

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6402115号
(P6402115)

(45) 発行日 平成30年10月10日(2018.10.10)

(24) 登録日 平成30年9月14日(2018.9.14)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 239/70	(2006.01)	C07D 239/70	C S P
C07D 471/10	(2006.01)	C07D 471/10	1 O 1
C07D 487/10	(2006.01)	C07D 471/10	1 O 2
C07D 498/10	(2006.01)	C07D 487/10	
A61K 31/438	(2006.01)	C07D 498/10	S

請求項の数 17 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-555608 (P2015-555608)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月23日 (2014.1.23)
 (65) 公表番号 特表2016-506939 (P2016-506939A)
 (43) 公表日 平成28年3月7日 (2016.3.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2014/000169
 (87) 國際公開番号 WO2014/117920
 (87) 國際公開日 平成26年8月7日 (2014.8.7)
 審査請求日 平成29年1月20日 (2017.1.20)
 (31) 優先権主張番号 61/760,367
 (32) 優先日 平成25年2月4日 (2013.2.4)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesellschaft mit beschraenkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic of Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

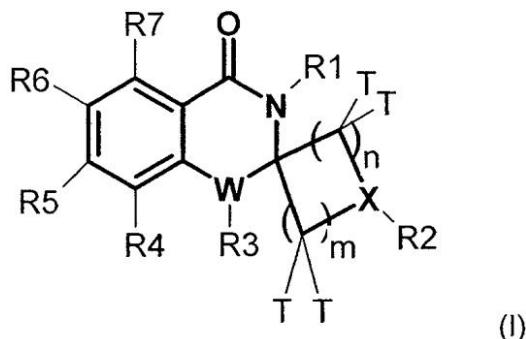
(54) 【発明の名称】神経学的疾患および状態の処置に有用なスピローキナゾリノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



式中：

Wは、N、OまたはCHを示し；

Xは、NまたはCHを示し；

R1は、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを示し、それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得；

R2は、(NY)_p-シクロアルキル、(NY)_p-シクロアルキルアルキル、(NY)

_p - ヘテロシクリル、(N Y) _p - ヘテロシクリルアルキル、(N Y) _p - アリール、(N Y) _p - アリールアルキル、(N Y) _p - ヘテロアリール、(N Y) _p - ヘテロアリールアルキル、(N Y) _p - C (O) - アルキル - シクロアルキル、(N Y) _p - C (O) - ヘテロシクリル、(N Y) _p - C (O) - アルキル - ヘテロシクリル、(N Y) _p - C (O) - アルキル - アリール、(N Y) _p - C (O) - アルキル - アリール、(N Y) _p - C (O) - ヘテロアリール、(N Y) _p - C (O) - アルキル - ヘテロアリール、(N Y) _p - C (O) - C (O) O - シクロアルキル、(N Y) _p - C (O) O - アルキル - シクロアルキル、(N Y) _p - C (O) O - ヘテロシクリル、(N Y) _p - C (O) O - アルキル - ヘテロシクリル、(N Y) _p - C (O) O - アリール、(N Y) _p - C (O) O - アルキル - アリール、(N Y) _p - C (O) O - ヘテロアリール、(N Y) _p - C (O) O - アルキル - ヘテロアリール、(N Y) _p - C (O) NH - シクロアルキル、(N Y) _p - C (O) NH - アルキル - シクロアルキル、(N Y) _p - C (O) NH - ヘテロシクリル、(N Y) _p - C (O) NH - アリール、(N Y) _p - C (O) NH - アルキル - アリール、(N Y) _p - C (O) NH - アルキル - ヘテロアリール、(N Y) _p - C (O) NH - アルキル - ヘテロアリール、(N Y) _p - S (O) ₂ - シクロアルキル、(N Y) _p - S (O) ₂ - アルキル - シクロアルキル、(N Y) _p - S (O) ₂ - ヘテロシクリル、(N Y) _p - S (O) ₂ - アルキル - ヘテロシクリル、(N Y) _p - S (O) ₂ - アリール、(N Y) _p - S (O) ₂ - アルキル - アリール、(N Y) _p - S (O) ₂ - ヘテロアリール、(N Y) _p - S (O) ₂ - アルキル - ヘテロアリールを示し、それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得；

