シクロヘキサン、及びシクロヘプタンから成る群から選ばれる、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

式中、R²とR³が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された複素環式基を形成する、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項9】

式中、前記置換基R²とR³が、一緒にになって、5~6員、飽和、窒素含有複素環式環であって場合によりアルキルで置換されるものを形成する、請求項8に記載の方法。 10

【請求項10】

式中、R²とR³は、一緒にになって、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2,3-ジヒドロインドール、ピペリジン、及び6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンから成る群から選ばれる場合により置換された複素環式環を形成する、請求項8に記載の使用。

【請求項11】

式中、R⁷とR⁸が、一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成する、請求項10に記載の使用。

【請求項12】

前記炭素環式又は複素環式環が、アルキル、アラルキル、又は置換アラルキルで置換される、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

前記炭素環式又は複素環式環が、N-ベンジルピペリジンである、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

前記炎症性疾患又は症状が、結合組織の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項15】

前記結合組織の炎症性疾患又は症状が、強直性脊椎炎、Reiter's症候群、乾癬性関節炎、骨関節炎又は変性関節疾患、リウマチ様関節炎、Sjögren's症候群、Behcet's症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリトマトーデス、円板状エリトマトーデス、全身性硬化症、エオシン好性筋膜炎、多発性筋炎及び皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、血管炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener's肉芽腫症、混合結合組織疾患、並びに若年性リウマチ様関節炎から成る群から選ばれる、請求項14に記載の使用。 30

【請求項16】

前記炎症性疾患又は症状が、胃腸炎症疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項17】

前記胃腸炎症性疾患又は症状が、Crohn's病、潰瘍性結腸炎、過敏腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維性症状、口腔粘膜の炎症(口内炎)、及び再発性アフタ性口内炎から成る群から選ばれる、請求項16に記載の使用。 40

【請求項18】

前記炎症性疾患又は症状が、中枢神経系の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項19】

前記中枢神経系の炎症性疾患又は症状が、多発性硬化症、Alzheimer's病、及び虚血性発作に関連する虚血-再灌流損傷から成る群から選ばれる、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

10

20

40

50

前記炎症性疾患又は症状が、肺の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項21】

前記の肺の炎症性疾患又は症状が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び成人呼吸困難症候群から成る群から選ばれる、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

前記炎症性疾患又は症状が、皮膚の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項23】

前記の皮膚の炎症性疾患又は症状が、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、バラ色粧糠（ひこう）疹、扁平苔癬、及び毛孔性紅色ひこう疹から成る群から選ばれる、請求項22に記載の使用。

10

【請求項24】

前記の炭水化物代謝に関連する疾患が、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、網膜症、腎障害、ネフローゼ症候群、多発神経障害、モノニューロパシー、自律神経障害、足潰瘍、関節障害、及び高い感染リスクから成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

【請求項25】

前記の脂肪細胞分化又は機能又は平滑筋細胞の機能に関連する疾患が、アテローム性動脈硬化症及び肥満から成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

【請求項26】

前記の血管疾患が、アテローム性の動脈硬化症、非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓性血管炎（Buerger's病）、並びにRaynaud's病及び兆候から成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

20

【請求項27】

前記式（I）の化合物が、以下の：

9-ベンジル-2-メチル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン、

9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]-ウンデカン、

(3S,4R)-9-ベンジル-2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン、

(3R,4S)-2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、

(4aR*,8aS*)-4-メチル-2,2-ペンタメチレン-3,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-2H-1,3,4-ベンゾキサジアジン、

(4aR*,8aR*)-2,2,4-トリメチル-3,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-2H-1,3,4-ベンゾキサジアジン、

(4aR*,8aR*)-4-ベンジル-2-エチル-2-メチル-3,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-2H-1,3,4-ベンゾキサジアジン、

2,2-ジメチル-1,2,4a,5-テトラヒドロ-4H,10H-1,3,4-オキサジアジノ[4,5-b]イソキノリン、及び

2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン；

から成る群から選ばれ、又はその医薬として許容される塩である、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項28】

前記式（I）の化合物が、(3S,4R)-9-ベンジル-2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン、(3R,4S)-2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、又は医薬として許容されるその塩である、請求項1又は2に記載の使用。

30

【請求項29】

40

50

銅含有アミン・オキシダーゼを、阻害有効量の、請求項1～28のいずれか1項に記載の式(Ⅰ)の1,3,4-オキサジアジン化合物と、接触させることを含む、上記アミン・オキシダーゼの阻害方法。

【請求項30】

前記接触が、インビトロにおいて生じる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記接触が、インビオにおいて生じる、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

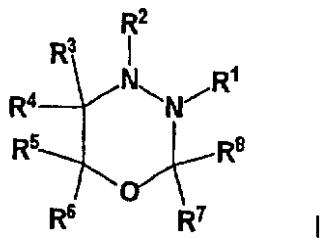
炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞機能の異常に関連する疾患、又は血管疾患の治療又は予防が必要な動物に、有効量の、請求項1～28のいずれか1項に記載の式(Ⅰ)のオキサジアジン化合物を投与することを含む、上記疾患又は症状の治療方法。

10

【請求項33】

以下の式(Ⅰ)：

【化2】



20

{式中、

R¹は、水素又はC₁～C₄アルキルであり；

R²は、水素、C₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₆～C₁₀アル(C₁～C₄)アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₂～C₆アルケノイル、又はベンゾイルであってそれらのいずれも場合によりC₁～C₄アルキル、ニトロ、メトキシ又はハロゲンで置換でき；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、同一であっても相違してもよく、水素、C₁～C₄アルキル又はC₆～C₁₀アリールであり、それらのいずれかは、場合によりC₁～C₄アルキル又はハロゲンで置換されており；

又は上記置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶の中のいずれか2は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁～C₄アルキル又はハロゲンで置換された5～12員の炭素環式又は複素環式環を形成し；

又はR²とR³は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合によりC₁～C₄アルキル又はハロゲンで置換された5～12員の炭素環式又は複素環式環を形成し；そして

R⁷は、水素、C₁～C₄アルキル、C₆～C₁₀アリール、置換C₆～C₁₀アリール、複素アリール、又はC₆～C₁₀アル(C₁～C₄)アルキルであり；

R⁸は、C₁～C₄アルキル、C₆～C₁₀アリール、置換C₆～C₁₀アリール、複素アリール、又はC₆～C₁₀アル(C₁～C₄)アルキルであり；

又はR⁷とR⁸は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁～C₆アルキル又はC₆～C₁₀アル(C₁～C₄)アルキルで置換された5～12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}

により表される化合物、又はその互変異性体、異性体、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩。但し、R⁷及び/又はR⁸がC₁～C₄アルキル又は場合

40

50

により置換されたフェニルであるとき、又は R^7 と R^8 が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、非置換 C_5 - C_7 シクロアルキル基を形成するとき、 R^3 と R^4 は、水素又は C_1 - C_4 アルキルではない。

【請求項 3 4】

式中、 R^2 が、アルキル、ニトロ、メトキシ、又はハロゲンにより置換されたベンジルである、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

式中、 R^2 が、パラ位において、メチル、ニトロ、メトキシ、又は塩素で置換されたベンジルである、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

10 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の中の 2 が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7 員の炭素環式又は複素環式環を形成する、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

式中、 R^4 と R^6 が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7 員の炭素環式又は複素環式環を形成し、そして R^3 と R^5 は各々水素である、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記 5 ~ 7 員環が、シクロ pentan、シクロヘキサン、4 - メチル - シクロヘキサン、及びシクロヘプタンから成る群から選ばれる、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

式中、 R^2 と R^3 が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された複素環式基を形成する、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

式中、前記置換基 R^2 と R^3 が、一緒にになって、5 ~ 6 員、飽和、窒素含有複素環式環であって場合によりアルキルで置換されるものを形成する、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

式中、 R^2 と R^3 は、一緒にになって、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロインドール、ピペリジン、及び 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリンから成る群から選ばれる場合により置換された複素環式環を形成する、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

式中、 R^7 と R^8 が、一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成する、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

前記炭素環式又は複素環式環が、アルキル、アラルキル、又は置換アラルキルで置換される、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記炭素環式又は複素環式環が、N - ベンジルピペリジンである、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

以下の：

9 - ベンジル - 2 - メチル - 5 - オキサ - 1, 2, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン、

9 - ベンジル - 2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1, 2, 9 - トリアザスピロ [5.5] - ウンデカン、

(3S, 4R) - 9 - ベンジル - 2, 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1, 2, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン、

(4aR^{*}, 8aS^{*}) - 4 - メチル - 2, 2 - ペンタメチレン - 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - オクタヒドロ - 2H - 1, 3, 4 - ベンゾキサジアジン、

10 20 30 40 50

(4aR^{*}, 8aR^{*}) - 2, 2, 4 - トリメチル - 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - オクタヒドロ - 2H - 1, 3, 4 - ベンゾキサジアジン、
(4aR^{*}, 8aR^{*}) - 4 - ベンジル - 2 - エチル - 2 - メチル - 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a - オクタヒドロ - 2H - 1, 3, 4 - ベンゾキサジアジン、及び
2, 2 - ジメチル - 1, 2, 4a, 5 - テトラヒドロ - 4H, 10H - 1, 3, 4 - オキサジアジノ [4, 5 - b] イソキノリン、

から成る群から選ばれ、又はその医薬として許容される塩である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 46】

請求項 33 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬として許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物。 10

【請求項 47】

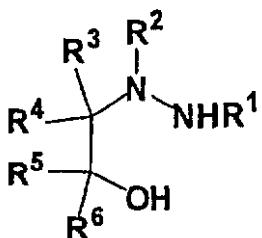
治療用途のための請求項 33 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 48】

請求項 33 に記載の 1, 3, 4 - オキサジアジン化合物の製造方法であって：

以下の式 (II) :

【化 3】

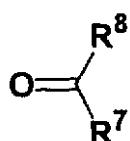


II

20

により表されるヒドラジノ・アルコールを、以下の式 (IV) :

【化 4】



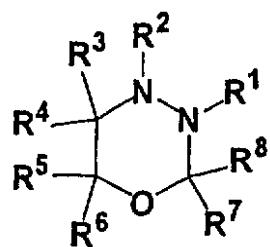
IV

30

40

により表されるケトンと反応させて、以下の式 (I) :

【化5】



I

10

20

30

40

により表される 1, 3, 4 - オキサジアジン (式中、

R¹ が水素又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

R² が水素、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₂ - C₆ アルケノイル、又はベンゾイルであって、それらのいずれも、場合により、C₁ - C₄ アルキル、ニトロ、メトキシ又はハロゲンにより置換されることができ；

R³ , R⁴ , R⁵ 、及び R⁶ は、同一であっても相違してもよく、水素、又はC₁ - C₄ アルキル又はC₆ - C₁₀ アリールであり、それらのいずれかは、場合によりC₁ - C₄ アルキル又はハロゲンにより置換されており；

又は上記置換基 R³ , R⁴ , R⁵ 、及び R⁶ の中の 2 は、それらがそれに付着されているところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁ - C₄ アルキル又はハロゲンで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成し；

又は R² と R³ は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合によりC₁ - C₆ アルキル又はハロゲンで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成し；そして

R⁷ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、置換 C₆ - C₁₀ アリール、ヘテロアリール、又は C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、置換 C₆ - C₁₀ アリール、ヘテロアリール、又は C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルであり；

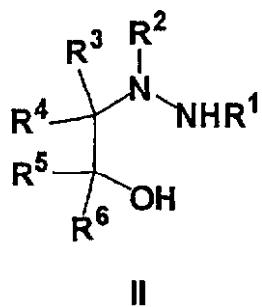
又は R⁷ と R⁸ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁ - C₆ アルキル又はC₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}、又はその互変異性体、異性体、溶媒和物、ヒドレート、又は医薬として許容される塩を形成することを含む前記方法。

【請求項 4 9】

請求項 3 3 に記載の 1, 3, 4 - オキサジアジン化合物の製造方法であって：

以下の式 (II) :

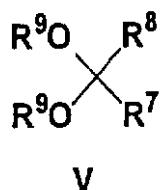
【化6】



10

により表されるヒドラジノ・アルコールを、以下の式(V)：

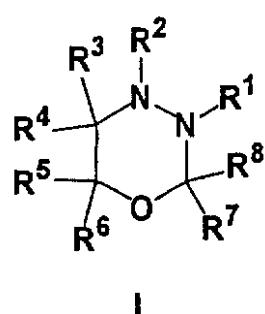
【化7】



20

により表されるアセタールと反応させて、以下の式(I)：

【化8】



30

により表される1,3,4-オキサジアジン(式中、

 R^1 が水素又は(C_1 - C_4)アルキルであり； R^2 が水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_6 - C_{10} アル(C_1 - C_4)アルキル、 C_2 - C_6 アルカノイル、 C_2 - C_6 アルケノイル、又はベンゾイルであって、それらのいずれも、場合により、 C_1 - C_4 アルキル、ニトロ、メトキシ又はハロゲンにより置換することができ； R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同一であっても相違してもよく、水素、又は C_1 - C_4 アルキル又は C_6 - C_{10} アリールであり、それらのいずれかは、場合により C_1 - C_4 アルキル又はハロゲンにより置換されており；

50

40

又は上記置換基 R³ , R⁴ , R⁵ 、及び R⁶ の中の 2 は、それらがそれに付着されているところの炭素原子と一緒にになって、場合により C₁ - C₄ アルキル又はハロゲンで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成し；

又は R² と R³ は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合により C₁ - C₆ アルキル又はハロゲンで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成し；そして

R⁷ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、置換 C₆ - C₁₀ アリール、ヘテロアリール、又は C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、置換 C₆ - C₁₀ アリール、ヘテロアリール、又は C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルであり；

又は R⁷ と R⁸ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により C₁ - C₆ アルキル又は C₆ - C₁₀ アル (C₁ - C₄) アルキルで置換された 5 ~ 12 員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}、又はその互変異性体、異性体、溶媒和物、ヒドレート、又は医薬として許容される塩を形成することを含む前記方法。

10

20

30

40

【請求項 5 0】

前記反応が、酸触媒又は塩基触媒の存在下で行われる、請求項 4 8 又は請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記反応が、水の吸着剤の存在下で行われる、請求項 4 8 又は請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記酸性触媒が、塩酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、酒石酸又はシュウ酸である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記酸性触媒が、非水性触媒のために好適な酸イオン交換樹脂である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 4】

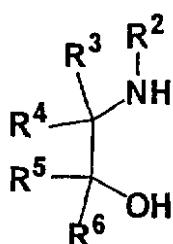
前記塩基触媒が、トリエチルアミンである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 5】

請求項 3 3 に記載の 1 , 3 , 4 - オキサジアジン化合物の製造方法であつて：

以下の式 (III) :

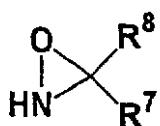
【化 9】



III

により表されるアミノ・アルコールを、以下の式 (VI) :

【化10】

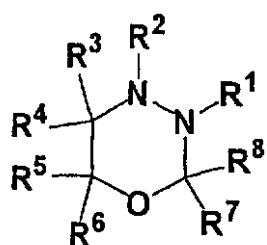


VI

10

により表されるオキサジリジンと反応させて、以下の式(Ⅰ)：

【化11】



I

20

により表される1, 3, 4-オキサジアジン(式中、

R¹が水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；R²が水素、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₆-C₁₀アル(C₁-C₄)アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルケノイル、又はベンゾイルであって、それらのいずれも、場合によりC₁-C₄アルキル、ニトロ、メトキシ又はハロゲンにより置換されることができ；R³, R⁴, R⁵及びR⁶は、同一であっても相違してもよく、水素、又はC₁-C₄アルキル又はC₆-C₁₀アリールであり、それらのいずれかは、場合によりC₁-C₄アルキル又はハロゲンにより置換されており；又は上記置換基R³, R⁴, R⁵及びR⁶の中の2は、それらがそれに付着されているところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁-C₄アルキル又はハロゲンで置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成し；又はR²とR³は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合によりC₁-C₆アルキル又はハロゲンで置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成し；そしてR⁷は、水素、C₁-C₄アルキル、C₆-C₁₀アリール、置換C₆-C₁₀アリール、ヘテロアリール、又はC₆-C₁₀アル(C₁-C₄)アルキルであり；R⁸は、C₁-C₄アルキル、C₆-C₁₀アリール、置換C₆-C₁₀アリール、ヘテロアリール、又はC₆-C₁₀アル(C₁-C₄)アルキルであり；又はR⁷とR⁸は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合によりC₁-C₆アルキル又はC₆-C₁₀アル(C₁-C₄)アルキルで置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}、又はその互変異性体、異性体、溶媒和物、ヒドレート、又は医薬として許容される塩を形成することを含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

30

40

50

【0001】

本発明は、製薬化学の分野にあり、そして1,3,4-オキサジアジン化合物、並びに銅含有アミン・オキシダーゼ(E.C.1.4.3.6)及びそれとほぼ同一の酵素の阻害剤としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物は、非制限的に、炎症性症状及び疾患(特に、慢性炎症性症状又は疾患、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚疾患)並びに炭水化物代謝関連疾患、及び脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞の機能の異常を含む疾患を治療するための医薬としての治療用途を有する。

【0002】

本発明の背景

VAP-1は、それを、他の炎症関連接着分子と区別するいくつかのユニークな特性をもつヒト内皮細胞接着分子であり、それらは以下のように記載されている。VAP-1は、ユニークな、かつ、制限された発現パターンをもち、そして血管内皮へのリンパ球の結合を仲介する(Salimi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257: 1407-1409 (1992))。炎症は、血管内皮細胞の表面へのVAP-1のアップレギュレーションを誘導し、白血球が皮膚、消化管、及び炎症滑膜に侵入することを仲介する。(Salimi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257: 1407-1409 (1992); Salimi, M., et al., *J. Exp. Med.* 178: 2255-2260 (1993); Arvilommi, A., et al., *Eur. J. Immunol.* 26: 825-833 (1996); Salimi, M., et al., *J. Clin. Invest.* 99: 2165-2172 (1997))。VAP-1は、炎症の部位において、血管内皮上に速やかに移動する(Salimi, M., and Jalkanen, S., *J. Exp. Med.* 183: 569-579 (1996); *J. Exp. Med.* 186: 589-600 (1997))。最後に、VAP-1は、モノアミン・オキシダーゼ活性を有する触媒細胞外ドメインをもつ(Smith, D. J., et al., *J. Exp. Med.* 188: 17-27 (1998))。

【0003】

ヒトVAP-1 cDNAのクローニング及びシークエンシングは、それが、銅含有アミン・オキシダーゼといわれる一連の酵素(E.C.1.4.3.6)にホモロジーをもつトランスメンブラン・タンパク質をコードしていることを明らかにした。酵素アッセイは、VAP-1が、上記タンパク質の細胞外ドメイン内に存在するモノアミン・オキシダーゼ(MAO)活性を有することを示している(Smith, D. J., et al., *J. Exp. Med.* 188: 17-27 (1998))。したがって、VAP-1は、外酵素(ecto-enzyme)である。VAP-1 MAO活性の分析は、VAP-1が、セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ(SSAO)といわれる一連の膜結合MAOに属することを示した。これらは、アミノ酸配列、補因子、基質特異性、及び特定阻害剤に対する感受性により、広く分布するミトコンドリアMAO-A及びBフラボプロテインから区別される。しかしながら、特定の基質及び阻害剤は、SSAO活性とMAO活性の両者に共通している。哺乳動物のSSAOは、食事性の又は生体異物の基質として内因的に生成され又は吸収されるさまざまなモノアミンを代謝することができる。それらは、第1脂肪族又は芳香族モノアミン、例えば、メチルアミン又はベンジルアミンに対して主に作用する(Lyles, G. A., Int. J. Biochem. Cell Biol. 28: 259-274 (1996))。したがって、血管内皮細胞表面上に配置されたVAP-1は、以下の反応経路:



にしたがって、循環第1モノアミンに対して作用することができる。

【0004】

ヒトの臨床組織サンプルにおいては、VAP-1の発現は、炎症の部位において誘導される。VAP-1の上記上昇レベルは、血液中に存在するモノアミンに対するVAP-1

10

20

30

40

50

SSAO細胞外ドメインの作用から生成するH₂O₂の高められた生産を導くことができる。内皮細胞の局在化した環境内でのH₂O₂のこのような生成は、他の細胞事件を開始させることができる。H₂O₂は、他の接着分子をアップレギュレートすることができる知られたシグナリング分子であり、そして上記の高められた接着分子の発現は、その内でVAP-1が発現されているところの領域内に白血球の輸送を強化することを導くことができる。このことを支持する予備的なデータが、インビトロ・モデルを使用して得られており、このモデルにおいては、培養されたヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)上での高められたE-Selectin、VCAM-1、及びICAM-1の発現が、その細胞培地への精製されたVAP-1 SSAOタンパク質及びベンジルアミン(SSAO基質)の添加後に観察された。接着分子発現のこのような上昇は、突然変異した(酵素として失活した)VAP-1 SSAOタンパク質が、その天然タンパク質の代わりに添加されたときに、低下した。

10

【0005】

多くの1,3,4-オキサジアジンが、文献中に記載されている(例えば、Schmitz, e., et al., Liebigs Ann. Chem. (6) : 1043-1046 (1983); Samitov, Y.Y., et al., Zh. Org. Khim. 22 (11) : 2271-2277 (1986); Potekhin, A.A., et al., Khim. Geterotsikl. Soedinen. (11) : 1461-1468 (1973); Potekhin, A.A., and Zaitsev, B.D., Khim. Geterotsikl. Soedinen. 7 (3) : 301-308 (1971); Ioffe, B.V., and Potekin, A.A., Tetrahedron Lett. (36) : 3505-3508 (1967); 及びKaneko、日本国特許出願第63-256951号(1988)を参照のこと)。しかしながら、特異的SSAO阻害剤としての上記化合物の使用は、明らかに、開示されていない。

20

【0006】

水性溶液中では、1,3,4-オキサジアジンは、互変異性体のヒドラゾンとして存在する。例えば、Potekhin, A.A., and Zaitsev, B.D., Khim. Geterotsikl. Soedinen. 7 (3) : 301-308 (1971)、及びIoffe, B.V., and Potekin, A.A., Tetrahedron Lett. (36) : 3505-3508 (1967)を参照のこと。

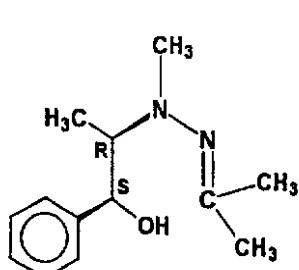
30

【0007】

Takahashi, H., et al., Yakugaku Zasshi 101 (12) : 1154-1156 (1981)は、N-(イソプロピリデンアミノ)-エフェドリン(又はR,S-(t)-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)メチルヒドラゾン-2-プロパノン)を含む、多数のN-アルキルアミノエフェドリンの合成を報告している:

【化12】

40



50

【0008】

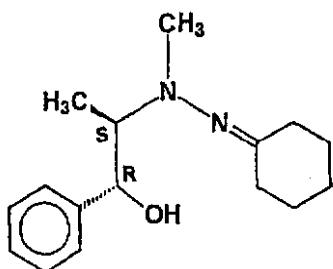
上記のヒドラゾン化合物は、気管支筋系に対するそれらの効果を評価するために合成され、そして有意な活性を示さないことが判明した。上記の報告されたヒドラゾンに対応する1, 3, 4-オキサジアジンへの言及は、本文献中には存在しない。

【0009】

Grifantini, M., et al., Farmaco, Ed. Sci. 23 (3) : 197-203 (1968) は、抗うつ特性とモノアミン・オキシダーゼ阻害特性をもつ、N-アミノ-1-エフェドリンとN-アミノ-d-シュードエフェドリンのいくつかのアルキル-及びアシリル-誘導体の合成について報告している。開示された化合物の中には、以下の構造：

10

【化13】



20

をもつ、ヒドラゾン・エリスロ-(- -ヒドロキシ- -メチルフェネチル)メチルヒドラゾン・シクロヘキサンがある。

【0010】

VAP-1活性を調節する特異的VAP-1 SSAO阻害剤の開発は、慢性炎症性症状又は疾患、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎、並びに(糖尿病及び糖尿病からの合併症を含む)炭水化物代謝、脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞機能の異常(特に、アテローム性動脈硬化症)、及びさまざまな血管疾患に関連する疾患の治療のために有用であろう。

30

【0011】

本発明の要約

本発明は、血管接着タンパク質-1 (Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1)) として知られるヒト・セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ (semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO)) を含む、SSAOとして知られる一連の銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤としての、式(I)の1, 3, 4-オキサジアジン化合物の使用に広く関する。VAP-1 SSAO阻害剤として、本発明に係る化合物は、SSAO活性を通じて調節される白血球接着事件を防ぐように働くことができる。それゆえ、本発明に係る化合物は、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎の如き症状を含む、結合組織、皮膚、及び胃腸、中枢神経系、及び肺系の、多くの炎症性症状及び疾患を治療するために有用である。本化合物は、炭水化物代謝(例えば、糖尿病)、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞の機能(例えば、アテローム性動脈硬化症及び肥満)、並びにさまざまな血管疾患(例えば、アテローム性及び非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病、及び末梢動脈閉塞症)に関連する疾患を治療するためにも有用である。

40

【0012】

本発明のさらなる局面は、1以上の医薬として許容される担体又は希釈剤と混合されて、有効量の式(I)の化合物を含有する、SSAO活性の低下に応答性の障害を治療するために有用な医薬組成物を提供することである。

50

本発明において有用な多くの化合物は、これまで報告されていない。したがって、本発明は、新規な、式(I)の1,3,4-オキサジアジンにも関する。

本発明の他の態様は、式(I)の化合物の製造方法に関する。

【0013】

態様の詳細な説明

本発明の1の局面は、銅含有アミン・オキシダーゼを阻害するための医薬組成物の製造のための、以下に定義する一般式(I)をもつ1,3,4-オキサジアジン化合物の特定群を使用することである。

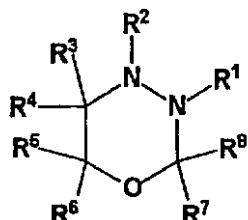
【0014】

本発明の他の局面は、炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患、又は血管疾患の治療用医薬組成物の製造のための、以下に定義する一般式(I)をもつ1,3,4-オキサジアジン化合物の特定群を使用することである。 10

【0015】

本発明のさらなる局面は、銅含有アミン・オキシダーゼの阻害方法であって、上記アミン・オキシダーゼを、有効量の以下の式(I)：

【化14】



I

{式中、

R¹は、水素又はC₁ - C₄アルキルであり；

R²は、水素、C₁ - C₄アルキル、C₂ - C₄アルケニル、アラルキル、C₂ - C₆アルカノイル、C₃ - C₆アルケノイル、又はC₇ - C₁₁アロイルであって場合により置換されたものであり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、同一であっても相違してもよく、水素、C₁ - C₄アルキル又は場合により置換されたアリールであり；

又は上記置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶の中のいずれか2は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；

又はR²とR³は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；そして

R⁷は、水素、C₁ - C₄アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；

R⁸は、C₁ - C₄アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；

又はR⁷とR⁸は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}により表されるオキサジアジン化合物、又はその互変異性体、異性体、ヒドラジノ・アルコール分解産物、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩と、接触させる前記方法に関する。

20

30

40

50

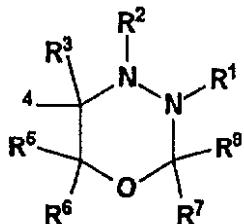
【0016】

1の態様においては、上記接触は、インピトロにおいて生じる。他の態様においては、上記接触はインピボにおいて生じる。

【0017】

本発明は、炎症性疾患又は症状の治療又は予防方法であって、以下の式(I)：

【化15】



I

10

20

30

40

{式中、

R¹ は、水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；

R² は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、アラルキル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₃ - C₆ アルケノイル、又はC₇ - C₁₁ アロイルであって場合により置換されたものであり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶ は、同一であっても相違してもよく、水素、C₁ - C₄ アルキル又は場合により置換されたアリールであり；

又は上記置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶ の中のいずれか2は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；

又はR² とR³ は、それらがそれに付着されるところの原子と一緒にになって、場合により置換された炭素環式又は複素環式環を形成し；そして

R⁷ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；

R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、アリール、置換アリール、複素アリール、又はアラルキルであり；

又はR⁷ とR⁸ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された5 ~ 12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。}により表されるオキサジアジン化合物、又はその互変異性体、異性体、ヒドラジノ・アルコール分解産物、又は溶媒和物、ヒドレート、又は医薬として許容される塩を使用することによる前記方法に関する。

【0018】

1の態様においては、式(I)の1, 3, 4 - オキサジアジン化合物は、結合組織の炎症性疾患又は症状を治療又は予防するために使用される。特に、上記化合物は、リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、及び骨関節炎の如き症状又は疾患を治療するために使用される。

【0019】

他の態様においては、式(I)の1, 3, 4 - オキサジアジン化合物は、胃腸炎症性疾患又は症状、特にCrohn's病、潰瘍性結腸炎、及び過敏腸症候群のようなものを治療するために使用される。

【0020】

さらに他の態様においては、式(I)の1, 3, 4 - オキサジアジン化合物は、中枢神経

50

系の炎症性疾患又は症状であって、多発性硬化症、Alzheimer's病、及び虚血性発作に関する虚血-再灌流損傷を含むものを治療するために使用される。

【0021】

他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、肺の炎症性疾患又は症状を治療又は予防するために使用される。特に、上記化合物は、喘息、及び成人呼吸困難症候群の如き症状又は疾患を治療又は予防するために使用されうる。

【0022】

他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、慢性の炎症性皮膚症状、特に乾癬、扁平苔癬、アレルギー性病変及びバラ色粋糠(ひこう)疹、の如き慢性皮膚症状を治療又は予防するために使用される。

10

【0023】

さらに他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、炭水化物代謝及びその合併症に関する疾患、例えば、糖尿病及び糖尿病からの合併症、微小血管及び巨大血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、ニューロパシー、例えば、多発神経障害、モノニューロパシー、及び自律神経障害に関する疾患を治療又は予防するために使用される。

【0024】

さらに他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、脂肪細胞の分化又は機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症又は肥満を治療又は予防するために使用される。

20

他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、平滑筋細胞機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症を治療又は予防するために使用される。

【0025】

他の態様においては、式(I)の1,3,4-オキサジアジン化合物は、血管疾患、例えば、アテローム性及び非アテローム性動脈硬化症、虚血性心臓病、及びRaynaud's病及び兆候を治療又は予防するために使用される。

20

【0026】

本発明の他の局面は、先に記載したような、新規の、式(I)の化合物、並びにその互変異性体、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩に関する；但し、R⁷及び/又はR⁸がC₁-C₄アルキル又は場合により置換されたフェニルであるとき、又はR⁷とR⁸が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって非置換C₅-C₇シクロアルキル基を形成するとき、R³とR⁴は、水素又はC₁-C₄アルキルではない。

30

【0027】

本発明は、式(I)の上記新規化合物の医薬組成物、並びに新規化合物の製造方法にも関する。

【0028】

好ましい化合物は、式中、R¹が水素又はC₁-C₄アルキル、好ましくは水素であり；そしてR²が水素、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₆-C₁アル(C₁-C₄)アルキル、C₂-C₆アルカノイル、C₂-C₆アルケノイル、又はベンゾイルであり、その中のいずれも場合により置換されることができ、そしてR²は、好ましくは、C₁-C₄アルキル又は場合により置換されたフェニルである、式(I)の化合物である。R²のベンジル基のための好ましい置換基は、低級アルキル、特にメチル、及びニトロ、メトキシ及びハロゲン、特に塩素である。置換されたベンジル基の特に好ましい態様は、p-トルイル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、及びp-クロロベンジルである。R¹の好適な値は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、及びt-ブチルである。R²の好適な値は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル、p-トルイル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、及びp-クロロベ

40

50

ンジルを含む。

【0029】

好ましい式(I)の化合物は、式中、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が同一であっても相違してもよく、水素、場合により置換されたC₁ - C₄アルキル、又は場合により置換されたフェニルである化合物をも含む。R³、R⁴、R⁵、及びR⁶のための好ましい置換基は、水素、及び場合により置換されたフェニルである。好ましい置換フェニル基は、低級アルキル、特にメチル、又はハロゲン、例えば、塩素又はフッ素により置換されたものである。特に好ましい置換されたフェニル基は、o-トルイル、m-トルイル、p-フルオロフェニル、及びp-クロロフェニルを含む。

【0030】

好ましい式(I)の化合物の他の群は、上記置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶の中の2が、一緒になって、場合により置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成するものである。

置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶の中の2とそれらがそれに付着されるところの炭素原子により形成される環は、好ましくは、5~7員の単環又はさらなる環がそれに縮合された環(すなわち、環系)である。上記5~7員環は、上記オキサジアゼン環にシス又はトランス縮合され、そしてスピロ又は縮合されたものであることができる。上記環は、複素環式又は炭素環式環であり、そして上記環は飽和であり又は2重結合を含みうる。上記環又は環系は不飽和又は飽和であることができ、ここで、上記置換基はアルキル、好ましくはメチルであることができる。好ましくは、上記環は飽和炭素環式環である。好適な環は、シクロヘキサン、シクロヘキサメチル、シクロヘキサメチル、シクロヘプタン又はアダマンタン環系内に含まれる環を含む。

【0031】

置換基R³、R⁴、R⁵、及びR⁶の中の2が環を形成する場合、2つの残った置換基は水素であることが好ましい。

好ましい化合物の他の群は、式中、R²とR³が一緒になって、場合により置換される複素環式環を形成する式(I)の化合物である。

好ましくは、置換基R²とR³により形成される複素環式環は、5~6員の窒素含有飽和環である。上記環は、非置換又は置換であることができる。好ましい態様によれば、上記置換基はアルキルである。他の態様によれば、5~6員の窒素含有環は、他の環と縮合して、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン又は2,3-ジヒドロインドール構造を形成することができる。特に好ましい態様として、ピペリジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、及び6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを挙げることができる。

【0032】

R²とR³が一緒になって複素環式環が形成される場合、R⁴が水素であることが好ましい。

好ましい化合物は、式中、R⁷とR⁸が、同一でも相違してもよく、C₁-C₄アルキル、又はC₆-C₁₀アル(C₁-C₄)アルキルである式(I)の化合物をも含む。R⁷とR⁸の好ましい価は、C₁-C₄アルキル、特にメチルとエチルである。

【0033】

好ましい式(I)の化合物の他の群においては、R⁷とR⁸は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により置換された5~12員の炭素環式又は複素環式環を形成する。この5~12員環は、飽和又は不飽和の、炭素環式又は複素環式であり、そしてその環は、非置換又は置換でありうる。置換基は、アルキル、アラルキル、又は置換アラルキルでありうる。特に好ましい置換基はベンジルである。飽和環が好ましい。特に好ましいスピロ-縮合環は、N-ベンジルピペリジンである。

【0034】

好ましい化合物の亜群は、以下の式(Ia)：

【化16】

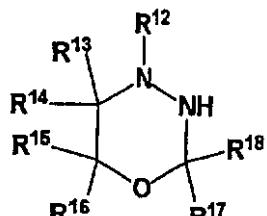
10

20

30

40

50



Ia

10

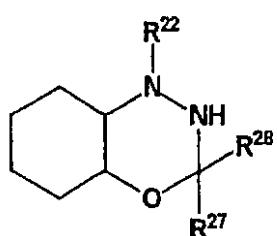
{式中、

R¹² が、水素、C₁ - C₄ アルキル又はフェニル (C₁ - C₃) アルキルであり；R¹³ が、水素、C₁ - C₄ アルキル又はフェニルであり；又はR¹⁵ が、水素、又はC₁ - C₄ アルキルであり；R¹³ と R¹⁵ が、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し；R¹⁴ と R¹⁶ は、独立に水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；そしてR¹⁷ は、C₁ - C₄ アルキルであり、そして R¹⁸ は、C₁ - C₄ アルキルであり、又は R¹⁷ と R¹⁸ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、場合により1の環窒素原子 (NR¹⁹) (ここで、R¹⁹ は、水素、C₁ - C₄ アルキル又はフェニル (C₁ - C₃) アルキルである。) を含む5又は6員の飽和環を形成する。} を有し、又はその互変異性体、異性体、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩である。

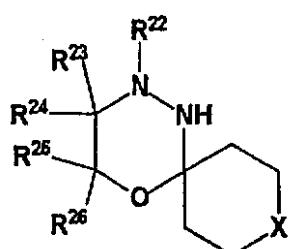
【0035】

本発明の他の好ましい亜群は、以下の式(Ib)又は式(Ic)：

【化17】



Ib



Ic

30

{式中、

R²² は、水素、C₁ - C₄ アルキル又はベンジル、好ましくはメチル又はベンジルであり；R²³ は、水素又はC₁ - C₄ アルキル、好ましくは水素又はメチルであり；R²⁴ は、水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；R²⁵ は、水素、C₁ - C₄ アルキル又はフェニル、好ましくは水素又はフェニルであり；R²⁶ は、水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；R²⁷ は、C₁ - C₄ アルキルであり；

40

50

R^{2-8} は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり；そして
Xは、共有結合、 $-CH_2-$ 又は $-NR^{1-9}-$ (ここで、 R^{1-9} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又はベンジルである。) である。} のいずれかを有する化合物、又はその互変異性体、異性体、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩である。

【0036】

本発明に係る、及び本発明において有用な化合物の例は：

9 - ベンジル - 2 - メチル - 5 - オキサ - 1 , 2 , 9 - トリアザスピロ [5 . 5] ウンデカン；

9 - ベンジル - 2 - メチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1 , 2 , 9 - トリアザスピロ [5 . 5] - ウンデカン；

(3 S , 4 R) - 9 - ベンジル - 2 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1 , 2 , 9 - トリアザスピロ [5 . 5] ウンデカン；

(3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1 , 2 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン；

(4 a R * , 8 a S *) - 4 - メチル - 2 , 2 - ペンタメチレン - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 2 H - 1 , 3 , 4 - ベンゾキサジアジン；

【0037】

(4 a R * , 8 a R *) - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 2 H - 1 , 3 , 4 - ベンゾキサジアジン；

(4 a R * , 8 a R *) - 4 - ベンジル - 2 - エチル - 2 - メチル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 2 H - 1 , 3 , 4 - ベンゾキサジアジン；及び
2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 4 H , 10 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアジノ [4 , 5 - b] イソキノリン；並びに例えば、塩酸塩又はジヒドロクロリド塩を含む医薬として許容されるその塩を含む。

【0038】

用語「アルキル」は、本明細書中、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、1 2までの炭素原子をもつ直鎖又は分枝鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4 , 4 - ジメチルペンチル、オクチル、2 , 2 , 4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルをいう。例えば、 $C_1 - C_4$ アルキルは、直鎖又は分枝アルキルであり、そしてそれゆえ、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、及びイソブチルを含みうる。

【0039】

用語「アルケニル」は、本明細書中に使用するとき、鎖長を特に限定しない場合、2 ~ 2 0 炭素原子をもつ直鎖又は分枝鎖を意味し、非制限的に、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - プテニル、2 - プテニル、その他を含む。好ましくは、アルケニル鎖は、2 ~ 1 0 炭素原子長、より好ましくは、2 ~ 8 炭素原子長、最も好ましくは2 ~ 4 炭素原子長である。

【0040】

用語「アリール」は、本明細書中、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、その環部分内に6 ~ 1 2 炭素、好ましくはその環部分内に6 ~ 1 0 炭素を含有する単環式又は2環式芳香族基、例えば、フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルをいう。

【0041】

用語「アラルキル」とは、本明細書中に使用するとき、アルキルに付着されたアリールであって、上記アルキルは、1 ~ 6 炭素原子の鎖であり、そして次に直鎖又は分枝でありうる。好ましくは、上記鎖は、1 ~ 3 炭素原子を含む。好ましいアリール基はフェニルであり、これは置換又は非置換でありうる。好ましい置換基は、低級アルキル(すなわち、 $C_1 - C_4$ アルキル)、特にメチル、又はハロゲンである。特に好ましい態様としては、ベンジル、p - メチルベンジル、p - クロロベンジル、2 - フェニルエチル、及び3 - フェニルプロピルが挙げられる。