R 3 は、WがNまたはC Hである場合には、R 3 は、Hまたはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを示し；それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得；

WがOである場合には、R 3 は不在であり；

R 4、R 5、R 6、R 7は、互いに独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロゲン、F、C l、Br、I、OH、CN、NO₂、NYY、CF₃、OCF₃、O - アルキル、O - アルキル - ヘテロシクリル、O - アルキル - アリール、O - アルキル - ヘテロアリール、O - アルキル - NYY、O - アルキル - O - アルキル、C (O) OY、C (O) NY - アルキル - NYY、C (O) NY - アルキル、C (O) - アルキル、C (O) - ヘテロシクリル、S (O) ₂ - Yを示し；それによってアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得；

Tは、互いに独立して、H、アルキル、ハロゲン、F、C l、Br、I、OH、CN、NO₂、NYY、CF₃、OCF₃、O - アルキル、O - アルキル - ヘテロシクリル、アルキル - NYY、O - アルキル - アリール、O - アルキル - ヘテロアリール、O - アルキル - NYY、O - アルキル - O - アルキル、C (O) OY、C (O) NY - アルキル - NY Y、C (O) NY - S (O) ₂ - Y、S - アルキルを示し；または2つの隣接した置換基Tはまた、それらが結合した原子と一緒にシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成することができ；

Yは、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキル - O - アルキルを示し；

n、mは、互いに独立して1または2を示し；

pは、XがNである場合には互いに独立して0を示すか、またはXがC Hである場合には互いに独立して1を示す；

で表される化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

n、mが共に2を示す、

請求項1に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項3】

n、mが共に1を示す、

請求項1に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項4】

XがNを示し；

pが0を示す、

10

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項5】

XがCHを示し；

pが1を示す、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項6】

R1が、フェニル、またはピリジル、チアゾリル、ベンズイミダゾールもしくはベンゾフラニルを示し；それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得る、

20

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項7】

R1が、フェニル、メチル-フェニル、1-メチル-フェン-4-イル、1-メチル-フェン-3-イル、ヒドロキシ-フェニル、1-ヒドロキシ-フェン-2-イル、1-ヒドロキシ-フェン-3-イル、1-ヒドロキシ-フェン-4-イル、1-メトキシ-フェニル、1-メトキシ-フェン-4-イル、1-メトキシ-フェン-3-イル、1-メトキシ-フェン-2-イル、フルオロ-フェニル、1-フルオロ-フェン-4-イル、フルオロ-メトキシ-フェニル、プロモ-フェニル、1-プロモ-フェン-4-イル、シアノ-フェニル、1-シアノ-フェン-4-イル、1-メトキシ-2-フルオロ-フェン-4-イル、ピリジル、ピリジン-3-イル、メトキシ-ピリジル、2-メトキシ-ピリジン-5-イル、チアゾリル、チアゾール-2-イル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾール-2-イル、ピラゾリル、ピラゾール-3-イル、メチル-ピラゾリル、1-メチル-3-ピラゾール-3-イル、メチル-ベンゾフラニル、2-メチル-ベンゾフラン-5-イル、ジメチル-アミノエトキシ-フェニル、1,1-ジメチル-アミノエトキシ-フェン-4-イル、メトキシ-エトキシ-フェニル、2-メトキシ-エトキシ-フェン-4-イル、クロロ-フェニル、1-クロロ-フェン-4-イル、トリフルオロメトキシ-フェニル、1-トリフルオロメトキシ-フェン-4-イル、トリフルオロメチル-フェニル、1-トリフルオロメチル-フェン-4-イル、トリフルオロメチル-クロロ-フェニル、1-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェン-4-イル、トリフルオロメトキシ-クロロ-フェニル、1-トリフルオロメトキシ-2-クロロ-フェン-4-イル、メチル-スルホニル-フェニル、1-メチル-スルホニル-フェン-4-イル、メチル-チオ-フェニル、メチル-チオ-フェン-4-イルを示す、

30

請求項6に記載の化合物、またはにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項8】

R2が、シクロプロピルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、トリフルオロメトキシ-フェニルメチル、クロロ-フェニルメチル、クロロ-フェニルエチル、ジフルオロ-フェニルメチル、シアノ-フェニルメチル、ヒドロキシ-フェニル

40

50

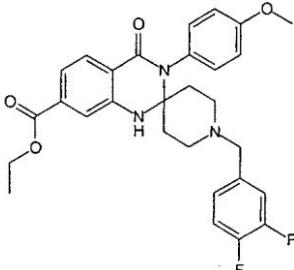
メチル、ピリジルメチル、フルオロ - ピリジルメチル、フルオロ - フェニルメチル、フルオロ - フェニルエチル、ジメチル - フェニルメチル、メチル - フェニルメチル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - メチル、メトキシ - フェニルメチル、クロロ - チオフェニルメチル、エチル - フェニルメチル、ジクロロ - フェニルメチル、クロロ - フェニルエチル、クロロ - フェニルプロピル、ジフルオロ - フェニルエチル、メチル - ピロリルメチル、メチル - フラニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、プロモ - チアゾリルメチル、メチル - ピラゾリルメチル、ジフルオロ - フェニルプロピル、メチル - チアゾリルメチル、メチル - イソキサゾリルメチル、[1 , 2 , 4] - オキサジアゾリルメチル、メチル - イミダゾリルメチル、イミダゾ - ピリジルメチル、フルオロ - フェニルメチル、トリフルオロメチル - フェニルメチル、ニトロ - フェニルメチル、フェニルメチルオキシ - フェニルメチル、ナフチルメチル、イソブチル - フェニルメチル、イソブロピル - フェニルメチル、トリフルオロ - フェニルメチル、ジクロロ - フェニル - カルボニル、フルオロ - フェニル - カルボニル、ジフルオロ - フェニル - トリフルオロエチル、フルオロ - フェニル - トリフルオロエチル、ジフルオロ - フェニル - メチル - アミノ、フェニル - メチル - アミノ、ベンズアミド、フェニルアミノ、ベンゼン - スルホンアミド、トリフルオロメチル - ベンゼン - スルホンアミド、フェニル尿素を示す、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 9】

以下のもの :

【表 1】

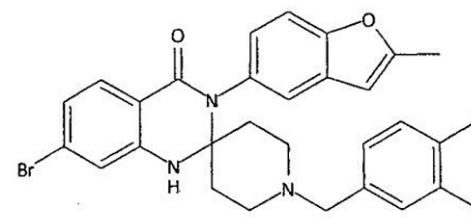
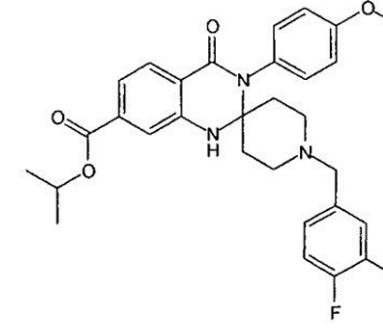
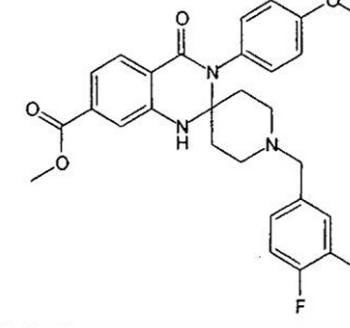
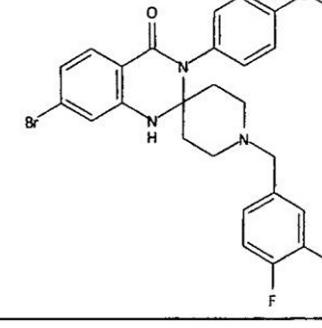
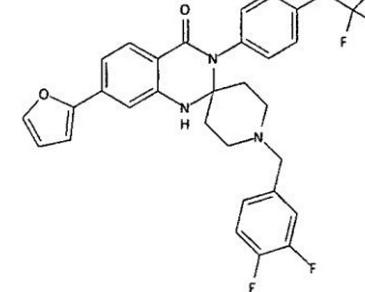
化合物番号	化学構造
1	