【0042】

用語「アルカノイル」とは、本明細書中に使用するとき、それに上記アルキル基の中のいずれかが付着されるところのカルボニル成分をいう。例えば、用語「C₂ - C₆ アルカノイル」は、非制限的に、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチル-プロパノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルを含む。

【0043】

用語「アルケノイル」とは、本明細書中に使用するとき、それに上記アルケニル基のいずれかが付着されるところのカルボニル成分を意味する。例えば、用語「C₂ - C₆ アルケノイル」とは、非制限的に、エテノイル、1-プロペノイル、2-プロペノイル、2-メチル-1-プロペノイル、1-ブテノイル、2-ブテノイル、等をいう。好ましくは、10 アルケニル鎖は、2~10炭素原子長、より好ましくは2~6炭素原子長である。

【0044】

用語「炭素環式環」とは、本明細書中、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、先に定義したような、その環部分内に6~12炭素を含む単環式又は2環式芳香族環又は環系を、又は3~9-員の単環又は7~10-員の2環の炭素環系をいい、そのいずれの環も飽和又は不飽和でありうる。典型的な例は、フェニル、ナフチル、及びシクロヘキシリを含む。

【0045】

用語「複素環式環」は、本明細書中に使用するとき、安定した5~7-員の単環又は2環の又は安定した7~12-員の2環の複素環式環系を表し、その中のいずれの環も、飽和又は不飽和であることができ、そして炭素原子と、N、O、及びSから成る群から選ばれる1~3個の複素原子から成り、ここで窒素と硫黄の複素原子は場合により酸化されることができ、そして窒素の複素原子は、場合により4級化されることができ、そして先に定義した複素環の中のいずれかがベンゼン環に縮合されているような2環基を含む。特に有用なのは、1の酸素又は硫黄、1~3の窒素原子、又は1~2の窒素原子とともに1の酸素又は硫黄を含む環である。複素環式環は、いずれかの複素原子又は炭素原子に付着されることができ、これは、安定した構造の生成をもたらす。

【0046】

このような複素環式基の例は、ピペリジニル、ピペラジニル、N-ベンジルピペリジン、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロールイル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾールイル、ピラゾリジニル、イミダゾールイル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾールイル、オキサゾリジニル、イソキサゾールイル、イソキサゾリジニル、モルフォリニル、チアゾールイル、チアゾリジニル、イソチアゾールイル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドールイル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、ベンズイミダゾールイル、チアジアゾールイル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾールイル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[2,3-c]1,2,5-オキサジアゾールイル、ベンゾキサゾールイル、フリール、テトラヒドロフリール、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルフォリニル・スルホキシド、チアモルフォリニル・スルホン、及びオキサジアゾールイルを含む。モルフォリノは、モルフォリニルと同じである。

【0047】

用語「複素アリール」は、本明細書中に使用するとき、5~14環原子；環アレイ内に共有された6,10、又は14B電子をもち；そして炭素原子と、1,2又は3の酸素、窒素又は硫黄の複素原子を含有する基をいい（ここで、複素アリール基の例は：チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリール、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾキサゾールイル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチニル、2H-ピロールイル、ピロールイル、イミダゾールイル、ピラゾールイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドールイル、3H-インドールイル、インドールイル、インダゾールイル、ブリニル、4H 50

-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフキリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4-H-カルバゾールイル、カルバゾールイル、-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾールイル、フェノチアジニル、イソキサゾールイル、フラザニル、及びフェノキサジニル基である。)。

【0048】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、本明細書中、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素をいい、塩素が好ましい。

【0049】

用語「置換された」とは、本明細書中に、特に提供されない限り、得られる化合物が安定である限り、ハロ、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、アル($C_1 - 6$)アルキル、アリール、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルコキシ、及び $C_1 - 6$ アルキルから成る群から独立に選ばれる1以上の基をいう。好ましい任意的置換基は：ハロ、アル($C_1 - 6$)アルキル、アリール、及び $C_1 - 6$ アルキルを含む。 10

【0050】

用語「シクロアルキル」は、本明細書中に、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、3~9炭素原子を含むシクロアルキル基をいう。典型的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロノニルである。

用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書中に使用するとき、1以上のヒドロキシル成分により置換された上記アルキル基のいずれかをいう。 20

用語「カルボキシアルキル」とは、本明細書中に使用するとき、1以上のカルボン酸成分により置換された上記アルキル基のいずれかをいう。

【0051】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中に使用するとき、1以上の塩素、臭素、フッ素又はヨウ素により置換された上記アルキル基のいずれかをいい、フッ素及び塩素が好ましく、例えば、クロロメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、及び2-クロロエチルをいう。

【0052】

用語「ハロアルコキシ」とは、本明細書中に使用するとき、酸素原子に結合された上記ハロアルキルのいずれかをいい、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、等をいう。 30

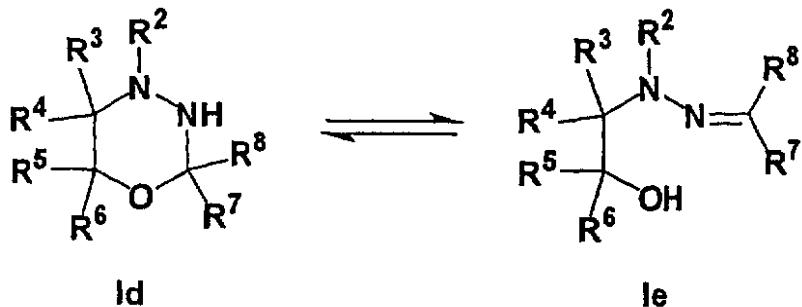
【0053】

用語「アルコキシ」は、本明細書中に使用するとき、その鎖長を限定しない限り、酸素原子に結合された、1~20炭素原子をもつ直鎖又は分枝鎖を意味し、非制限的に、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ等を含む。好ましくは、アルコキシ鎖は、1~10炭素原子長、より好ましくは1~8炭素原子長である。

【0054】

本発明に係る化合物は、一般に、それらの他の互変異性形態と平衡して存在するであろう。例えば、式(I)の化合物は、以下の環(I d)互変異性体と鎖(I e)後変異性： 40

【化18】



10

{ 式中、 $R^1 \sim R^8$ は先に定義したものである。} の混合物として溶液中で存在しうる。式 (I) の化合物の互変異性体の全て、並びにその可能な混合物の全てが、本発明の範囲内に包含されると理解すべきである。

【 0 0 5 5 】

VAP-1に結合し、そしてそのSSAO活性を阻害するのは、開示する化合物のヒドрагノ・アルコール型であるという証拠がある。したがって、開示する化合物のこのようなヒドрагノ・アルコール分解産物も、それらがVAP-1 SSAO活性を阻害し、そして本明細書中に記載する各種VAP-1に仲介される疾患及び症状を治療するために使用されると、式(I)の化合物の範囲内に包含されるとさらに理解すべきである。 20

【 0 0 5 6 】

本明細書中に開示する化合物のいくつかは、1以上の不斉中心をもつことができ、そしてそれゆえエナンチオマー、ジアステレオマー、その他の立体異性形態を生じうる。本発明は、ラセミ混合物、その分割形態及び混合物、並びに当業者に周知の方法に従って分割されうる個々のエナンチオマーをも包含すると理解される。本明細書中に記載する化合物が、オレフィン2重結合又は他の幾何不斉中心を含むとき、そして別段の定めなき限り、E及びZの両者の幾何異性体を含むと意図される。

〔 0 0 5 7 〕

本明細書中に使用するとき、用語「立体異性体」とは、空間におけるそれらの原子の配向においてのみ相違する個々の分子の全ての異性体に関する一般用語である。それは、互いの像を鏡に写さない 2 以上のキラル中心をもつ化合物のエナンチオマー及び異性体（ジアステレオマー）を包含する。

〔 0 0 5 8 〕

用語「不斉中心」又は「キラル中心」は、4つの異なる群がそれに付着するところの炭素原子をいう。

用語「エナンチオマー」又は「エナンチオマーの」とは、その鏡像上に、重ね合わせることができず、そしてそれゆえ、光学的に活性である分子をいい、ここで、このエナンチオマーは、1の方向に偏光面を回転させ、そしてその鏡像は他の方向に偏光面を回転させる

[0 0 5 9]

用語「ラセミ」とは、等部のエナンチオマーの混合物をいい、そして光学的に不活性である

用語「分割（離）（resolution）」とは、1の分子の2つのエナンチオマー形態の中の1の分離又は濃縮又は消費をいう。句「エナンチオマー過剰」とは、1のエナンチオマーがその鏡像分子よりも高い濃度で存在するような混合物をいう。

(0 0 6 0)

いずれかの構成成分又は式(Ⅰ)内で2回以上変化が発生したとき、その発生に関するその定義は、それぞれの他の発生におけるその定義から独立している。また、置換基及び/ 50

又は変化の組合せは、このような組合せが安定した化合物をもたらす場合にのみ、許容しうる。

【0061】

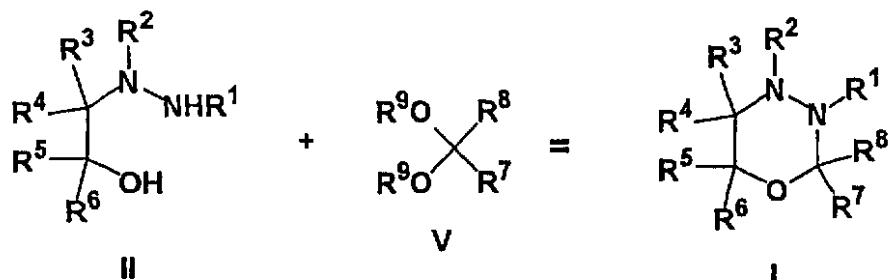
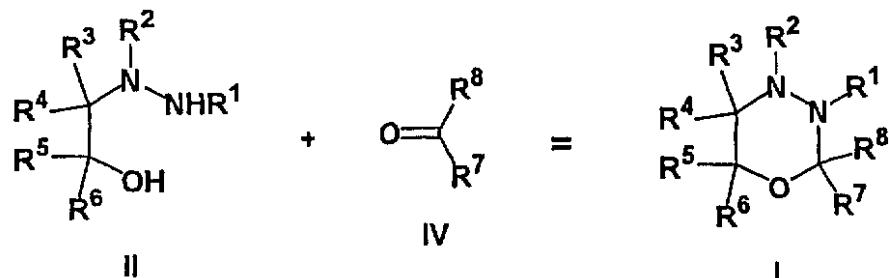
本発明の他の局面は、式(Ⅰ)の化合物の製造方法に関する。本発明の化合物は、以下の経路の中の1により製造されうる。

【0062】

式(Ⅰ)の化合物(化合物Ⅰ)の合成は、ヒドラジノ・アルコール(Ⅱ)から出発し、そして縮合剤として、ケトン(Ⅳ)又はケトン等価物、例えば、アセタール(Ⅴ)(R⁹は好ましくはメチル又はエチル基である)を使用する。

【0063】

【化19】



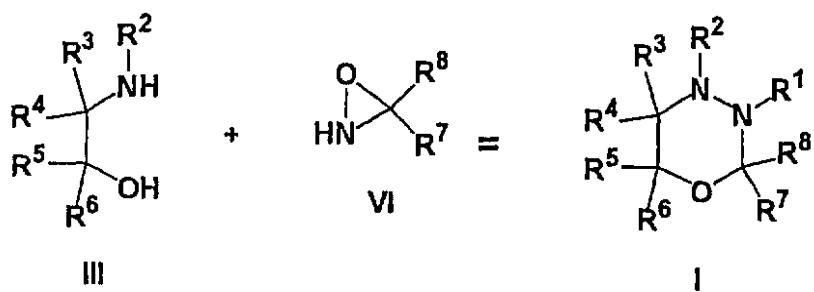
【0064】

縮合は、20~120において、酸又は塩基触媒又は水の吸着剤を用いて又は用いずに行われる。「酸触媒」の例は、塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、及び酒石酸及びシユウ酸である。「酸触媒」は、非水性触媒、例えば、Amberlist(商標)15のために好適な強酸樹脂イオン交換樹脂をも含む。「塩基触媒」の例は、トリエチルアミンである。用語「水吸着剤」は、乾燥した硫酸マグネシウム、シリカ、及び分子ふるい4を含む。

【0065】

化合物(Ⅰ)の合成のための代替手順は、アミノ・アルコール(Ⅲ)とオキサジリジン(Ⅴ)を使用する(Schmitz, E., et al., Liebigs Ann. Chem.: 1043-1046 (1983))。

【化20】



【0066】

ヒドラジノ・アルコール(II)は、文献から知られており又はアミノ・アルコール前駆体(IIII)から出発することにより、文献の手順に従って調製されうる(Taguchi, T. et al., J. Org. Chem. 29: 1097-1103 (1964); Takahashi, H., et al., Chem. Pharm. Bull. 39: 836-842 (1991); Shen, J. K., et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 2087-2097 (1993); Rosling, A., et al., Heterocycles 45: 95-106 (1997); Rosling, A., et al., J. Chem. Res. (S): 492 (1998); J. Chem. Res. (M): 2237-2250 (1998))。R³ R⁴、及びR⁵ R⁶の場合、ヒドラジノ・アルコール(II)は、単一のジアステレオマーとして使用される。化合物(I)のエナンチオマーの合成は、文献から知られており又は文献の手順に従って製造されうる、エナンチオマーとして純粋なヒドラジノ・アルコール(II)から出発する(Trepainer, D. L., et al., J. Org. Chem. 29: 668-672 (1964))。濃縮は、ラセミ化を伴わずに生じる。エナンチオマーとして純粋な生成物(I)は、(I)のラセミ体から標準的なエナンチオマー分離技術により、製造されることもできる。

【0067】

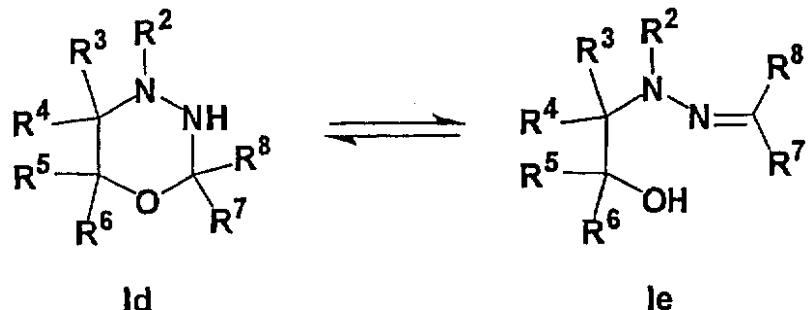
R⁷ R⁸、及びR³ R⁴ 又はR⁵ R⁶ である式(I)の化合物に関しては、幾何異性化が可能である。濃縮に際して形成されるジアステレオマーは、必要により、標準的な有機分離方法により、分離されうる。

【0068】

本発明の化合物は、酸付加塩の形態において有用である。表現「医薬として許容される酸付加塩」とは、式(I)の塩基性化合物の非毒性の有機及び無機酸付加塩に適用されると意図される。好適な塩を形成する例示的な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸を含む。好適な塩を形成する例示的な有機酸は、酢酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、及びサリチル酸を含む。

【0069】

【化21】



10

(0 0 7 0)

化合物(I)は、環(I^d)互変異性体と鎖(I^e)互変異性体の混合物として溶液中に存在する。その平衡は、使用される置換基及び溶媒に強い依存性を示す(Dorman, L. C., J. Org. Chem. 29: 255-260 (1967); potekhin, A. A. and Zaitsev, B. D., Chem. Heterocyclic Compounds 7: 277-301 (1971); Poteckhin, A. A. and Bogankova, E. A., Chem. Heterocyclic Compounds 9: 1321-1461 (1973); Valters, R. E., et al., Adv. Heterocyclic Chem. 66: 1-71 (1996))。他方、(I)の塩酸塩の結晶は、固相NMR計測により証明されるように、環形態でのみ存在する。

【 0 0 7 1 】

本発明は、VAP-1 SSAO活性を選択的に阻害することによるVAP-1仲介症状の治療方法であって、その治療の必要な動物に、治療的有効量の、式(I)により表される化合物1群から選ばれる化合物を、投与することを含み、ここで、1以上の式(I)の化合物が、1以上の非毒性の、医薬として許容される担体、及び/又は希釈剤、及び/又はアジュvant、そして所望により他の活性成分とともに、投与される、前記方法を提供する。

〔 0 0 7 2 〕

本発明の化合物は、炎症性症状及び疾患であつて、非制限的に、結合組織炎症症状又は疾患、例えば、強直性脊椎炎、Reiter's症候群、乾癬性関節炎、骨関節炎又は変性関節疾患、リウマチ様関節炎、Sjögren's症候群、Behcet's症候群、再発性軟骨炎、全身性エリトマトーデス、円板状エリトマトーデス、全身性硬化症、エオシン好性筋膜炎、多発性筋炎及び皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、血管炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener's肉芽腫症、混合結合組織疾患、並びに若年性リウマチ様関節炎；胃腸炎症症状及び疾患、例えば、Crohn's病、潰瘍性結腸炎、過敏腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維性症状、口腔粘膜の炎症（口内炎）、及び再発性アフタ性口内炎；中枢神経系の炎症症状及び疾患、例えば、多発性硬化症、Alzheimer's病、及び虚血性発作に関連する虚血-再灌流損傷；肺の炎症性症状及び疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び成人呼吸困難症候群；並びに皮膚の炎症性症状及び疾患、例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、バラ色粋糠（ひこう）疹、扁平苔癬、及び毛孔性紅色ひこう疹を含むものを治療するために使用されうる。

【 0 0 7 3 】

さらに、本発明の化合物は、炭水化物代謝に関する疾患及びその合併症、例えば、糖尿病及び糖尿病の合併症であって、非制限的に、微細血管及び巨大血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、網膜症、腎障害及びネフローゼ症候群、ニューロパシー、例えば、多発神経障害、モノニューロパシー、及び自律神経障害、及び足潰瘍及び関

節障害、並びに高い感染リスクを含むもの；脂肪細胞の分化又は機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症及び肥満；並びに血管疾患、例えば、アテローム性の及び非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病であって、心筋梗塞、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓性血管炎（Buerger's病）、及びRaynaud's病及び兆候を含むものを治療するために使用されうる。

【0074】

特に、本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症を治療するために使用されうる。VAP-1は、脂肪細胞、平滑筋細胞、内皮細胞上に発現され、そして炎症に関連することが知られている。アテローム性動脈硬化斑は、堆積した細胞内及び細胞外脂質、平滑筋細胞、結合組織、及びグリコサミノグリカンから成る。アテローム性動脈硬化症の最初に検出されうる病変は、（循環から内膜の内皮下層内に単球として移動したマクロファージである、脂肪含有泡細胞から成る）脂肪線条（fatty streak）であり、これはその後、（結合組織と細胞内及び細胞外脂質により取り囲まれた内膜の平滑筋細胞から成る）線維性斑に発達する。

【0075】

用語「炎症を治療する」とは、炎症の症状又は疾患の予防、改善、防止又は治癒を包含し、目的をもって患者に本発明の化合物を投与することを包含すると意図される。このような治療は、炎症性の症状又は疾患を完全に改善することを必ずしも必要としない。さらに、このような治療は、当業者に知られた炎症性症状を低減するための他の伝統的な処置とともに使用されることもできる。

【0076】

本発明の化合物は、約0.1μg/kg～約300mg/kg体重、好ましくは、1.0μg/kg～10mg/kg体重の投与範囲内の有効量で投与されうる。本発明の化合物は、単一日用量において投与されることができ、又は合計日用量は、一日当たり2,3又は4回の分割された投与量で投与されることもできる。

【0077】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の有益な効果を経験しうる動物に、投与されうる。このような動物の中の第一のものは、ヒトである。但し、本発明はそのように限定されるべきではない。

本発明の医薬組成物は、それらの意図される目的を活性化するためのいずれかの手段により、投与されうる。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉中、腹膜内、又は皮膚内注射によるか、又は経皮、バッカル、又は眼経路によることができる。二者択一的に又は同時に、投与は、経口経路によることができる。特に好ましいのは、経口投与である。投与量は、受容者の年齢、健康状態、及び体重、もしあれば、同時処置の種類、処置の頻度、及び所望の効果の性質に依存するであろう。