10

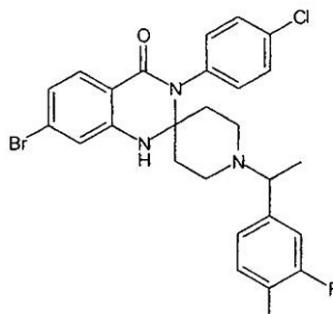
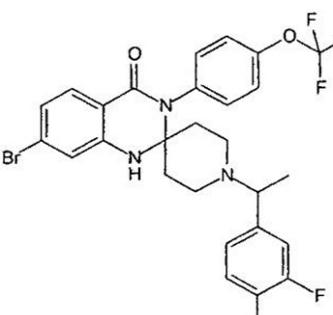
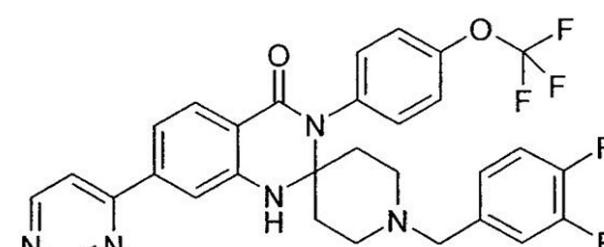
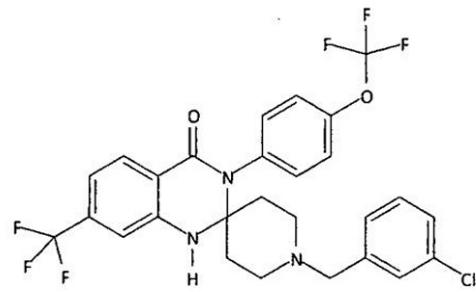
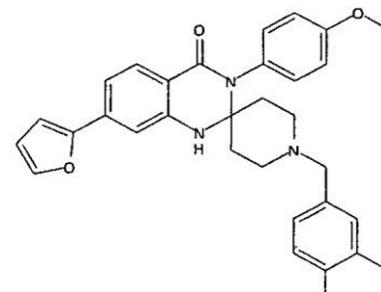
20

30

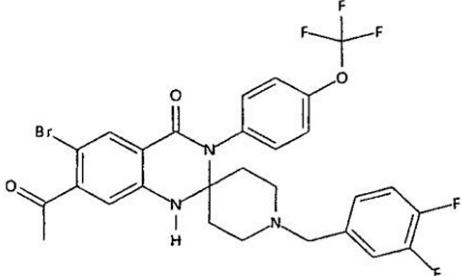
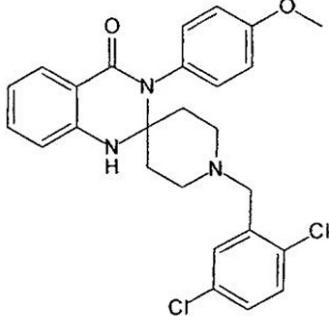
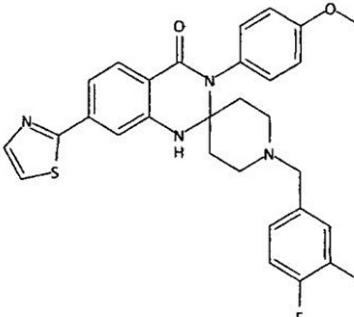
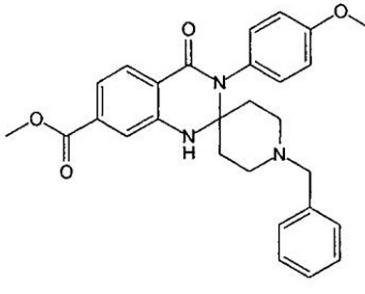
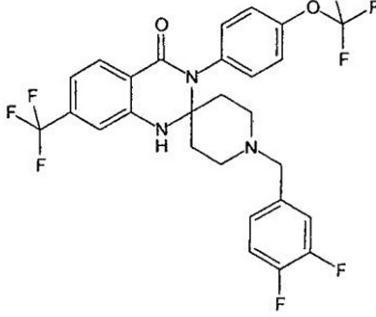
【表2】

2	
3	
4	
5	
6	

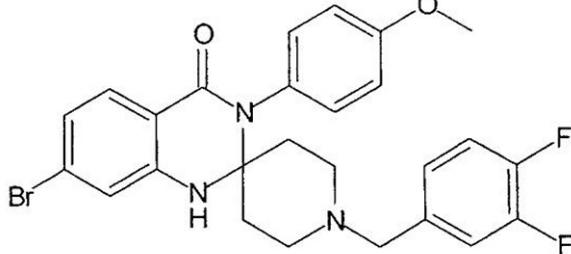
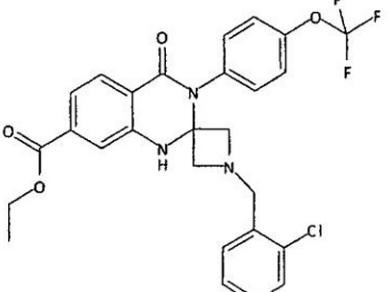
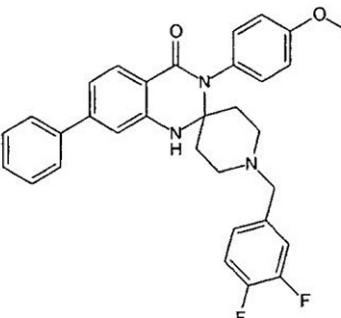
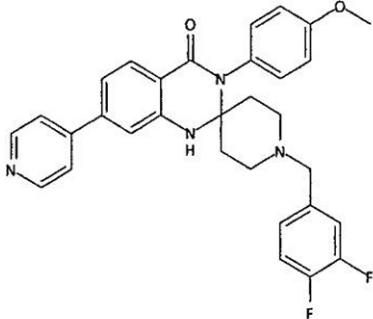
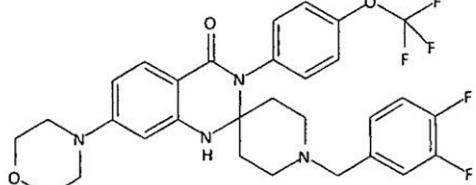
【表 3】

7		10
8		20
9		30
10		40
11		

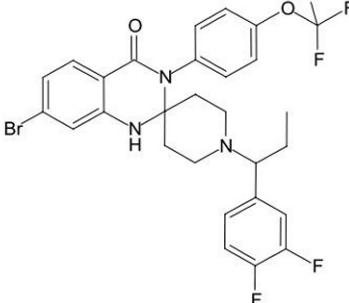
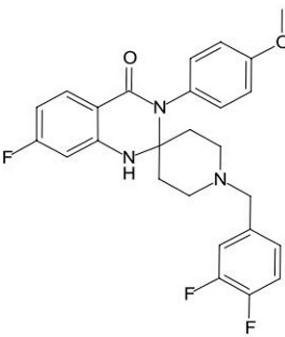
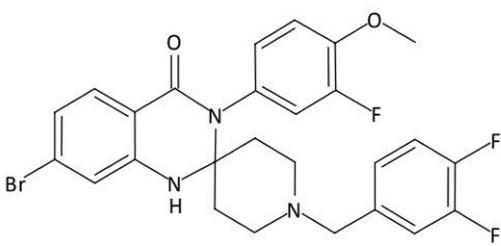
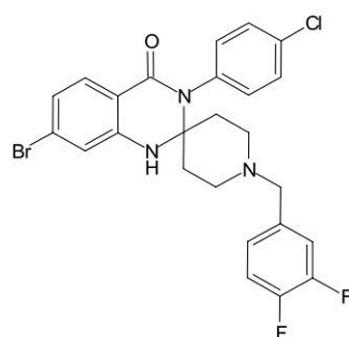
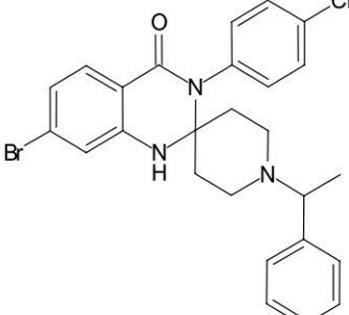
【表4】