【0078】

薬理学的に活性な化合物に加えて、上記化合物の医薬製剤は、医薬として使用されうる製剤中への上記活性化合物の加工処理を容易にする賦形剤及び補助剤を含む、好適な医薬として許容される担体を含有しうる。本発明の医薬製剤は、それ自体知られたやり方で、例えば、慣用の混合、顆粒化、糖衣剤化、溶解、又は凍結乾燥プロセスにより、製造される。したがって、経口用の医薬製剤は、上記活性化合物を固体賦形剤と併合し、場合により得られた混合物を粉碎し、そして所望により又は必要により、錠剤又は糖衣剤のコアを得るために、好適な補助剤を添加した後に、上記顆粒の混合物を加工することにより得られる。

【0079】

好適な賦形剤は、特に、增量剤、例えば、糖、例えば、ラクトース又はスクロース、マンニトール又はソルビトール、セルロース調製品及び/又はリン酸カルシウム、例えば、リン酸3カルシウム又はリン酸水素カルシウム、並びにバインダー、例えば、デンプン・ペーストであって、例えば、メイズ・デンプン、小麦デンプン、米デンプン、ポテト・デンプンを使用したもの、ゼラチン、トラガカント、メチル・セルロース、ヒドロキシプロピ

10

20

30

40

50

ルメチルセルロース、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、及び／又はポリビニル・ピロリドンである。所望により、崩壊剤、例えば、上述のデンプン、そしてまたカルボキシメチル・デンプン、架橋ポリビニル・ピロリドン、寒天、又はアルギン酸又はその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを、添加することができる。補助剤は、とりわけ、流動調節剤及び潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、及び／又はポリエチレン・グリコールである。糖衣剤コアには、所望により、胃液に対して抵抗性である好適なコーティングが提供される。このためには、濃縮糖溶液であって場合によりアラビア・ガム、タルク、ポリビニル・ピロリドン、ポリエチレン・グリコール、及び／又は2酸化チタン、ラッカーリ溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含みうるものが使用されうる。胃液に耐性のコーティングを作るためには、好適なセルロース調製品、例えば、アセチルセルロース・フタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレートの溶液が使用される。染料又は顔料は、例えば、活性化合物投与量を識別し、又はその組合せを特徴付けるために、上記錠剤又は糖衣剤コーティングに、添加することができる。

10

20

30

40

【0080】

経口的に使用されうる他の医薬製剤は、ゼラチンから作られた押し込み適合カプセル、並びにゼラチンと可塑剤、例えば、グリセロール又はソルビトールから作られた柔らかい密封されたカプセルを含む。この押し込み適合カプセルは、增量剤、例えば、ラクトース、バインダー、例えば、デンプン、及び／又は潤滑剤、例えば、タルク又はステアリン酸マグネシウム、そして場合により、可塑剤と混合されうる顆粒の形態で上記活性化合物を含有しうる。柔らかいカプセル内では、上記活性化合物は、好ましくは、好適な液体、例えば、脂肪油又は液体パラフィン中に溶解又は懸濁される。

20

【0081】

非経口投与のために好適な配合品は、水溶性形態、例えば、水溶性塩及びアルカリ溶液中の上記活性化合物の水性溶液を含む。特に好ましいアルカリ塩は、例えば、トリス、水酸化コリン、ビス・トリス・プロパン、N-メチルグルカミン、又はアルギニンを用いて調製されたアンモニウム塩である。さらに、適当な油状注射懸濁液として、上記活性化合物は投与されうる。

30

【0082】

好適な親油性溶媒又は媒体は、脂肪油、例えば、ゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチル又はトリグリセリド又はポリエチレン・グリコール-400（上記化合物はPEG-400に可溶性である。）を含む。水性注射懸濁液は、その懸濁液の粘度を上昇させる物質、例えば、ナトリウム・カルボキシメチル・セルロース、ソルビトール、及び／又はデキストランを含有しうる。場合により、上記懸濁液は、可塑剤をも含有しうる。

40

【0083】

本発明に係る方法及び組成物の以下の実施例は、説明のためのものであり何ら限定するものではない。当業者が通常経験し、そして当業者に自明であるさまざまの症状及びパラメーターの他の好適な修正及び改良は、本発明の本質及び範囲内にある。

50

【0084】

実施例1

9-ベンジル-2-メチル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・ジヒドロクロリド

標題化合物を、以下の3つの合成方法の各々を用いて合成した。

50

【0085】

方法1a： 乾燥トルエン（10ml）中の2-（N¹-メチルヒドラジノ）エタノール（0.30g、3.3mmol）の溶液に、1-ベンジルピペリジン-4-オン（0.63g、3.3mmol）を添加し、そして反応混合物を、24時間、室温に放置した。トルエン溶液を、分離した水の滴からデカンテーションにより分離し、そして蒸発乾固させた。乾燥トルエン（10ml）の添加後に、蒸発を繰り返した。薄黄色の油状生成物を

、エタノール(2ml)中に溶解し、そして22%塩化水素(1ml)とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロライド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてエタノール/ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹³C-NMR(500MHz、固相)：26.61,(broad),33.81,44.1,52.2,57.93,83.44(C-2),128.42,130.0,133.04。

【0086】

方法1b：乾燥トルエン(10ml)中の2-(N¹-メチルヒドラジノ)エタノールの溶液に(0.30g、3.3mmol)、1-ベンジルピペリジン-4-オン(0.63g、3.3mmol)を添加した。この反応混合物を5時間還流させ、そしてその後、蒸発固化させた。乾燥トルエン(10ml)の添加後に、蒸発を繰り返した。薄黄色の油状生成物をエタノール(2ml)に溶解し、そして22%塩化水素(1ml)とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロライド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてエタノール/ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹³C-NMR：方法1aを参照のこと。

【0087】

方法1c：乾燥トルエン(10ml)中の2-(N¹-メチルヒドラジノ)エタノール(0.30g、3.3mmol)の溶液に、1-ベンジルピペリジン-4-オン(0.63g、3.3mmol)を添加した。この混合物を、Dean-Stark装置内で5時間還流し、そしてその後、蒸発乾固させた。この油状残渣を、エタノール(2ml)に溶解し、そして22%塩化水素(1ml)とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロライド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてエタノール/ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹³C-NMR：方法1a参照。

【0088】

実施例2

9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・ジヒドロクロリド

標題化合物を、以下の2つの合成方法の各々を使用して合成した。

方法2a：乾燥トルエン(25ml)中の2-(N¹-メチルヒドラジノ)-1-フェニルエタノール(0.50g、3mmol)の溶液に、1-ベンジルピペリジン-4-オン(0.57g、3mmol)と触媒量(1滴)の冰酢酸を添加した。反応混合物を室温で24時間静置し、そして蒸発乾固させた。蒸発を、乾燥トルエン(10ml)の添加後に、繰り返した。薄黄色の油状生成物を、エタノール(2ml)に溶解し、そして22%塩化水素(1ml)及びジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロライド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてエタノール/ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹³C-NMR(500MHz、固相)：26.61,(broad),33.81,44.1,52.2,57.93,83.44(C-2),128.42,130.0,133.04。

【0089】

方法2b：乾燥トルエン(25ml)中の2-(N¹-メチルヒドラジノ)-1-フェニルエタノール(0.50g、3mmol)の溶液に、1-ベンジルピペリジン-4-オン(0.57g、3mmol)と触媒量(1滴)のトリエチルアミンを添加した。この反応混合物を24時間室温で静置し、そして次に蒸発乾固させた。乾燥トルエン(10ml)の添加後に、蒸発を繰り返した。薄黄色の油状生成物をエタノール(2ml)に溶解し、そして22%塩化水素(1ml)とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロライド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてエタノール/ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹³C-NMR：方法2a参照。

【0090】

実施例3

(3S,4R)-9-ベンジル-2,3-ジメチル-4-フェニル-5-オキサ-1,2

10

20

30

40

50

, 9 - トリアザスピロ [5 . 5] ウンデカン・ジヒドロクロリド

標題化合物を、以下の 2 つの合成方法の各々を用いて合成した。

【 0 0 9 1 】

方法 3 a： 乾燥ベンゼン (3 0 m l) 中の (1 R , 2 S) - N - アミノエフェドリン (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン (0 . 3 1 g 、 1 . 6 m m o l) を添加した。この反応混合物を 6 時間室温において静置し、そして次に蒸発乾固させた。この残渣を、 2 2 % 塩化水素を含有する 5 m l エタノールに溶解し、そして 2 ~ 3 分後、その溶液を蒸発乾固させ、そしてその残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R (5 0 0 M H z 、 固相) : 4 . 9 7 , 2 8 . 4 2 , 4 1 . 0 1 , 4 6 . 9 , 4 9 . 5 , 5 9 . 5 7 , 7 1 . 6 9 , 8 3 . 1 0 . 8 7 (C - 2) , 1 2 9 . 6 7 。

【 0 0 9 2 】

方法 3 b： 乾燥ベンゼン (3 0 m l) 中 (1 R , 2 S) - N - アミノエフェドリン (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン (0 . 3 1 g 、 1 . 6 m m o l) 、その後、 2 2 % 塩化水素含有エタノール数滴を添加した。この反応混合物を、 6 時間室温で攪拌し、そしてその後、蒸発乾固させ、この残渣を、 2 2 % 塩化水素を含有する 5 m l エタノールに溶解し、数分後、その溶液を蒸発乾固させ、そしてその残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 3 a 参照。

【 0 0 9 3 】

実施例 4

(3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 - オキサ - 1 , 2 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン・ヒドロクロリド

標題化合物を、以下の 4 つの合成方法のそれぞれを用いて合成した。

【 0 0 9 4 】

方法 4 a： 乾燥ベンゼン (4 0 m l) 中の (1 S , 2 R) - N - アミノエフェドリン (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、シクロヘキサン (0 . 8 3 g 、 8 . 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を 6 時間室温において静置し、そしてその後、蒸発乾固させた。この残渣を、 2 2 % 塩化水素を含有する 5 m l エタノールに溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして半固体残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R (5 0 0 M H z 、 固相) : 4 . 2 8 , 2 4 . 0 (b r o a d) , 3 8 . 2 5 , 4 5 . 0 5 , 5 8 . 9 8 , 7 0 . 5 3 , 8 7 . 5 (C - 2) , 1 2 9 . 7 。

【 0 0 9 5 】

方法 4 b： 乾燥ベンゼン (4 0 m l) 中の (1 S , 2 R) - N - アミノエフェドリン (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、シクロヘキサン (0 . 8 3 g 、 8 . 5 m m o l) と触媒量 (数結晶) の p - トルエンスルホン酸を添加した。この反応混合物を、 6 時間室温で静置し、そしてその後、蒸発乾固させた。この残渣を、 2 2 % 塩化水素を含有する 5 m l エタノールに溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そしてその半固体残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 4 a 参照。

【 0 0 9 6 】

方法 4 c： 乾燥ベンゼン (4 0 m l) 中の (1 S , 2 R) - N - アミノエフェドリン (0 . 3 0 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、シクロヘキサン (0 . 8 3 g 、 8 . 5 m m o l) と A m b e r l i s t (商標) 1 5 イオン交換樹脂 (0 . 1 g) を添加した。この反応混合物を、室温で 5 時間攪拌し、上記イオン交換樹脂をその後に濾別し、そして濾液を蒸発乾固させた。この残渣を、 2 2 % 塩化水素を含有する 5 m l エタノールに溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして半固体残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 4 a 参照。

【 0 0 9 7 】

方法 4 d： 乾燥塩化メチレン (25 ml) 中の (1S, 2R) - N - アミノエフェドリン (0.30 g, 1.7 mmol) の溶液に、シクロヘキサン (0.83 g, 8.5 mmol) と無水硫酸マグネシウム (5 g) を添加した。この反応混合物を 10 時間室温で攪拌し、硫酸マグネシウムを濾別し、そして濾液を蒸発乾固させた。この残渣を、22% 塩化水素を含有する 5 ml エタノールに溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして半固体残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から結晶化した。¹³ C - NMR : 方法 4 a 参照。

【0098】

実施例 5

(4aR^{*}, 8aS^{*}) - 4 - メチル - 2, 2 - ペンタメチレン - 3, 4, 4a, 5, 10
6, 7, 8, 8a - オクタヒドロ - 2H - 1, 3, 4 - ベンゾキサジアジン・ヒドロクロ
リド

標題化合物を、以下の 3 つの合成方法のそれぞれを用いて合成した。

【0099】

方法 5 a： ジエチル・エーテル (20 ml) 中の 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [2.5] オクタン (0.60 g, 5.3 mmol) の溶液に、ジエチル・エーテル (5 ml) 中のシス - 2 - (メチルアミノ) シクロヘキサン (0.68 g, 5.3 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、30 分間室温で攪拌し、そして次に蒸発乾固させた。この残渣を、22% 塩化水素を含有する 5 ml エタノールに溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして半固体残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から結晶化した。¹³ C - NMR (500 MHz, 固相) : 24.01 (broad), 42.6, 60.1, 65.9, 86.86 (C - 2)。 20

【0100】

方法 5 b： 乾燥ベンゼン (40 ml) 中シス - 2 - (N¹ - メチルヒドラジノ) シクロヘキサン (0.43 g, 3 mmol) の溶液に、シクロヘキサン (14.7 g, 15 mmol) と分子篩 4 (8 g) を添加した。この反応混合物を、10 時間室温で攪拌し、次にこの分子篩を濾別し、そして濾液を蒸発乾固させた。この残渣を、22% 塩化水素を含有するエタノール 5 ml に溶解し、数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして半固体を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から結晶化した。¹³ C - NMR : 方法 5 a 参照。 30

【0101】

方法 5 c： 乾燥トルエン (40 ml) 中シス - 2 - (N¹ - メチルヒドラジノ) シクロヘキサン (0.43 g, 3 mmol) の溶液に、シクロヘキサン (1.47 g, 15 mmol) とシリカ・ゲル (0.035 - 0.07 mm, 2 g) を添加した。この反応混合物を 8 時間室温で攪拌し、次にそのシリカ・ゲルを濾別し、そして濾液を蒸発乾固させた。この残渣を、22% 塩化水素を含有するエタノール 5 ml に溶解し、数分後、その溶液を蒸発乾固させ、そして半固体を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から結晶化した。¹³ C - NMR : 方法 5 a 参照。

【0102】

実施例 6

(4aR^{*}, 8aR^{*}) - 2, 2, 4 - トリメチル - 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8,
8a - オクタヒドロ - 2H - 1, 3, 4 - ベンゾキサジアジン・ヒドロクロリド

標題化合物を、以下の 2 つの合成方法のそれぞれを用いて合成した。

【0103】

方法 6 a： 乾燥アセトン (40 ml) 中のトランス - 2 - (N¹ - メチルヒドラジノ) シクロヘキサン (0.35 g, 2.4 mmol) の溶液を、6 時間室温において静置した。次にこの溶液を蒸発乾固させ、そして 22% 塩化水素を含有する 5 ml エタノールを添加した。数分後、この溶液を蒸発乾固させ、そして残渣を、エタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹³ C - NMR (500 MHz, 固相) : 21.2, 25.2, 27.6, 31.5, 42.3, 68.5, 74.3, 88.46 (C 50

- 2)。

【 0 1 0 4 】

方法 6 b : 乾燥アセトン (4 0 m l) 中のトランス - 2 - (N ¹ - メチルヒドラジノ) シクロヘキサノール (0 . 3 5 g 、 2 . 4 m m o l) と触媒量の、 2 2 % 塩化水素を含有するエタノール (1 滴) の混合物の溶液を、 7 2 時間室温で静置した。次にこの溶液を蒸発乾固させ、そして残渣を、メタノール / ジエチル・エーテル混合物から再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 6 a 参照。

【 0 1 0 5 】

実施例 7

(4 a R * , 8 a R *) - 4 - ベンジル - 2 - エチル - 2 メチル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 10
6 , 7 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 2 H - 1 , 3 , 4 - ベンゾキサジアジン・ヒドロクロ
リド

方法 7 a : 2 - ブタノン (2 5 m l) 中のトランス - 2 - (N ¹ - ベンジルヒドラジノ) シクロヘキサノール (0 . 6 6 g 、 3 m m o l) の溶液に、触媒量のシュウ酸を添加した。この反応混合物を、 2 4 時間室温で静置し、そして次に蒸発乾固させた。薄黄色の油状生成物をメタノール (2 m l) に溶解し、そして 2 2 % 塩化水素 (1 m l) とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いてその結晶性ジヒドロクロリド塩に変換した。この結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹ ³ C - N M R (5 0 0 M H z 、 固相) : 7 . 9 8 , 1 6 . 9 , 2 3 . 4 , 2 6 . 2 , 3 0 . 1 , 5 9 . 9 , 6 7 . 2 , 9 0 . 4 9 (C - 2) , 1 2 8 . 1 , 1 3 9 . 3 。 20

【 0 1 0 6 】

実施例 8

2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 4 H , 1 0 H - 1 , 3 , 4 - オキ
サジアジノ [4 . 5 - b] イソキノリン・ヒドロクロリド

標題化合物を、以下の 3 つの合成方法のそれぞれを用いて合成した。

方法 8 a : 2 , 2 - ジメトキシプロパン (2 5 m l) 中の 2 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 3 - メタノール (0 . 5 3 g 、 3 m m o l) の溶液に、触媒量の p - トルエンスルホン酸を添加した。この反応混合物を、 2 4 時間室温で静置し、そしてその後、蒸発乾固させた。薄黄色の油状生成物をメタノール (2 m l) に溶解し、そして 2 2 % 塩化水素 (1 m l) とジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いて、その結晶性ジヒドロクロリド塩に変換した。結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹ ³ C - N M R (5 0 0 M H z 、 固相) : 1 5 . 1 , 2 0 . 7 , 2 7 . 8 , 5 6 . 1 4 , 6 3 . 0 , 8 9 . 9 0 (C - 2) , 1 2 7 . 4 , 1 3 0 . 1 。 30

【 0 1 0 7 】

方法 8 b : 乾燥アセトン (2 5 m l) 中の 2 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 3 - メタノール (0 . 5 3 g 、 3 m m o l) の溶液に、触媒量の L - 酒石酸 (数結晶) を添加した。反応混合物を 2 4 時間室温で静置し、そして次に蒸発乾固させた。薄黄色の油状生成物を、メタノール (2 m l) に溶解し、そして 2 2 % 塩化水素 (1 m l) 及びジエチル・エーテルを含有するエタノールを用いて、その結晶性ジヒドロクロリド塩に変換した。結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 8 a 参照。 40

【 0 1 0 8 】

方法 8 c : 2 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 3 - メタノール・ヒドロクロリド (0 . 6 4 g 、 3 m m o l) を、乾燥アセトン (4 0 m l) 中に懸濁させた。この反応混合物を、 3 6 時間室温で攪拌し、そして次に蒸発乾固させた。半固体残渣が、メタノール / ジエチル・エーテルによる処理の間に結晶化した。この結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。¹ ³ C - N M R : 方法 8 a 参照。

【 0 1 0 9 】

実施例 9

トランス - 2 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジルメチレン) ヒドラジノ] - 1 - シクロヘキサノール

乾燥メタノール (15 ml) 中のトランス 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - シクロヘキサノール (0.43 g, 3 mmol) の溶液に、4 - ピリジンカルボキシアルデヒド (0.33 g, 3 mmol) を添加した。この反応混合物を、2 時間室温で静置し、その後、真空下で蒸発させた。油状残渣が、n - ヘキサンとジエチル・エーテルの混合物による処理の間に結晶化した。分離した結晶を、濾別し、そしてジイソプロピル・エーテルと酢酸エチルの混合物から再結晶化した。物理データを表 3 中に与える。

【0110】

10

【化22】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.45 (4H, om, (CH₂)₄), 1.77 (2H, m, (CH₂)₄), 1.86 (1H, m (CH₂)₄), 2.14 (1H, m (CH₂)₄), 2.99 (3H, s, NCH₃), 3.10 (2H, m, NCH), 3.96 (1H, m, OCH), 7.06 (1H, s, N=CH), 7.36 (m, 2H, C₅H₄N), 8.47 (m, 2H, C₅H₄N).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 25.4, 29.2, 33.9, 36.8, 71.6, 73.7, 119.9 (N=C), 127.2, 150.2.