12		10
13		20
14		30
15		40
16		40

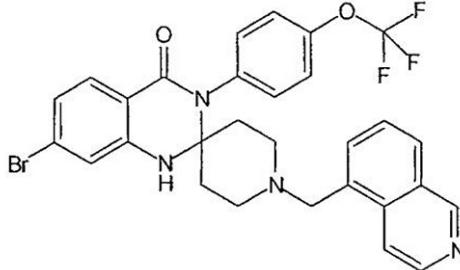
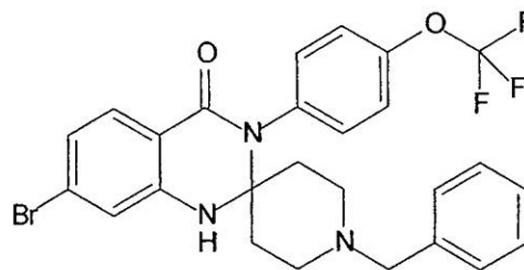
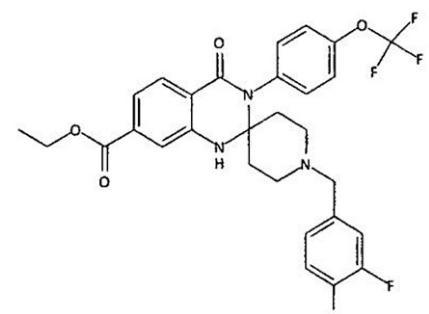
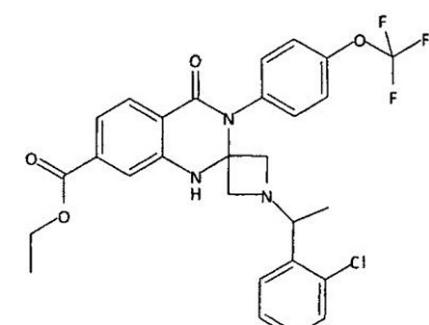
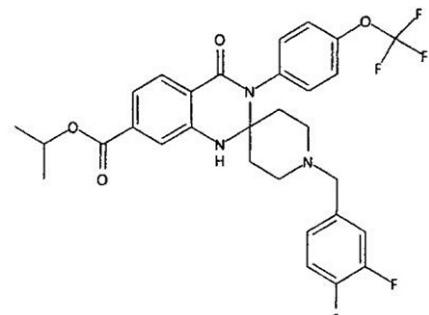
【表 5】

17		10
18		20
19		30
20		40
21		

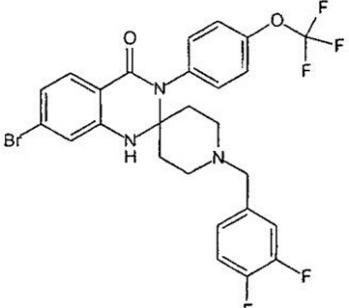
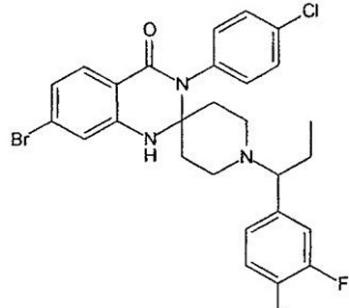
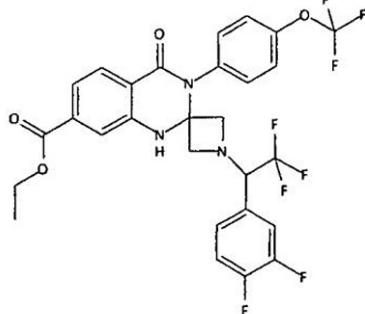
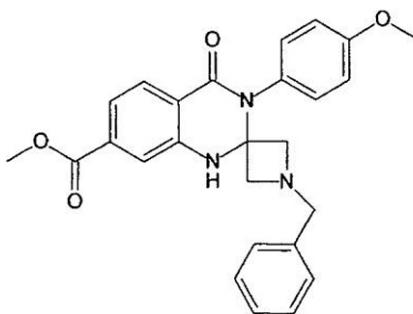
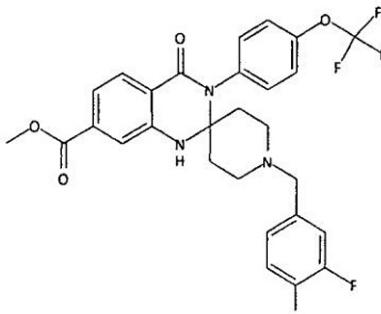
【表 6】

22		10
23		20
24		30
25		40
26		

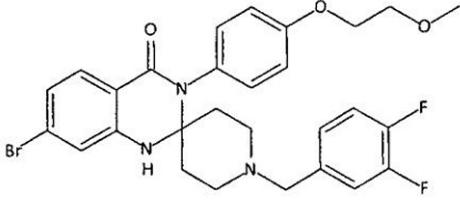
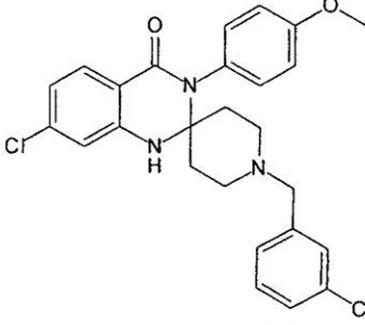
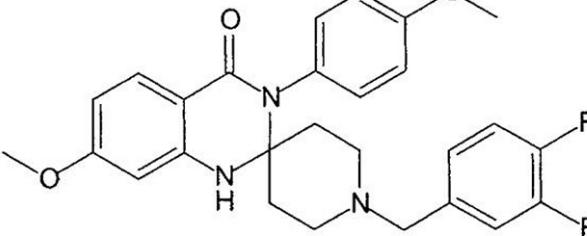
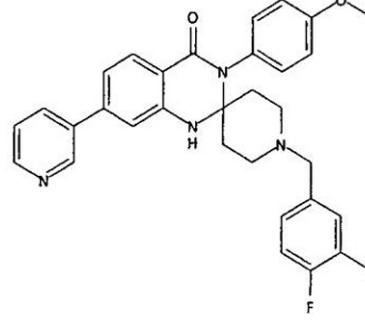
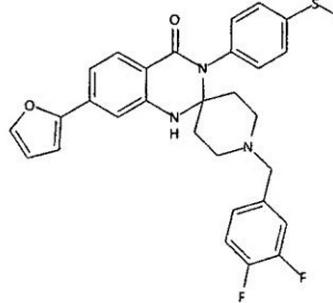
【表 7】