20

【表1】

表1. 合成したラセミ体化合物の物理データ

化合物	構造	融点 (°C)	収率 (%)	分子式 (分子量)	[M+1] ⁺ (MS)	元素分析 計算/実測(%)		
						C	H	N
1		184-188	45 (1a) 38 (1b) 40 (1c)	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O 334.29	262	53.90 53.84	7.54 7.25	12.57 12.83
2		186-190	49 (2a) 54 (2b)	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O 410.39	338	61.46 61.56	7.12 7.33	10.24 10.58
5		170-174	37 (5a) 43 (5b) 39 (5c)	C ₁₃ H ₂₅ ClN ₂ O (260.81)	225	59.87 59.63	9.66 9.41	10.74 10.58

【表2】

化合物	構造	融点 (°C)	收率 (%)	分子式 (分子量)	[M+1] ⁺ (MS)	元素分析 計算/実測(%)		
						C	H	N
6		197-201	63 (6a) 68 (6b)	C ₁₀ H ₂₁ CIN ₂ O (220.74)	185	54.41 54.26	9.59 9.40	12.69 12.75
7		175-177	52	C ₁₇ H ₂₇ CIN ₂ O (310.87)	275	65.68 65.93	8.75 9.00	9.01 8.99
8		143-147	74 (8a) 76 (8b) 70 (8c)	C ₁₃ H ₂₉ CIN ₂ O (254.76)	219	61.29 61.14	7.52 7.37	11.00 11.13

【表3】

表2. 合成したエナンチオマー化合物の物理データ

化合物	構造	分子式 (分子量)		收率 (%)	融点 (°C)	[α] _D ²⁰	元素分析 (計算／実測)		
		C	H				N		
3		C ₂₂ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ O (424.41)	78 (3a) 72 (3b)	165-168	-55 (CH ₃ OH, c=0.11)		62.26 62.45	7.36 7.43	9.90 9.56
4		C ₁₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O (296.84)	48 (4a) 52 (4b) 54 (4c) 50 (4d)		+65 (CH ₃ OH, c=0.11)		64.74 64.34	8.49 8.65	9.44 9.56

【表4】

表 3

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 計算／実測(%)	合成方法
9		153-154	73	$C_{13}H_{19}N_3O$ (233.31)	66.92 8.21 18.01 67.18 7.94 17.95	実施例 9

10

20

30

40

実施例 10

V A P - 1 S S A O 活性のインヒトロ阻害

V A P - 1 S S A O 活性を、モノアミン・オキシダーゼ及び関連酵素に関して本質的に記載されたカップル化比色計測法を用いて計測した (H o l t , A . , e t a l . , A n a l . B i o c h e m . 2 4 4 : 3 8 4 - 3 9 2 (1 9 9 7))。チャイニーズ・ハムスター・オvari - (C H O) 細胞内で発現された組換えヒト V A P - 1 S S A 50

Oを、活性計測のためのV A P - 1 S S A O源として使用した。天然C H O細胞は、S S A O活性をほとんどもっていない。上記細胞及びそれらのカルチャーは、先に記載されている(S m i t h , D . J . , e t a l . , J . E x p . M e d . 1 8 8 : 1 7 - 2 7 (1 9 9 8))。細胞溶解産物を、2 5 m l 溶解バッファー(1 5 0 m M N a C l 、1 0 m M T r i s - B a s e p H 7 . 2 、1 . 5 m M M g C l ₂ 、1 % N P 4 O 、1 % アプロチニン、及び1 m M P M S F)中に約3 . 6 × 1 0 ⁸ 細胞を懸濁させ、そして回転テーブル上、4 で一夜インキュベートすることにより調製した。この溶解産物を、4 で3 0 分間2 1 , 2 0 0 gで遠心分離することにより清澄化し、そしてこの上清を、上記アッセイにおいて直接使用した。V A P - 1 S S A Oアッセイを、以下のように9 6 ウェル・マイクロタイター・プレート内で行った。各ウェルに、必要により、所定量の阻害剤を添加した。阻害剤の量は、各アッセイにおいて変化したが、一般に、1 0 n M ~ 2 . 5 m Mの間の最終濃度にあった。対照は、阻害剤を欠いていた。阻害剤は、水中2 0 : 1の全体容量にあった。次に、以下の試薬を添加した。2 0 0 μ l の全体反応容量に対し0 . 2 M リン酸カリウム・バッファー p H 7 . 6 、1 m M 2 , 4 - ジクロロフェノール、5 0 0 μ M 4 - アミノアンチピリン、及び4 : g / m l ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼを含有する新たに調製した発色溶液4 5 μ l 、並びに0 . 6 A _{4 9 0} / 時の変化を引き起こす、V A P - 1 S S A Oを含有する一定量のC H O細胞溶解産物。

10

20

【0 1 1 1】

これは、上記アッセイの線形応答範囲内にあった。このプレートを3 7 で3 0 分間インキュベートし、そしてバックグラウンド吸光度を、W a l l a c V i c t o r I I マルチラベル・カウンターを用いて4 9 0 n mにおいて計測した。上記酵素反応を開始させるために、2 0 μ l の1 0 m M ベンジルアミン(最終濃度=1 m M)を添加し、そして上記プレートを3 7 で1時間インキュベートした。V A P - 1 S S A O活性を反映する、吸光度の上昇を、4 9 0 n mにおいて計測した。阻害を、バックグラウンド吸収について補正した後、対照に比較したパーセント阻害として表した。

30

40

【0 1 1 2】

実施例1 1

V A P - 1 S S A O活性対全ヒトM A O活性の比較

ヒトM A Oを、ハンドヘルドT e n B r o e c k ホモジエナイザーを用いて氷冷リン酸カリウム・バッファー(0 . 2 M 、p H 7 . 6)中で肝サンプル1 : 2 5 (w / v)をホモジエナライズすることにより、ヒト肝から調製した。1 5 分間1 , 0 0 0 g及び4 で遠心分離した後、上清を注意して吸引し、そしてM A O源として使用した。全M A O活性を、V A P - 1 S S A Oと類似のやり方で計測した。但し、2 , 4 - ジクロロフェノールを、1 m M バニラ酸(v a n i l l i c a c i d)により置き替えた。各ウェルに、必要により所定量の阻害剤を添加した。各アッセイにおいて阻害剤の量は変化したが、一般に、1 0 n M ~ 2 . 5 m Mの間の最終濃度にあった。阻害剤は、水中2 0 : 1の合計容量にあった。次に以下の試薬を添加した。3 0 0 μ l の全体反応容量のための0 . 2 M リン酸カリウム・バッファー p H 7 . 6 、5 0 μ l の新たに調製した発色溶液(上記のもの)、及び5 0 μ l のM A O調製物。上記プレートを、3 7 で3 0 分間インキュベートし、そしてバックグラウンド吸収を、W a l l a c V i c t o r I I マルチラベル・カウンターを用いて4 9 0 n mにおいて計測した。上記酵素反応を開始させるために、2 0 μ l の5 m M チラミン(最終濃度0 . 5 m M)を添加し、そして上記プレートを、3 7 で1時間インキュベートした。M A O活性を反映する、吸光度の上昇を4 9 0 n mにおいて計測した。阻害を、バックグラウンド吸収について補正した後、対照と比較したパーセント阻害として表した。0 . 5 μ Mにおけるクロルジリン(c l o r g y l i n e)とパルジリン(p a r g y l i n e)(それぞれ、M A O - AとM A O - Bの阻害剤)を、M A O阻害のポジティブ・コントロールとして、いくつかのウェルに添加した。

50

【0 1 1 3】

ヒトM A O上のV A P - 1 S S A Oについての特異性をもって、V A P - 1 S S A O

50

活性を阻害する実施例 1 ~ 8 の化合物の能力を、表 3 中に示す。結果は、本発明に係る化合物（又はそれらのヒドラジノ・アルコール分解産物）が、ヒト V A P - 1 S S A O 活性の特異的阻害剤であり、そしてセミカルバジドの如き、V A P - 1 S S A O の先に知られた阻害剤よりもより強力な、V A P S S A O の阻害剤であることを示している。それゆえ、本発明に係る化合物は、ヒト接着分子 V A P - 1 の S S A O 活性が一定の役割を演じているところの疾患及び症状の治療において、治療的利用性を有すると推定される。

【 0 1 1 4 】

【表 5 】

表 3

10

化合物	VAP-1 SSAO IC50 μ M	全 MAO IC50 μ M	選択性 MAO上VAP
1	0.29	124	428
2	0.11	69	627
3	0.08	118	1475
4	0.10	140	1400
5	0.70	211	301
6	0.60	163	272
7	3.80	207	54
8	170.00	275	2

20

30

【 0 1 1 5 】

これまで、本発明を十分に説明してきたが、当業者は、本発明の範囲又はそのいずれの態様に影響を及ぼさずに、条件、配合、その他のパラメーターの広くかつ均等の範囲内で、本発明を実施しうるということを理解するであろう。本明細書中に引用する特許及び刊行物の全てを、全体として本明細書中に援用する。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02541 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 273/00 (74) Agent: OY JALO ANT-WHORINEN AB, Iso-Roobertinkatu 4-6 A, FIN-00120 Helsinki (FI).

(21) International Application Number: PCT/H/01/00637

(22) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/216,341 5 July 2000 (05.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOTIE THERAPIES CORP. [FI/FI]: Tykistökatu 6, FIN 20520 Turku (FI).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, David, John [GB/FR]; Välijoki, Antti S. FIN-2110 Nurmijärvi (FI);

JALKANEN, Markku [FI/IT]; Rätyvalo, Jari FIN-20760 Päijät-Häme (FI); FULOP, Ferenc [HU/HU]; Peleki, S. sgt. 7, H-6722 Szeged (HU); JÁZÁR, László [HU/HU]; Alfönyi, u. 4/A, H-6722 Szeged (HU); SZAKONYI, Zsolt [HU/HU]; Oroszay, u. 6/A, H-6722 Szeged (HU); BERNATH, Gábor [HU/HU]; Merey, u. 8, H-6722 Szeged (HU).

(81) Designated States (initially): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BY, HZ, CA, CH, CN, CO, CR, CL, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, ES, FI, GR, GD, GE, GH, GM, IR, IP, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MR, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, NW, VZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR); OAPI patent (BH, BI, CG, CL, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A2

WO 02/02541

(54) Title: INHIBITORS OF COPPER-CONTAINING AMINE OXIDASES

(57) Abstract: The present invention is directed to 1,5,4-oxadiazine compounds that function as inhibitors of copper-containing amine oxidases commonly known as semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein 1 (VAP 1). These SSAO inhibitors have therapeutic utility as drugs to treat conditions and diseases including, but not limited to, a number of inflammatory conditions and diseases (in particular chronic inflammatory conditions such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses), diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function, and vascular diseases. The compounds have the general formula (I) or a tautomer, isomer, hydrazino alcohol degradation product, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are as defined herein.

Inhibitors Of Copper-Containing Amine Oxidases**5 Field of the Invention**

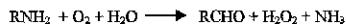
The present invention is in the field of medicinal chemistry and is directed to 1,3,4-oxadiazine compounds and their use as inhibitors of copper-containing amine oxidases (E.C. 1.4.3.6) and enzymes of significant identity thereto. The 10 compounds of the present invention have therapeutic utility as drugs to treat diseases including but not limited to a number of inflammatory conditions and diseases (in particular chronic inflammatory conditions or diseases such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses) as well as diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte 15 differentiation or function and smooth muscle cell function.

Background of the Invention

VAP-1 is a human endothelial cell adhesion molecule that has several 20 unique properties that distinguish it from the other inflammation-related adhesion molecules and these are described as follows. VAP-1 has a unique and restricted expression pattern and mediates lymphocyte binding to vascular endothelium (Salmi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257:1407-1409 (1992)). Inflammation induces upregulation of VAP-1 to the surface of vascular endothelial cells 25 mediating leukocyte entry to skin, gut and inflamed synovium (Salmi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257:1407-1409 (1992); Salmi, M., *et al.*, *J. Exp. Med.* 178:2235-2260 (1993); Arvilommi, A., *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 26:825-833 (1996); Salmi, M., *et al.*, *J. Clin. Invest.* 99:2165-2172 (1997)). VAP-1 is rapidly 30 translocated onto vascular endothelium at sites of inflammation. (Salmi, M., and Jalkanen, S., *J. Exp. Med.* 183:569-579 (1996); *J. Exp. Med.* 186:589-600 (1997)). Lastly, VAP-1 has a catalytic extracellular domain with a monoamine oxidase activity (Smith, D.J., *et al.*, *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)).

- 2 -

The cloning and sequencing of the human VAP-1 cDNA revealed that it encodes a transmembrane protein with homology to a class of enzymes called the copper-containing amine oxidases (E.C. 1.4.3.6). Enzyme assays have shown that VAP-1 possesses a monoamine oxidase (MAO) activity which is present in the 5 extracellular domain of the protein (Smith, D.I., *et al.*, *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)). Thus, VAP-1 is an ecto-enzyme. Analysis of the VAP-1 MAO activity showed that VAP-1 belongs to the class of membrane-bound MAO's termed semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO). These are distinguished from the widely distributed mitochondrial MAO-A and B flavoproteins by amino acid 10 sequence, cofactor, substrate specificity and sensitivity to certain inhibitors. However, certain substrates and inhibitors are common to both SSAO and MAO activities. The mammalian SSAO's can metabolize various monoamines produced endogenously or absorbed as dietary or xenobiotic substances. They act principally on primary aliphatic or aromatic monoamines such as methylamine or benzylamine 15 (Lyles, G.A., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 28:259-274 (1996)). Thus, VAP-1 located on the vascular endothelial cell surface can act on circulating primary monoamines with the following reaction pathway.



20 In human clinical tissue samples, expression of VAP-1 is induced at sites of inflammation. This increased level of VAP-1 can lead to increased production of H_2O_2 generated from the action of the VAP-1 SSAO extracellular domain on monoamines present in the blood. This generation of H_2O_2 in the localised environment of the endothelial cell can initiate other cellular events. H_2O_2 is a 25 known signalling molecule that can upregulate other adhesion molecules and this increased adhesion molecule expression may lead to enhanced leukocyte trafficking into areas in which VAP-1 is expressed. Preliminary data supporting this has been obtained using an *in vitro* model in which increased E-Selectin, VCAM-1 and ICAM-1 expression on cultured human umbilical vein endothelial 30 cells (HUVEC) could be observed following addition of purified VAP-1 SSAO protein and benzylamine (an SSAO substrate) to the cell medium. This increase in

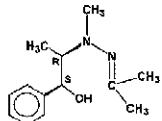
- 3 -

adhesion molecule expression was less prominent when mutated (enzymatically inactive) VAP-1 SSAO protein was added instead of the native protein.

A number of 1,3,4-oxadiazines are described in the literature (See, for example, Schmitz, e., et al., *Liebigs Ann. Chem.* (6):1043-1046 (1983); Samutov, 5 Y.Y., et al., *Zh. Org. Khim.* 22(11):2271-2277 (1986); Poteckin, A.A., et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (11):1461-1468 (1973); Poteckin, A.A., and Zaitsev, B.D., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 7(3):301-308 (1971); Ioffe, B.V., and Poteckin, A.A., *Tetrahedron Lett.* (36):3505-3508 (1967); and Kaneko, Japanese Patent Appl. No. 63256951 (1988)). However, use of these compounds as specific 10 SSAO inhibitors apparently has not been disclosed.

In aqueous solution, 1,3,4-oxadiazines may exist in tautomeric hydrazone form. See, for example, Poteckin, A.A., and Zaitsev, B.D., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 7(3):301-308 (1971), and Toffe, B.V., and Poteckin, A.A., *Tetrahedron Lett.* (36):3505-3508 (1967).

15 Takahashi, H., et al., *Yakugaku Zasshi* 101(12):1154-1156 (1981), report the synthesis of a number of *N*-alkylaminoephedrines, including *N*-(isopropylideneamino)-ephedrine (or *R,S*-(+)-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)methylhydrazone-2-propanone):

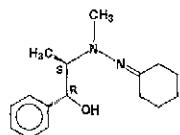


20 These hydrazone compounds were synthesized to evaluate their effect on the bronchial musculature and were found not to exhibit any significant activity. No mention of a 1,3,4-oxadiazine corresponding to the reported hydrazone appears in this reference.

25 Grifantini, M., et al., *Farmaco, Ed. Sci.* 23(3):197-203 (1968), report the synthesis of several alkyl- and acyl-derivatives of *N*-amino-1-ephedrine and *N*-amino-d-pseudoephedrine having antidepressant and monoamine oxidase

- 4 -

inhibitory properties. Among the compounds disclosed is the hydrazone erythro-(β -hydroxy- α -methylphenethyl)methylhydrazone cyclohexanone, which has the following structure:



5 The development of specific VAP-1 SSAO inhibitors that modulate VAP-1 activity would be useful for the treatment of chronic inflammatory conditions or diseases such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses, as well as diseases related to carbohydrate metabolism (including diabetes and complications from diabetes), to aberrations in adipocyte 10 differentiation or function and smooth muscle cell function (in particular, atherosclerosis), and to various vascular diseases.

Summary of the Invention

15 The present invention is broadly directed to the use of 1,3,4-oxadiazine compounds of Formula I as inhibitors of the class of copper-containing amine oxidases known as semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1). As VAP-1 SSAO inhibitors, compounds of the present invention can function to prevent leukocyte 20 adhesion events mediated through SSAO activity. Compounds of the present invention are therefore useful for treating a number of inflammatory conditions and diseases of connective tissue, skin, and the gastrointestinal, central nervous system, and pulmonary systems, including such conditions as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic dermatoses. The compounds are also 25 useful for treating diseases related to carbohydrate metabolism (such as diabetes),

- 5 -

to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function (such as atherosclerosis and obesity), and to various vascular diseases (such as atheromatous and nonatheromatous atherosclerosis, ischemic heart disease, and peripheral arterial occlusion).

5 A further aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition useful for treating disorders responsive to a decrease in SSAO activity, containing an effective amount of a compound of Formula I in a mixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

A number of compounds useful in the present invention have not been
10 heretofore reported. Thus, the present invention is also directed to novel 1,3,4-oxadiazines of Formula I.

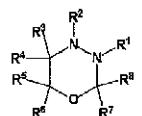
Another embodiment of the present invention is directed to methods for making compounds of Formula I.

15 ***Detailed Description of the Embodiments***

One aspect of the invention is to use a specific group of 1,3,4-oxadiazine compounds having the general formula I as defined below, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for inhibiting a copper-containing
20 amine oxidase.

Another aspect of the invention is to use a specific group of 1,3,4-oxadiazine compounds having the general formula I as defined below, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of an inflammatory
25 disease or condition, a disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, or a vascular disease.

A further aspect of the present invention is directed to a method of inhibiting a copper-containing amine oxidase, contacting said amine oxidase with 5 an inhibitory effective amount of a 1,3,4-oxadiazine compound of Formula I:



I

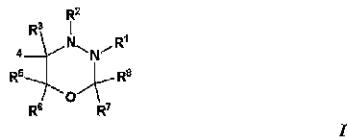
or a tautomer, isomer, hydrazino alcohol degradation product, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:

- 10 R¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;
 R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, aralkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₃-C₆ alkenoyl, C₇-C₁₁ or aroyl, which is optionally substituted;
 R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl;
- 15 or any two of said substituents R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring;
 or R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted heterocyclic ring; and
- 20 R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl;
 R⁸ is C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl or R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring.

In one embodiment, said contacting occurs *in vitro*. In another 25 embodiment said contacting occurs *in vivo*.

- 7 -

The present invention is directed to methods of treating or preventing inflammatory diseases or conditions using a 1,3,4-oxadiazine of Formula I.



- or a tautomer, isomer, hydrazino alcohol degradation product, isomer, solvate, 5 hydrate, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- R¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;
- R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, aralkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₃-C₆ alkencoyl, or C₇-C₁₁ aroyl, which is optionally substituted;
- R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl;
- 10 or any two of said substituents R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring;
- 15 or R³ and R⁴ are taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring; and
- R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl;
- R⁸ is C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl;
- 20 or R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form an optionally substituted 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring.
- In one embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of Formula I are used to treat or prevent connective tissue inflammatory conditions and diseases. In particular, the compounds can be used to treat such conditions or diseases as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and 25 osteoarthritis.

- 8 -

In another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent gastrointestinal inflammatory conditions and diseases, in particular those such as Crohn's disease, ulcerative colitis, and irritable bowel syndrome.

5 In yet another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat central nervous system inflammatory conditions and diseases, including multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury associated with ischemic stroke.

10 In another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent pulmonary inflammatory conditions and diseases. In particular, the compounds can be used to treat or prevent such conditions or diseases as asthma and adult respiratory distress syndrome.

15 In another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent chronic inflammatory skin conditions, especially such inflammatory skin conditions as psoriasis, allergic lesions, lichen planus, and pityriasis rosea.

20 In yet another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent diseases related to carbohydrate metabolism and complications thereof, such as diabetes and complications from diabetes, microvascular and macrovascular diseases such as atherosclerosis, vascular retinopathies, and neuropathies such as polyneuropathy, mononeuropathies, and autonomic neuropathy.

25 In still another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent diseases related to or caused by aberrations in adipocyte differentiation or function, such as atherosclerosis or obesity.

In another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent diseases related to or caused by aberrations in smooth muscle cell function, such as atherosclerosis.

30 In another embodiment, the 1,3,4-oxadiazine compounds of *Formula I* are used to treat or prevent vascular diseases, such as atherosomatous and

- 9 -

nonatheromatous arteriosclerosis, ischemic heart disease, and Raynaud's Disease and Phenomenon.

Another aspect of the present invention is directed to novel compounds of Formula I, as well as tautomers, or pharmaceutically acceptable solvates, hydrates, 5 or salts thereof, as described above;

provided that R³ and R⁴ are not hydrogen or C₁-C₄ alkyl when R⁷ and/or R⁸ are C₁-C₄ alkyl or optionally substituted phenyl, or when R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atom to which they are attached for form an unsubstituted C₅-C₇ cycloalkyl group.

10 The present invention is also directed to pharmaceutical compositions of these novel compounds of Formula I, as well as to methods of making the novel compounds.

Preferred compounds are those of Formula I wherein R¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl, preferably hydrogen; and R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, 15 C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₂-C₆ aikenoyle, or benzoyl, any of which may be optionally substituted, and R² is preferably C₁-C₄ alkyl or optionally substituted benzyl. Preferred substituents for the benzyl group of R² are lower alkyl, especially methyl, and nitro, methoxy and halogen, especially chlorine. Especially preferred embodiments of substituted benzyl groups are *p*-tolyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, and *p*-chlorobenzyl. 20 Suitable values of R¹ are hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, and *t*-butyl. Suitable values of R² include hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, benzyl, acetyl, benzoyl, *p*-tolyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, and *p*-chlorobenzyl.

Preferred compounds of Formula I also include those compounds wherein 25 R³, R⁴, R⁵ and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, optionally substituted C₁-C₄ alkyl, or optionally substituted phenyl. Preferred substituents for R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are hydrogen and optionally substituted phenyl. Preferred substituted phenyl groups are those substituted with a lower alkyl, especially methyl, or a halogen such as chlorine or fluorine. Especially preferred substituted phenyl groups include *o*-tolyl, *m*-tolyl, *p*-tolyl, *p*-fluorophenyl and *p*-chlorophenyl. 30

- 10 -

Another group of preferred compounds of Formula I are those wherein two of said substituents R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together to form an optionally substituted 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring.

The ring formed by two of the substituents R³, R⁴, R⁵ and R⁶ and the carbon atoms to which they are attached is preferably a 5 to 7 membered single ring or a ring to which further rings are condensed (i.e., a ring system). Said 5 to 7 membered ring can be either *cis* or *trans* condensed to the oxadiazine ring, and either spiro or fused. The ring can be heterocyclic or carbocyclic and said ring can be saturated or comprise double bonds. The ring or ring system can be 10 unsubstituted or substituted, wherein the substituent can be alkyl, preferably methyl. Preferably, the ring is a saturated carbocyclic ring. Suitable rings include cyclopentane, cyclohexane, 4-methyl-cyclohexane, cycloheptane or a ring included in the adamantane ring system.

In the case where two of the substituents R³, R⁴, R⁵, and R⁶ form a ring, 15 then it is preferred that the two remaining substituents are hydrogen.

Another group of preferred compounds are those of Formula I in which R² and R³ are taken together to form an optionally substituted heterocyclic ring.

Preferably, the heterocyclic ring formed by the substituents R² and R³ is a 5 to 6 membered nitrogen containing saturated ring. Said ring can be 20 unsubstituted or substituted. According to a preferred embodiment the substituent is alkyl. According to another embodiment, this 5 to 6 membered nitrogen containing ring can be condensed another ring to form a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2,3-dihydroindole structure. As particularly preferred embodiments can be mentioned piperidine, 25 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline.

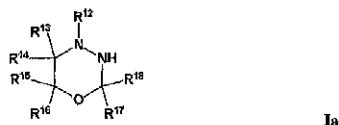
In the case where R² and R³ together form a heterocyclic ring, then it is preferred that R⁴ is hydrogen.

Preferred compounds also include those of Formula I in which R⁷ and R⁸, which can be the same or different, are C₁-C₄ alkyl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl. 30 Preferred values of R⁷ and R⁸ include C₁-C₄ alkyl, especially methyl and ethyl.

- 11 -

In another group of preferred compounds of Formula I, R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring. The 5-12 membered ring can be saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic and said ring can be unsubstituted or substituted. The substituent can be alkyl, aralkyl, or substituted aralkyl. An especially preferred substituent is benzyl. Saturated rings are preferable. A particularly preferable spiro-condensed ring is N-benzylpiperidine.

A preferred subgenus of compounds has Formula Ia:



10

or a tautomer, isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:

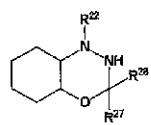
- R¹² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or phenyl(C₁-C₃)alkyl;
- R¹³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or phenyl; or
- R¹⁵ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;
- R¹³ and R¹⁵ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to seven membered cycloalkyl ring;
- R¹⁴ and R¹⁶ are independently hydrogen or C₁-C₄ alkyl; and
- R¹⁷ is C₁-C₄ alkyl, and R¹⁸ is C₁-C₄ alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a five or six membered saturated ring optionally including one ring nitrogen (NR¹⁹) where R¹⁹ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or phenyl(C₁-C₃)alkyl.

Other preferred sub-genuses of the present invention are compounds having either Formula Ib or Formula Ic:

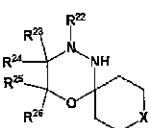
WO 02/02541

PCT/EP01/90637

- 12 -



三



1c

or a tautomer, isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:

- 5 R^{22} is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl, preferably methyl or benzyl;
 R^{23} is hydrogen or C₁-C₄ alkyl, preferably hydrogen or methyl;
 R^{24} is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;
 R^{25} is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or phenyl, preferably hydrogen or phenyl;
 R^{26} is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

10 R^{27} is C₁-C₄ alkyl;
 R^{28} is C₁-C₄ alkyl; and
X is a covalent bond, -CH₂- or -NR¹⁹-, where R¹⁹ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or benzyl.

Examples of compounds of, and useful in, the present invention include:

- 15 9-benzyl-2-methyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane;
 9-benzyl-2-methyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]-undecane;
 (3*S*,4*R*)-9-benzyl-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane;
 (3*R*,4*S*)-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2-diazaspiro[5.5]undecane;
 (4*a**R*⁸,8*a**R*⁸)-4-methyl-2,2-pentamethylene-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-
 20 benzoaxadiazine;
 (4*a**R*⁸,8*a**R*⁸)-2,2,4-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-
 benzoaxadiazine;
 (4*a**R*⁸,8*a**R*⁸)-4-benzyl-2-ethyl-2-methyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-
 benzoaxadiazine; and

- 13 -

2,2-dimethyl-1,2,4a,5-tetrahydro-4*H*,10*H*-1,3,4-oxadiazino[4,5-*b*]isoquinoline; as well as pharmaceutically acceptable salts thereof, including, for example, hydrochloride or dihydrochloride salts.

The term "alkyl" as employed herein by itself or as part of another group 5 refers to both straight and branched chain radicals of up to 12 carbons, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl. For example, C₁-C₄ alkyl is a straight or branched alkyl and thus can 10 include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl and isobutyl.

The term "alkenyl" is used herein to mean a straight or branched chain radical of 2-20 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, including, but not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like. Preferably, the alkenyl chain is 2 to 10 carbon 15 atoms in length, more preferably, 2 to 8 carbon atoms in length most preferably from 2 to 4 carbon atoms in length.

The term "aryl" as employed herein by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, 20 naphthyl or tetrahydronaphthyl.

The term "aralkyl" as employed herein should be interpreted as any aryl attached to the alkyl, which is a chain of 1 to 6 carbon atoms and which in turn can be straight or branched. Preferably, the chain contains 1 to 3 carbon atoms. A preferred aryl group is phenyl, which can be substituted or unsubstituted. 25 Preferable substituents are lower alkyl (*i.e.*, C₁-C₄ alkyl), especially methyl, or a halogen. As particular preferred embodiments can be mentioned benzyl, *p*-methylbenzyl, *p*-chlorobenzyl, 2-phenylethyl and 3-phenylpropyl.

The term "alkanoyl" as employed herein refers to a carbonyl moiety to which is attached any of the above alkyl groups. For example, the term "C₂-C₆ 30 alkanoyl" includes, but is not limited to, ethanoyl, propanoyl, butanoyl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, hexanoyl.

- 14 -

The term "alkenoyl" is used herein to mean a carbonyl moiety to which is attached any of the above alkenyl groups. For example, the term "C₂-C₆ alkenoyl" refers to, but is not limited to, ethenoyl, 1-propenoyl, 2-propenoyl, 2-methyl-1-propenoyl, 1-butenoyl, 2-butenoyl, and the like. Preferably, the alkenyl chain is 2 to 10 carbon atoms in length, and more preferably, 2 to 6 carbon atoms in length.

The term "carbocyclic ring" as employed herein by itself or as part of another group refers to a monocyclic or bicyclic aromatic ring or ring system containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, as defined above, or to any 3- to 9-membered mono- or 7- to 10-membered bicyclic carbon ring system, any ring of which may be saturated or unsaturated. Typical examples include phenyl, naphthyl, and cyclohexyl.

The term "heterocyclic ring" as used herein represents a stable 5- to 7-membered mono- or bicyclic or stable 7- to 12-membered bicyclic heterocyclic ring system any ring of which may be saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. Especially useful are rings containing one oxygen or sulfur, one to three nitrogen atoms, or one oxygen or sulfur combined with one or two nitrogen atoms. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure. Examples of such heterocyclic groups include piperidinyl, piperazinyl, N-benzylpiperidine, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolodinyl, 2-oxazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl, benzimidazolyl, thiadiazoyl, benzopyranyl, benzothiazoyl, benzo[b]thiophenyl, benzo[2,3-c]1,2,5-oxadiazoyl, benzoxazoyl, furyl, tetrahydrafuryl, tetrahydropyranyl, thieryl, benzothienyl,

- 15 -

thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl. Morpholino is the same as morpholinyl.

The term "heteroaryl" as employed herein refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 B electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms and 1, 2 or 3 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3*H*-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4*H*-quinoizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4*oxo**H*-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).

The term "halogen" or "halo" as employed herein by itself or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine, with chlorine being preferred.

The term "substituted" unless otherwise provided for herein, refers to one or more groups independently selected from the group consisting of halo, halo (C_{1-6})alkyl, α (C_{1-6})alkyl, aryl, nitro, C_{1-6} alkoxy, and C_{1-6} alkyl as long as the resulting compound is stable. Preferred optional substituents include: halo, α (C_{1-6})alkyl, aryl, and C_{1-6} alkyl.

The term "cycloalkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to cycloalkyl groups containing 3 to 9 carbon atoms. Typical examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and cyclononyl.

The term "hydroxyalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more hydroxyl moieties.

The term "carboxyalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more carboxylic acid moieties.

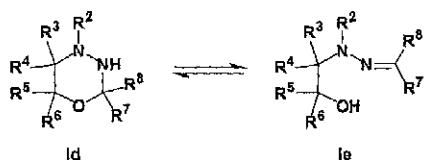
- 16 -

The term "haloalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more chlorine, bromine, fluorine or iodine with fluorine and chlorine being preferred, such as chloromethyl, iodomethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and 2-chloroethyl.

5 The term "haloalkoxy" as used herein refers to any of the above haloalkyl groups bonded to an oxygen atom, such as trifluoromethoxy, trichloromethoxy, and the like.

10 The term "alkoxy" is used herein to mean a straight or branched chain radical of 1 to 20 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, bonded to an oxygen atom, including, but not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, 15 isopropoxy, and the like. Preferably the alkoxy chain is 1 to 10 carbon atoms in length, more preferably 1 to 8 carbon atoms in length.

The compounds of the invention will in general exist in equilibrium with their other tautomeric forms. For example, compounds of Formula *I* may exist in 15 solution as mixtures of ring (*Id*) and chain (*Ie*) tautomers:



wherein R¹-R⁸ are as defined above. It is to be understood that all tautomeric forms of the compounds of Formula *I*, as well as all possible mixtures thereof, are included within the scope of the present invention.

20 There is evidence that it is the hydrazine alcohol form of the disclosed compounds that binds to VAP-1 and inhibits its SSAO activity. Thus, it is to be further understood that such hydrazine alcohol degradation products of the disclosed compounds are to be included within the scope of the compounds of Formula *I* when they are used to inhibit VAP-1 SSAO activity and to treat the 25 various VAP-1 mediated diseases and conditions described herein.

Some of the compounds disclosed herein may contain one or more

- 17 -

asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms. The present invention is also meant to encompass racemic mixtures, resolved forms and mixtures thereof, as well as the individual enantiomers that may be separated according to methods that are well known to those of ordinary skill in the art. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended to include both E and Z geometric isomers.

As used herein, the term "stereoisomers" is a general term for all isomers of individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. It includes enantiomers and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereomers).

The term "asymmetric center" or "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached.

The term "enantiomer" or "enantiomeric" refers to a molecule that is nonsuperimposable on its mirror image and hence optically active wherein the enantiomer rotates the plane of polarized light in one direction and its mirror image rotates the plane of polarized light in the opposite direction.

The term "racemic" refers to a mixture of equal parts of enantiomers and which is optically inactive.

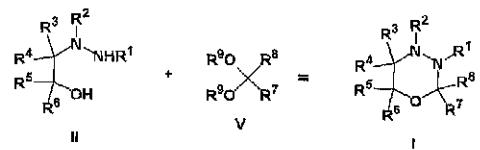
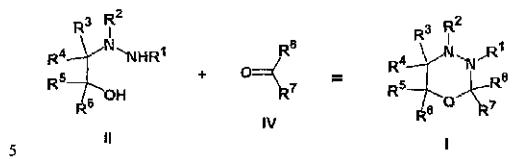
The term "resolution" refers to the separation or concentration or depletion of one of the two enantiomeric forms of a molecule. The phrase "enantiomeric excess" refers to a mixture wherein one enantiomer is present in a greater concentration than its mirror image molecule.

When any variable occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

Another aspect of the present invention is directed to methods for preparing compounds of Formula I. The compounds of the present invention can be prepared by one of the following routes.

- 18 -

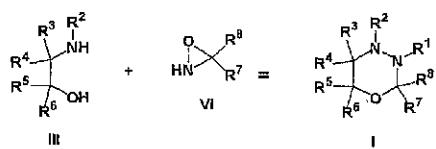
Synthesis of the compounds of Formula **I** (compounds **I**) starts from hydrazino alcohols **II** and uses ketones **IV** or ketone equivalents, e.g. acetals **V** (R^9 is preferably a methyl or ethyl group), as condensing agents.



Condensations are performed at 20-120 °C, with or without acidic or basic catalysts, or adsorbents of water. Illustrative examples of "acidic catalysts" are hydrochloric, *p*-toluenesulfonic, acetic, and tartaric and oxalic acids. An "acidic catalyst" may also include any strongly acid resin ion-exchange resin suitable for non-aqueous catalysis, such as Amberlist® 15. An illustrative example of "a basic catalyst" is triethylamine. The term "water adsorbent" includes dried magnesium sulfate, silica and molecular sieve 4Å.

An alternative procedure for the synthesis of compounds **I** uses amino alcohols **III** and oxaziridines **VI** (Schmitz, E., *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*:1043-1046 (1983)).

- 19 -



Hydrazino alcohols **II** are known from the literature or can be prepared following the literature processes by starting from amino alcohol precursors **III** (Taguchi, T. *et al.*, *J. Org. Chem.* 29:1097-1103 (1964); Takahashi, H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 39:836-842 (1991); Shen, J.K., *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*:2087-2097 (1993); Rosling, A., *et al.*, *Heterocycles* 45:95-106 (1997); Rosling, A., *et al.*, *J. Chem. Res. (S)*:492 (1998); *J. Chem. Res. (M)*:2237-2250 (1998)). In the cases $R^3 \neq R^4$ and $R^5 \neq R^6$, hydrazino alcohols **II** are used as single diastereomers. The synthesis of the enantiomers of compounds **I** starts from enantiomerically pure hydrazino alcohols **II**, which are known from the literature or can be prepared following the literature processes (Trepanier, D.L., *et al.*, *J. Org. Chem.* 29:668-672 (1964)). Condensations occur without racemization. Enantiomerically pure products **I** can also be prepared by standard enantiomer separation techniques from the racemates of **I**.

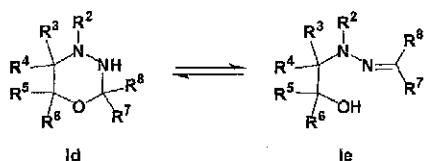
For compounds **I** in which $R^7 \neq R^8$ and $R^3 \neq R^4$ or $R^5 \neq R^6$, geometric isomerism is possible. Diastereomers formed in condensations can be separated, if necessary, by standard organic separation methods.

The compounds of this invention are useful in the form of acid addition salts. The expression "pharmaceutically acceptable acid addition salt" is intended to apply to any non-toxic organic and inorganic acid addition salts of the base compounds of Formula **I**. Illustrative inorganic acids which form suitable salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and phosphoric acids. Illustrative organic acids which form suitable salts include acetic, lactic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, benzoic, phenylacetic, cinnamic and salicylic acids.

WO 02/02541

PCT/EP01/90637

- 20 -



Compounds **I** exist in solution as mixtures of ring (**Id**) and chain (**Ie**) tautomers. The equilibria exhibit a strong dependence on the substituents and the solvents used (Dorman, L.C., *J. Org. Chem.* 29:255-260 (1967); Poteckhin, A.A. and Zaitsev, B.D., *Chem. Heterocyclic Compounds* 7:277-301 (1971); Poteckhin, A.A. and Bogankova, E.A., *Chem. Heterocyclic Compounds* 9:1321-1461 (1973); Valters, R.E., et al., *Adv. Heterocyclic Chem.* 66:1-71 (1996)). On the other hand, crystals of hydrochloride salts of **I** exist individually in ring form, as proved by solid-state NMR measurements.

10 The present invention provides a method of treating VAP-1 mediated conditions by selectively inhibiting VAP-1 SSAO activity, which method comprises administering to an animal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound selected from the class of compounds depicted by Formula I, wherein one or more compounds of Formula I is administered in association 15 with one or more non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants and if desired other active ingredients.

The compounds of the present invention can be used to treat inflammatory conditions and diseases including but not limited to connective tissue inflammatory conditions and diseases such as ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, 20 psoriatic arthritis, osteoarthritis or degenerative joint disease, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, Behcet's syndrome, relapsing polychondritis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, systemic sclerosis, eosinophilic fasciitis, polymyositis and dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, 25 temporal arteritis, polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, mixed connective tissue disease, and juvenile rheumatoid arthritis; gastrointestinal inflammatory conditions and diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis,

- 21 -

irritable bowel syndrome (spastic colon), fibrotic conditions of the liver, inflammation of the oral mucosa (stomatitis), and recurrent aphthous stomatitis; central nervous system inflammatory conditions and diseases such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury associated with 5 ischemic stroke; pulmonary inflammatory conditions and diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and adult respiratory distress syndrome; and skin inflammatory conditions and diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus, and pityriasis rubra pilaris.

Moreover, the compounds of the invention can be used to treat diseases 10 related to carbohydrate metabolism and complications thereof, such as diabetes and complications of diabetes including, but not limited to microvascular and macrovascular disease such as atherosclerosis, vascular retinopathies, retinopathy, nephropathy and nephrotic syndrome, neuropathies such as polyneuropathy, mononeuropathies, and autonomic neuropathy, and foot ulcers and joint problems, 15 as well as increased risk of infection; diseases related to or caused by aberrations in adipocyte differentiation or function such as atherosclerosis and obesity; and vascular diseases such as atherosomatous and nonatheromatous arteriosclerosis, ischemic heart disease including myocardial infarction, peripheral arterial occlusion, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), and Raynaud's disease and 20 phenomenon.

In particular, the present compounds can be used to treat atherosclerosis. 25 It is known that VAP-1 is expressed on adipocytes, smooth muscle cells, endothelial cells and is related to inflammation. Atherosclerotic plaque consists of accumulated intracellular and extracellular lipids, smooth muscle cells, connective tissue, and glycosaminoglycans. The earliest detectable lesion of atherosclerosis is the fatty streak (consisting of lipid-laden foam cells, which are macrophages that have migrated as monocytes from the circulation into the subendothelial layer of the intima), which later evolves into the fibrous plaque (consisting of intimal smooth muscle cells surrounded by connective tissue and intracellular and 30 extracellular lipids).

- 22 -

The term "treat inflammation" is intended to include the administration of compounds of the present invention to a subject for purposes, which can include prophylaxis, amelioration, prevention or cure of an inflammatory condition or disease. Such treatment need not necessarily completely ameliorate the inflammatory condition or disease. Further, such treatment can be used in conjunction with other traditional treatments for reducing the inflammatory condition known to those of skill in the art.

The compounds of the present invention may be administered in an effective amount within the dosage range of about 0.1 μ g/kg to about 300 mg/kg, 10 preferably between 1.0 μ g/kg to 10 mg/kg body weight. Compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered to any animal that can experience the beneficial effects of the 15 compounds of the invention. Foremost among such animals are humans, although the invention is not intended to be so limited.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration can be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, 20 intraperitoneal, or intradermal injections, or by transdermal, buccal, or ocular routes. Alternatively, or concurrently, administration can be by the oral route. Particularly preferred is oral administration. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

25 In addition to the pharmacologically active compounds, the pharmaceutical preparations of the compounds can contain suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into preparations that can be used pharmaceutically. The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner 30 that is, itself, known, for example, by means of conventional mixing, granulating,

- 23 -

dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, optionally grinding the resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to 5 obtain tablets or dragee cores.

Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example, lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example, tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders, such as starch paste, using, for example, maize 10 starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents can be added, such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. 15 Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for example silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings, that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions can be used, which may optionally contain gum arabic, talc, 20 polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments can be added to the tablets or dragee coatings, for 25 example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Other pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the 30 active compounds in the form of granules that may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium

- 24 -

stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids such as fatty oils or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

- Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example water-soluble salts and alkaline solutions. Especially preferred alkaline salts are ammonium salts prepared, for example, with Tris, choline hydroxide, bis-Tris propane, N-methylglucamine, or arginine. In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions can be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions can contain substances that increase the viscosity of the suspension, for example sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered and obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

Example 1

9-Benzyl-2-methyl-5-oxo-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane dihydrochloride

The title compound was synthesized using each of the following three synthetic methods.

Method 1a: To a solution of 2-(*N'*-methylhydrazino)ethanol (0.30 g, 3.3 mmol) in dry toluene (10 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.63 g, 3.3 mmol) was added and the reaction mixture was left to stand at room temperature for 24 hours. The toluene solution was decanted from the separated droplets of water and evaporated to dryness. Evaporation was repeated after the addition of dry

- 25 -

toluene (10 ml). The pale-yellow oily product was dissolved in ethanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from ethanol/diethyl ether. ^{13}C -NMR (500 MHz, solid state): δ 5 26.61, (broad), 33.81, 44.1, 52.2, 57.93, 83.44 (C-2), 128.42, 130.0, 133.04.

Method 1b: To a solution of 2-(N' -methylhydrazino)ethanol (0.30 g, 3.3 mmol) in dry toluene (10 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.63 g, 3.3 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 5 hours and then evaporated to dryness. Evaporation was repeated after the addition of dry toluene (10 ml). The pale-yellow oily product was dissolved in ethanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from ethanol/diethyl ether. ^{13}C -NMR: see Method 1a.

Method 1c: To a solution of 2-(N' -methylhydrazino)ethanol (0.30 g, 3.3 mmol) in dry toluene (10 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.63 g, 3.3 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 5 hours in a Dean-Stark apparatus and then evaporated to dryness. The oily residue was dissolved in ethanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from ethanol/diethyl ether. ^{13}C -NMR: see Method 1a.

Example 2

9-Benzyl-2-methyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane dihydrochloride

25 The title compound was synthesized using each of the following two synthetic methods.

Method 2a: To a solution of 2-(N' -methylhydrazino)-1-phenylethanol (0.50 g, 3 mmol) in dry toluene (25 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.57 g, 3 mmol) and a catalytic amount (1 drop) of glacial acetic acid were added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 24 hours and then evaporated to dryness. Evaporation was repeated after the addition of dry toluene (10 ml). The

- 26 -

pale-yellow oily product was dissolved in ethanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from ethanol/diethyl ether. ^{13}C -NMR (500 MHz, solid state): δ 26.61, (broad), 33.81, 5 44.1, 52.2, 57.93, 83.44 (C-2), 128.42, 130.0, 133.04.

Method 2b: To a solution of 2-(N^2 -methylhydrazino)-1-phenylethanol (0.50 g, 3 mmol) in dry toluene (25 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.57 g, 3 mmol) and a catalytic amount (1 drop) of triethylamine were added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 24 hours and then evaporated to dryness. Evaporation was repeated after the addition of dry toluene (10 ml). The pale-yellow oily product was dissolved in ethanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from ethanol/diethyl ether. ^{13}C -NMR: see Method 2a.

15

Example 3

(3S,4R)-9-Benzyl-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane dihydrochloride

The title compound was synthesized using each of the following two 20 synthetic methods.

Method 3a: To a solution of (1*R*,2*S*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 mmol) in dry benzene (30 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.31 g, 1.6 mmol) was added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 6 hours, and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol 25 containing 22% hydrogen chloride after a few minutes the solution was evaporated to dryness, and the residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR (500 MHz, solid state): δ 4.97, 28.42, 41.01, 46.9, 49.5, 59.57, 71.69, 83.87 (C-2), 129.67.

Method 3b: To a solution of (1*R*,2*S*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 30 mmol) in dry benzene (30 ml), 1-benzylpiperidin-4-one (0.31 g, 1.6 mmol) was

- 27 -

added, followed by a few drops of ethanol containing 22% hydrogen chloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours, and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR: see Method 3a.

Example 4
(3R,4S)-2,3-Dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2-diazaspiro[5.5]undecane hydrochloride

10 The title compound was synthesized using each of the following four synthetic methods.

Method 4a: To a solution of (1*S*,2*R*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 mmol) in dry benzene (40 ml), cyclohexanone (0.83 g, 8.5 mmol) was added. The 15 reaction mixture was left to stand at room temperature for 6 hours, and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR (500 MHz, solid state): δ 4.28, 24.0 (broad), 38.25, 45.05, 58.98, 70.53, 20 87.5 (C-2), 129.67.

Method 4b: To a solution of (1*S*,2*R*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 mmol) in dry benzene (40 ml) cyclohexanone (0.83 g, 8.5 mmol) and a catalytic amount (some crystals) of *p*-toluenesulfonic acid were added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 6 hours, and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR: see Method 4a

Method 4c: To a solution of (1*S*,2*R*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 mmol) in dry benzene (40 ml), cyclohexanone (0.83 g, 8.5 mmol) and Amberlist[®] 25 30

- 28 -

15 ion-exchange resin (0.1 g) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours, the ion-exchange resin was then filtered off and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was 5 evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR: see Method 4a.

Method 4d: To a solution of (1*S*,2*R*)-*N*-aminoephedrine (0.30 g, 1.7 mmol) in dry methylene chloride (25 ml), cyclohexanone (0.83 g, 8.5 mmol) and anhydrous magnesium sulfate (5 g) were added. The reaction mixture was stirred 10 at room temperature for 10 hours, the magnesium sulfate was then filtered off and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR: see Method 4a.

15

Example 5
(4aR,8aS*)-4-Methyl-2,2-pentamethylene-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2H-1,3,4-benzoxadiazine hydrochloride*

The title compound was synthesized using each of the following three 20 synthetic methods.

Method 5a: To a solution of 1-oxa-2-azaspiro[2.5]octane (0.60 g, 5.3 mmol) in diethyl ether (20 ml), a solution of *cis*-2-(methylamino)cyclohexanol (0.68 g, 5.3 mmol) in diethyl ether (5 ml) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then evaporated to dryness. The 25 residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ^{13}C -NMR (500 MHz, solid state): δ 24.01 (broad), 42.6, 60.1, 65.9, 86.86 (C-2).

Method 5b: To a solution of *cis*-2-(*N'*-methylhydrazino)cyclohexanol 30 (0.43 g, 3 mmol) in dry benzene (40 ml), cyclohexanone (1.47 g, 15 mmol) and molecular sieve 4 \AA (8 g) were added. The reaction mixture was stirred at room

- 29 -

temperature for 10 hours, the molecular sieve was then filtered off and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ¹³C-NMR: see Method 5a.

Method 5c: To a solution of *cis*-2-(*N*¹-methylhydrazino)cyclohexanol (0.43 g, 3 mmol) in dry toluene (40 ml), cyclohexanone (1.47 g, 15 mmol) and silica gel (0.035-0.07 mm, 2 g) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 hours, the silica gel was then filtered off and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride, after a few minutes the solution was evaporated to dryness and the semisolid residue was crystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ¹³C-NMR: see Method 5a.

15 **Example 6**
(4aR^a,8aR^b)-2,2,4-Trimethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2H-1,3,4-
benzoxadiazine hydrochloride

The title compound was synthesized using each of the following two synthetic methods.

20 Method 6a: A solution of *trans*-2-(*N*¹-methylhydrazino)cyclohexanol (0.35 g, 2.4 mmol) in dry acetone (40 ml) was left to stand at room temperature for 6 hours. The solution was then evaporated to dryness and 5 ml ethanol containing 22% hydrogen chloride was added. After a few minutes, the solution was evaporated to dryness and the residue was recrystallized from an ethanol/diethyl ether mixture. ¹³C-NMR (500 MHz, solid state): δ 21.2, 25.2, 27.6, 31.5, 42.3, 68.5, 74.3, 88.46 (C-2).

25 Method 6b: A solution of a mixture of *trans*-2-(*N*¹-methylhydrazino)cyclohexanol (0.35 g, 2.4 mmol) in dry acetone (40 ml) and a catalytic amount of ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 drop) was left to stand at room temperature for 72 hours. The solution was then evaporated to

- 30 -

dryness and the residue was recrystallized from a methanol/diethyl ether mixture.
¹³C-NMR: see Method 6a.

Example 7
5 *(4aR⁸,8aR⁸)-4-Benzyl-2-ethyl-2methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2H-
1,3,4-benzoxadiazine hydrochloride*

Method 7a: To a solution of *trans*-2-(*N*^t-benzylhydrazino)cyclohexanol (0.66 g, 3 mmol) in 2-butanone (25 ml), a catalytic amount of oxalic acid was added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 24 hours 10 and then evaporated to dryness. The pale-yellow oily product was dissolved in methanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether. ¹³C-NMR (500 MHz, solid state): δ 7.98, 16.9, 23.4, 26.2, 30.1, 59.9, 67.2, 90.49 (C-2), 128.1, 15 139.3.

Example 8
20 *2,2-Dimethyl-1,2,4a,5-tetrahydro-4H,10H-1,3,4-oxadiazino[4,5-
b]isoquinoline hydrochloride*

The title compound was synthesized using each of the following three 20 synthetic methods.

Method 8a: To a solution of 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3-methanol (0.53 g, 3 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (25 ml), a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid was added. The reaction mixture was left to stand at 25 room temperature for 24 hours and then evaporated to dryness. The pale-yellow oily product was dissolved in methanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether. ¹³C-NMR (500 MHz, solid state): δ 15.1, 20.7, 27.8, 30 56.14, 63.0, 89.90 (C-2), 127.4, 130.1.

- 31 -

Method 8b: To a solution of 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3-methanol (0.53 g, 3 mmol) in dry acetone (25 ml), a catalytic amount of L-tartaric acid (a few crystals) was added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 24 hours and then evaporated to dryness. The pale-yellow oily product was dissolved in methanol (2 ml) and was converted to the crystalline dihydrochloride salt by using ethanol containing 22% hydrogen chloride (1 ml) and diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether. ¹³C-NMR: see Method 8a.

Method 8c: 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 3-methanol hydrochloride (0.64 g, 3 mmol) was suspended in dry acetone (40 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 hours and then evaporated to dryness. The semisolid residue crystallized on treatment with methanol/diethyl ether. The crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether. ¹³C-NMR: see Method 8a.

Example 9

trans 2-[1-methyl-2-(4-pyridylmethylene)hydrazino]-1-cyclohexanol

To a solution of *trans* 2-(1-methylhydrazino)-1-cyclohexanol (0.43 g, 3 mmol) in dry methanol (15 ml) 4-pyridinecarboxaldehyde (0.33 g, 3 mmol) was added. The reaction mixture was left to stand at room temperature for 2 hours then evaporated *in vacuo*. The oily residue was crystallized on treatment with a mixture of *n*-hexane and diethyl ether. The separated crystals were filtered off and recrystallized from a mixture of diisopropyl ether and ethyl acetate. The physical data are given in Table 3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.45 (4H, om, (CH₂)₄), 1.77 (2H, m, (CH₂)₄), 1.86 (1H, m (CH₂)₄), 2.14 (1H, m (CH₂)₄), 2.99 (3H, s, NCH₃), 3.10 (2H, m, NCH), 3.96 (1H, m, OCH), 7.06 (1H, s, N=CH), 7.36 (m, 2H, C₆H₃N), 8.47 (m, 2H, C₆H₃N).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 25.4, 29.2, 33.9, 36.8, 71.6, 73.7, 119.9 (N=C), 127.2, 150.2.

Table 1. Physical data of the synthesized racemic compounds

Compound	Structure	UV (λ _{max})	IR (cm ⁻¹)	MS (m/z)
1		184-188 45 (1a) 38 (1b) 40 (1c)	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O 334.29	262 53.90 7.54 12.57 53.84 7.25 12.83
2		186-190 49 (2a) 54 (2b)	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O 410.39	338 61.46 7.12 10.24 61.56 7.33 10.58
5		170-174 37 (5a) 43 (5b) 39 (5c)	C ₂₁ H ₂₉ CN ₃ O (260.81)	225 59.87 9.66 10.74 59.63 9.41 10.58

Table 2. Physical data of the synthesized enantiomeric compounds

Table 3

卷之三

-35-

Example 10

In Vitro Inhibition of VAP-1 SSAO Activity

VAP-1 SSAO activity was measured using the coupled colourimetric method essentially as described for monoamine oxidase and related enzymes (Holt, 5 A., et al., *Anal. Biochem.* 244:384-392 (1997)). Recombinant human VAP-1 SSAO expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells was used as a source of VAP-1 SSAO for activity measurements. Native CHO cells have negligible SSAO activity. These cells and their culture have previously been described (Smith, D.J., et al., *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)). A cell lysate was prepared by suspending 10 approximately 3.6×10^8 cells in 25ml lysis buffer (150mM NaCl, 10 mM Tris-Base pH 7.2, 1.5 mM MgCl₂, 1% NP40, 1% Aprotinin, and 1mM PMSF) and incubating at 4°C overnight on a rotating table. The lysate was clarified by centrifugation at 21200 g for 30 min at 4°C and the supernatant used directly in the assay. The VAP-1 SSAO assay was performed in 96 well microtitre plates as 15 follows. To each well was added a predetermined amount of inhibitor if required. The amount of inhibitor varied in each assay but was generally at a final concentration of between 10 nM and 2.5 mM. Controls lacked inhibitor. The inhibitor was in a total volume of 20 :1 in water. The following reagents were then added. 0.2M potassium phosphate buffer pH 7.6 to a total reaction volume of 20 200μl, 45 μl of freshly made chromogenic solution containing 1mM 2,4-dichlorophenol, 500 μM 4-aminoantipyrine and 4 :g/ml horseradish peroxidase and an amount of CHO cell lysate containing VAP-1 SSAO that caused a change of 0.6 A₄₉₀ per h. This was within the linear response range of the assay. The plates were incubated for 30 min at 37°C and the background absorbance 25 measured at 490 nm using a Wallac Victor II multilabel counter. To initiate the enzyme reaction 20 μl 10mM benzylamine (final concentration = 1mM) was added and the plate incubated for 1 h at 37°C. The increase in absorbance, reflecting VAP-1 SSAO activity, was measured at 490nm. Inhibition was presented as percent inhibition compared to control after correcting for background 30 absorbance.

Example 11**Comparison of VAP-1 SSAO activity versus total human MAO activity**

Human MAO was prepared from human liver by homogenising liver samples 1:25 (w/v) in ice-cold potassium phosphate buffer (0.2 M, pH 7.6) with a hand held Ten Broeck homogeniser. After centrifugation at 1000 g and 4°C for 15 min the supernatant was carefully withdrawn and used as the source of MAO. Total MAO activity was measured in a similar way as for VAP-1 SSAO except that 2,4-dichlorophenol was replaced by 1mM vanillic acid. To each well was added a predetermined amount of inhibitor if required. The amount of inhibitor varied in each assay but was generally at a final concentration of between 10 nM and 2.5 mM. Controls lacked inhibitor. The inhibitor was in a total volume of 20 µl in water. The following reagents were then added. 0.2 M potassium phosphate buffer pH 7.6 for a total reaction volume of 300 µl, 50 µl of freshly made chromogenic solution (as above) and 50 µl of MAO preparation. The plates were incubated for 30 min at 37°C and the background absorbance measured at 490 nm using a Wallac Victor II multilabel counter. To initiate the enzyme reaction 20 µl of 5 mM tyramine (final concentration 0.5 mM) was added and the plate incubated for 1 h at 37°C. The increase in absorbance, reflecting MAO activity, was measured at 490nm. Inhibition was presented as percent inhibition compared to control after correcting for background absorbance. Clorgyline and pargyline (inhibitors of MAO-A and -B respectively) at 0.5 µM were added to some wells as positive controls for MAO inhibition.

The ability of compounds of Examples 1 to 8 to inhibit VAP-1 SSAO activity with specificity for VAP-1 SSAO over human MAO is shown in Table 3. The results indicate that the compounds of the invention (or their hydrazino alcohol degradation products) are specific inhibitors of human VAP-1 SSAO activity, and are more potent inhibitors of VAP-1 SSAO than previously known inhibitors of VAP-1 SSAO such as semicarbazide. The compounds of the present invention are therefore expected to have therapeutic utility in the treatment of

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-37-

diseases and conditions in which the SSAO activity of the human adhesion molecule VAP-1 plays a role.

Table 3

5

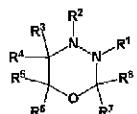
	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)
1	0.29	124	428
2	0.11	69	627
3	0.08	118	1475
4	0.10	140	1400
5	0.70	211	301
6	0.60	163	272
7	3.80	207	54
8	170.00	275	2

Having now fully described this invention, it will be understood to those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and 10 equivalent range of conditions, formulations, and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof. All patents and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

-38-

What Is Claimed Is:

1. Use of an oxadiazine compound of Formula I:



5 I

or a tautomer, isomer, hydrazino alcohol degradation product, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:

- 10 R¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;
 R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, aralkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₃-C₆ alkenoyl, or C₇-C₁₁ aroyl which is optionally substituted;
 R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl;
- 15 or any two of said substituents R³, R⁴, R⁵, and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring;
 or R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring; and
- 20 R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl; R⁸ is C₁-C₄ alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or aralkyl;
 or R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for
 25 inhibiting copper-containing amine oxidase.

2. The use of a compound as defined in claim 1 for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of an inflammatory disease or 5 condition, a disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, or a vascular disease.

3. The use of claim 1 or 2, wherein R² is benzyl substituted with alkyl, 10 nitro, methoxy, or halogen.

4. The use of claim 3, wherein R² is benzyl substituted at the *para* position with methyl, nitro, methoxy, or chlorine.

15 5. The use of claim 1 or 2, wherein two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-7 membered carbocyclic or heterocyclic ring.

6. The use of claim 5, wherein R⁴ and R⁶ are taken together with the 20 carbon atoms to which they are attached to form a 5-7 membered carbocyclic or heterocyclic ring, and R³ and R⁵ are each hydrogen.

7. The use of claim 6, wherein said 5-7 membered ring is selected 25 from the group consisting of cyclopentane, cyclohexane, 4-methyl-cyclohexane, and cycloheptane.

8. The use of claim 1 or 2, wherein R² and R³ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted heterocyclic ring.

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-40-

9. The use of claim 8, wherein the substituents R^2 and R^3 are taken together to form a 5 to 6 membered, saturated, nitrogen-containing heterocyclic ring which is optionally substituted with alkyl.

5 10. The use of claim 8, wherein R^2 and R^3 are taken together to form an optionally substituted heterocyclic ring selected from the group consisting of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 2,3-dihydroindole, piperidine, and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline.

10 11. The use of claim 1 or 2, wherein R^7 and R^8 are taken together to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring.

12. The use of claim 11, wherein said carbocyclic or heterocyclic ring is substituted with alkyl, aralkyl, or substituted aralkyl.

15 13. The use of claim 12, wherein said carbocyclic or heterocyclic ring is N-benzylpiperidine.

14. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition 20 is a connective tissue inflammatory disease or condition.

15. The use of claim 14, wherein said connective tissue inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, osteoarthritis or degenerative 25 joint disease, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, Behçet's syndrome, relapsing polychondritis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, systemic sclerosis, eosinophilic fasciitis, polymyositis and dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, temporal arteritis, polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, mixed connective tissue disease, 30 and juvenile rheumatoid arthritis.

-41-

16. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
is a gastrointestinal inflammatory disease or condition.

5 17. The use of claim 16, wherein said gastrointestinal inflammatory
disease or condition is selected from the group consisting of Crohn's disease,
ulcerative colitis, irritable bowel syndrome (spastic colon), fibrotic conditions of
the liver, inflammation of the oral mucosa (stomatitis), and recurrent aphthous
stomatitis.

10 18. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
is a central nervous system inflammatory disease or condition.

15 19. The use of claim 18, wherein said central nervous system
inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of multiple
sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury associated with
ischemic stroke.

20 20. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
is a pulmonary inflammatory disease or condition.

21. The use of claim 20, wherein said pulmonary inflammatory disease
or condition is selected from the group consisting of asthma, chronic obstructive
pulmonary disease, and adult respiratory distress syndrome.

25 22. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
is a skin inflammatory disease or condition.

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-42-

23. The use of claim 22, wherein said skin inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of contact dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus, and pityriasis rubra pilaris.

5 24. The use of claim 2, wherein said disease related to carbohydrate metabolism is selected from the group consisting of diabetes, atherosclerosis, vascular retinopathies, retinopathy, nephropathy, nephrotic syndrome, polyneuropathy, mononeuropathies, autonomic neuropathy, foot ulcers, joint problems, and increased risk of infection.

10 25. The use of claim 2, wherein said disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function is selected from the group consisting of atherosclerosis and obesity.

15 26. The use of claim 2, wherein said vascular disease is selected from the group consisting of atheromatous atherosclerosis, nonatheromatous atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral arterial occlusion, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), and Raynaud's disease and phenomenon.

20 27. The use of claim 1 or 2, wherein said compound of Formula I is selected from the group consisting of:
9-benzyl-2-methyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane,
9-benzyl-2-methyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]-undecane,
(3*S*,4*R*)-9-benzyl-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane,
25 (3*R*,4*S*)-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2-diazaspiro[5.5]undecane,
(4*aR*⁸,8*aS*⁸)-4-methyl-2,2-pentamethylene-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-benzoxadiazine,
(4*aR*⁸,8*aR*⁸)-2,2,4-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-benzoxadiazine,

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-43-

(4aR*,8aR*)-4-benzyl-2-ethyl-2methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2H-1,3,4-benzoxadiazine,
2,2-dimethyl-1,2,4a,5-tetrahydro-4H,10H-1,3,4-oxadiazino[4,5-b]isoquinoline,
and
5 2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2-diazaspiro[5.5]undecane; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The use of claim 1 or 2, wherein said compound of Formula I is
(3S,4R)-9-benzyl-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane,
10 (3R,4S)-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2-diazaspiro[5.5]undecane, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof.

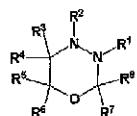
29. A method of inhibiting a copper-containing amine oxidase,
comprising contacting said amine oxidase with an inhibitory effective amount of a
15 1,3,4-oxadiazine compound of Formula I as defined in any of the claims 1 to 28.

30. The method of claim 29, wherein said contacting occurs *in vitro*.

31. The method of claim 29, wherein said contacting occurs *in vivo*.
20
32. A method of treating an inflammatory disease or condition, a
disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in
adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, or a vascular
disease, comprising administering to an animal in need or such treatment or
25 prevention an effective amount of an oxadiazine compound of Formula I as
defined in any one of the claims 1 to 28.

-44-

33. A compound of Formula I:



I

- 5 or a tautomer, isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:
- R¹ is hydrogen, or (C₁-C₄)alkyl;
- R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₅-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₂-C₆ alkenoyl, or benzoyl, any of which may be optionally substituted
- 10 with C₁-C₄ alkyl, nitro, methoxy or halogen;
- R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, or C₁-C₄ alkyl or C₆-C₁₀ aryl, either of which is optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- or two of said substituents R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together with the
- 15 carbon atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- or R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₆ alkyl or halogen; and
- 20 R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, substituted C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;
- R⁸ is C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, substituted C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;
- or R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atoms to which they are
- 25 attached to form a 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₆ alkyl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-45-

provided that R³ and R⁴ are not hydrogen or C₁-C₄ alkyl when R⁷ and/or R⁸ are C₁-C₄ alkyl or optionally substituted phenyl, or when R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form an unsubstituted C₅-C₇ cycloalkyl group.

5

34. The compound of claim 33, wherein R² is benzyl substituted with alkyl, nitro, methoxy, or halogen.

35. The compound of claim 34, wherein R² is benzyl substituted at the 10 *para* position with methyl, nitro, methoxy, or chlorine.

36. The compound of claim 33, wherein two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-7 membered carbocyclic or heterocyclic ring.

15

37. The compound of claim 36, wherein R⁴ and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-7 membered carbocyclic or heterocyclic ring, and R³ and R⁵ are each hydrogen.

20

38. The compound of claim 37, wherein said 5-7 membered ring is selected from the group consisting of cyclopentane, cyclohexane, 4-methyl-cyclohexane, and cycloheptane.

25

39. The compound of claim 33, wherein R² and R³ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form an optionally substituted heterocyclic ring.

25

40. The compound of claim 39, wherein the substituents R⁷ and R⁸ are taken together to form a 5 to 6 membered, saturated, nitrogen-containing 30 heterocyclic ring which is optionally substituted with alkyl.

-46-

41. The compound of claim 39, wherein R² and R³ are taken together to form an optionally substituted heterocyclic ring selected from the group consisting of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 2,3-dihydroindole, piperidine, and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline.

42. The compound of claim 33, wherein R⁷ and R⁸ are taken together to form an optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring.

10 43. The compound of claim 42, wherein said carbocyclic or heterocyclic ring is substituted with alkyl, aralkyl, or substituted aralkyl.

44. The compound of claim 43, wherein said carbocyclic or heterocyclic ring is N-benzylpiperidine.

15 45. A compound of claim 33, which is selected from the group consisting of:

9-benzyl-2-methyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane,

9-benzyl-2-methyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]-undecane, (3*S*,4*R*)-9-

20 benzyl-2,3-dimethyl-4-phenyl-5-oxa-1,2,9-triazaspiro[5.5]undecane,

(4*aR*⁸,8*aR*⁸)-4-methyl-2,2-pentamethylene-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-benzoxadiazine,

(4*aR*⁸,8*aR*⁸)-2,2,4-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-benzoxadiazine,

25 (4*aR*⁸,8*aR*⁸)-4-benzyl-2-ethyl-2methyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-2*H*-1,3,4-benzoxadiazine, and

2,2-dimethyl-1,2,4*a*,5-tetrahydro-4*H*,10*H*-1,3,4-oxadiazino[4,5-*b*]isoquinoline; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/02541

PCT/EP01/00637

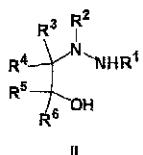
-47-

46. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 33-45 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

47. A compound of any one of the claims 33-45 for therapeutic use.

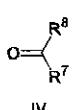
5

48. A process for preparing a 1,3,4-oxadiazine compound of claim 33, comprising:
reacting a hydrazino alcohol of Formula II:



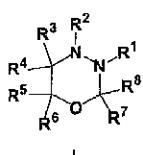
II

10 with a ketone of Formula IV:



IV

15 to form a 1,3,4-oxadiazine of Formula I:



I

or a tautomer, isomer, solvate, hydrate, or pharmaceutically acceptable salt

15 thereof, wherein:

R¹ is hydrogen, or (C₁-C₄)alkyl;

WO 02/02541

PCT/EP01/00637

-48-

R^2 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl, C_2 - C_6 alkanoyl, C_2 - C_6 alkenoyl, or benzoyl, any of which may be optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl, nitro, methoxy or halogen;

5 R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 , which can be the same or different, are hydrogen, or C_1 - C_4 alkyl or C_6 - C_{10} aryl, either of which is optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl or halogen;

10 or two of said substituents R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl or halogen;

15 or R^7 and R^8 are taken together with the atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl or halogen; and

19 R^7 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, substituted C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl, or C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl;

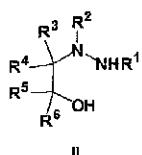
15 R^8 is C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, substituted C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl, or C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl;

or R^7 and R^8 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl, or C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl.

20

49. A process for preparing a 1,3,4-oxadiazine compound of claim 33, comprising:

reacting a hydrazino alcohol of formula II:

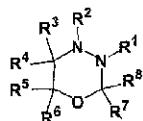


-49-

with an acetal of Formula V:



to form a 1,3,4-oxadiazone of Formula I:



5

or a tautomer, isomer, solvate, hydrate, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- R¹ is hydrogen, or (C₁-C₄)alkyl;
- R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkaryl, C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₂-C₆ alkenoyl, or benzoyl, any of which may be optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, nitro, methoxy or halogen;
- 10 R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, or C₁-C₄ alkyl or C₆-C₁₀ aryl, either of which is optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- 15 or two of said substituents R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together with the carbom atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- 20 or R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₆ alkyl or halogen; and
- R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, substituted C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

-50-

R⁸ is C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, substituted C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;

or R⁷ and R⁸ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl.

50. The process of claim 48 or claim 49, wherein said reacting is done in the presence of an acid or base catalyst.

10 51. The process of claim 48 or claim 49, wherein said reacting is done in the presence of an adsorbent of water.

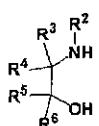
52. The process of claim 50, wherein said acidic catalyst is hydrochloric, *p*-toluenesulfonic, acetic, tartaric or oxalic acid.

15 53. The process of claim 50, wherein said acidic catalyst is an acid ion-exchange resin suitable for non-aqueous catalysis.

54. The process of claim 50, wherein said basic catalyst is 20 triethylamine.

55. A process for preparing a 1,3,4-oxadiazine compound of claim 33, comprising:

reacting an amino alcohol of Formula III:



III

25

WO 02/02541

PCT/FI01/00637

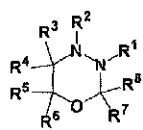
-51-

with an oxaziridine of Formula VI:



VI

to form a 1,3,4-oxadiazine of Formula I:



I

- 5 or a tautomer, isomer, solvate, hydrate, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- R¹ is hydrogen, or (C₁-C₄)alkyl;
- R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, C₂-C₆ alkencoyl, or benzoyl, any of which may be optionally substituted
- 10 with C₁-C₄ alkyl, nitro, methoxy or halogen;
- R³, R⁴, R⁵, and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, or C₁-C₄ alkyl or C₆-C₁₀ aryl, either of which is optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- 15 or two of said substituents R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or halogen;
- or R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form a 5 to 12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C₁-C₆ alkyl or halogen; and
- 20 R⁷ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, substituted C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl, or C₆-C₁₀ ar(C₁-C₄)alkyl;

WO 02/02541

PCT/EP01/00637

-52-

R^8 is C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, substituted C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl, or C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl;
or R^7 and R^8 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-12 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl, or C_6 - C_{10} ar(C_1 - C_4)alkyl.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(23) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02541 A3

(21) International Patent Classification: C07D 273/04. (24) Agent: KOLSTER OY AB; Iso Roobertukatu 23, P.O. Box 148, FIN-00121 Helsinki (FI).

(22) International Application Number: PCT/FI01/00637

(23) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/216,541 5 July 2000 (05.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except U.S.): BIOTIE
THERAPIES CORP. [FI/FT]. Tykkitekutu 6, FIN-20520
Turku (FI).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, David,
John [GB/1]; Vallimäenkatu 6, FIN-2100 Naantali (FI);
JAI KANEN, Markku [FI/FT]; Rauvalantie, FIN-20760
Pispuranniemi (FI); FÜLÖP, Ferenc [HU/HU]; Petőfi S-
sgt. 7, H-6722 Szeged (HU); LÁZÁR, László [HU/HU];
Alkonyi u. 4/A, H-6725 Szeged (HU); SZAKONYI,
Zsolt [HU/HU]; Ortutay u. 6/A, H-6723 Szeged (HU);
BERNATH, Gábor [HU/HU]; Merey u. 8, H-6722
Szeged (HU).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EL, ES, FI, GB, GD, GE, GL,
GM, HR, HU, ID, IR, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NG, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TW, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(82) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, CG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(83) Published:
— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(88) Date of publication of the international search report:
18 April 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/02541 A3

(54) Title: INHIBITORS OF COPPER-CONTAINING AMINE OXIDASES

(57) Abstract: The present invention is directed to 1,3,4-oxadiazine compounds that function as inhibitors of copper-containing amine oxidases commonly known as semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1). These SSAO inhibitors have therapeutic utility as drugs to treat conditions and diseases including, but not limited to, a number of inflammatory conditions and diseases (in particular chronic inflammatory conditions such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses), diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function, and vascular diseases. The compounds have the general formula (I) or a tautomer, isomer, hydrazino alcohol degradation product, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are as defined herein.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FI 01/00673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 1	C07D273/04	C07D498/10	C07D498/04	A61K31/5395	A61P43/00
	A61P29/00	A61P1/04	A61P17/00		

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are excluded in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Relevant to claim No.
X DATABASE STN INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] GRIFANTINI M ET AL : "Derivatives of N-amino-1-ephedrine and N-amino-d-pseudoephedrine having antidepressive activity." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1968:426895 XP0029902241 Document no 69:26896 abstract & FARMACO ,ED. SCI., vol. 23, no. 3, 1968, pages 197-203, -/-	1-55

Further documents are listed in the continuation of box C.

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
- *B* earlier document published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority, claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event
- *P* document published prior to the international filing date but after the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search:

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which may be of interest to the people of the art concerning the invention

X 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 or is otherwise used to teach a person skilled in the art

A document member of the same patent family

D date of mailing of the international search report

20.02.2002

11 January 2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5018 Patentanlage 2
D-8030 Munich, FRG
Tel. (+49 89) 340-2060, Telex. 31 651 epat a.
Fax: (+49 89) 340-3011

Authorized officer

Gerd Strandell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FI 01/00637

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	DATABASE STM INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] TAKAHASHI H ET AL : "Synthesis of N-alkylaminophenidines and their effect on bronchial musculature." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1982:142348 XP002902242 Document no. 96:142348 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 101, no. 12, 1981, pages 1154-1156, 1-55
X	TREPANIER D L ET AL: "Synthesis and pharmacological evaluation of some tetrahydroooxadiazinones and some dihydroaminooxadiazines." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 2, 1968, pages 357-360, XP002902243 the whole document 1-55
X	US 3 377 345 A (TREPANIER D L ET AL) 9 April 1968 (1968-04-09) the whole document 1-55
X	LIZCANDO J M ET AL: "Inhibition of bovine lung semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) by some hydrazine derivatives." BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 52, no. 2, 1996, pages 187-195, XP002902244 the whole document 1-55
A	WO 93 23023 A (UNIV SASKATCHEWAN ; YU PETER H (CA); ZUO DONG MEI (CA)) 25 November 1993 (1993-11-25) claims 1,2,5,6,9,10,13,16,19 1-55
A	IOFFE B V ET AL: "Über eine neue Art von Ring-Ketten-Tautomerie und die einfachsten Tetrahydro-1,3,4-oxadiazinderivate." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 8, no. 36, 1967, pages 3505-3508, XP002902245 the whole document 1-55
A	POTEKHIN A A ET AL: "Ring-chain tautomerism of substituted hydrazones VII. * Substituted 4-tert-butylperhydro-1,3,4-oxadiazines.*" CHEMISTRY OF HETERO CYCLIC COMPOUNDS, no. II, 1973, pages 1321-1326, XP002902246 the whole document 1-55

	-/-

2

Form PCT/ISA/96 (continuation of second sheet) July 1996

INT'L NATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/FI 01/00637
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
8 A	POTEKHIN A A ET AL: "Ring-chain tautomerism of substituted hydrazones II. * Derivatives of 1-hydrazino- and 1-(N-alkylhydrazino)-2-propanols.** CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 7, no. 3, 1971, pages 277-283, XP002902247 the whole document -----	1-55
8 A	SCHMITZ E ET AL: "Versuche zur N-Aminierung von Alkaloiden." LIEBIGS ANN. CHEM., 1983, pages 1043-1046, XP002902248 the whole document -----	1-55
2		

Form PCT/ISA/210 (continuation sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/FI 01/00637
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1, 29 all in part because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 29-32 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).</p>		
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention test mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

Form PCT/ISA210 (continuation of first sheet (1)) (July 1990)

International Application No. PCT/FI 01/00637

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 1, 29 all in part

Claims 1, 29 all in part, relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body / Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds / compositions.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 29-32

The wording " copper-containing amine oxidase " is too broadly formulated to permit a meaningful search. Therefore, the search has been incomplete. See PCT, Article 6.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/FI 01/00637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
US 3377345	A 09-04-1968	NONE	
WO 9323023	A 25-11-1993	CA 2068745 A1 CA 2068927 A1 AU 4055593 A WO 9323023 A1 EP 0639972 A1	16-11-1993 20-11-1993 13-12-1993 25-11-1993 01-03-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 498/04	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 498/10	A 6 1 P 43/00	1 0 5
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 D 498/10	S
C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
	C 0 7 B 61/00	3 0 0
	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,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,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,S,D,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 スミス, デイビッド ジョン

フィンランド国, エフィーエン - 2 1 1 0 0 ナーンタリ, バッリウクセンカトゥ 6

(72) 発明者 ヤルカネン, マルック

フィンランド国, エフィーエン - 2 0 7 6 0 ピースパンリストイ, ラウボランティエ

(72) 発明者 フュレブ, フェレンツ

ハンガリー国, ハー - 6 7 2 2 セゲド, ペトーフィー エシュ. エシュゲーテー. 7

(72) 発明者 ラーザール, ラースロー

ハンガリー国, ハー - 6 7 2 5 セゲド, アルコニュ ウツツア 4 / ア

(72) 発明者 サコニュイ, ゾルト

ハンガリー国, ハー - 6 7 2 3 セゲド, オルテュタイ ウツツア 6 / ア

(72) 発明者 ベルナーツ, ガーポル

ハンガリー国, ハー - 6 7 2 2 セゲド, メレイ ウツツア 8

F ターム(参考) 4C056 AA02 AB02 AC07 AD09 AE01 AF01

4C072 AA01 AA04 AA06 BB02 BB06 CC02 CC03 CC11 EE05 FF07

GG01 HH02 JJ02

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC72 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA36 ZA40 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA89 ZA96 ZB05

ZB11 ZB15 ZB21 ZC35

4H039 CA42 CG90 CH10