27		10
28		20
29		30
30		40
31		

【表 8】

32		10
33		20
34		30
35		40
36		

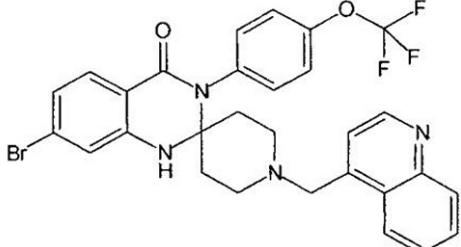
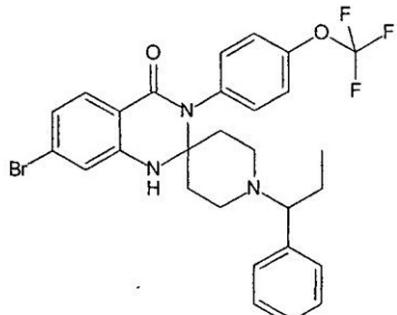
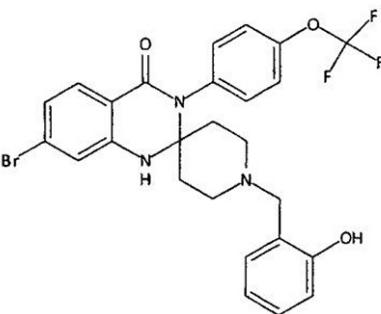
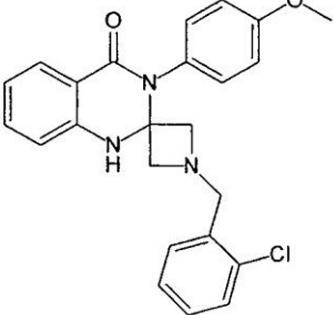
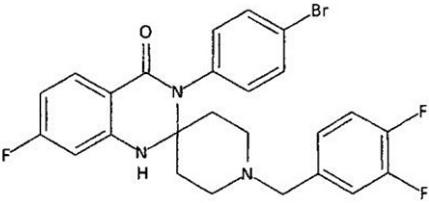
【表 9】

37		10
38		20
39		30
40		40
41		40

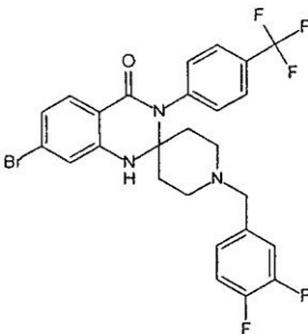
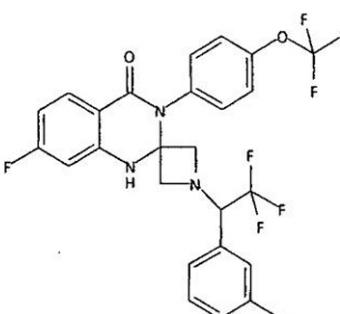
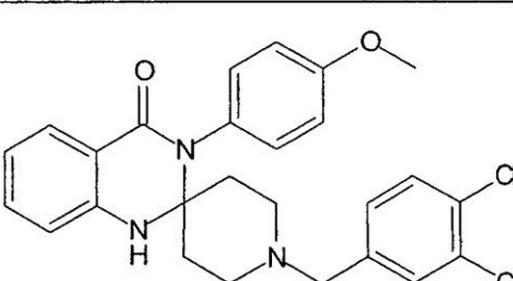
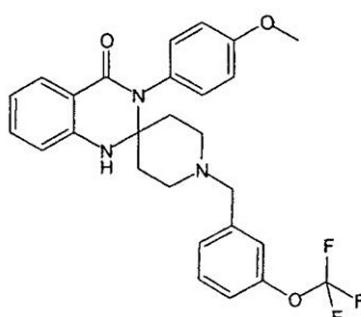
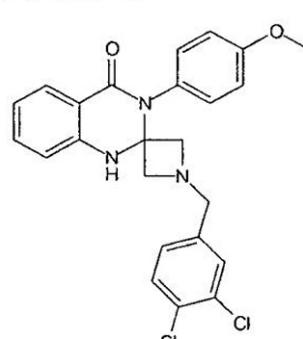
【表 1 0】

42		10
43		20
44		30
45		40
46		

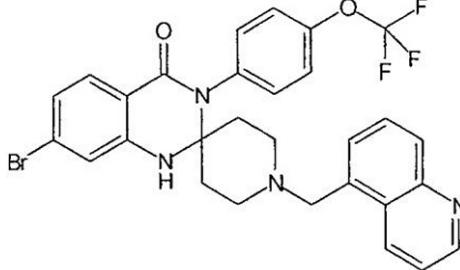
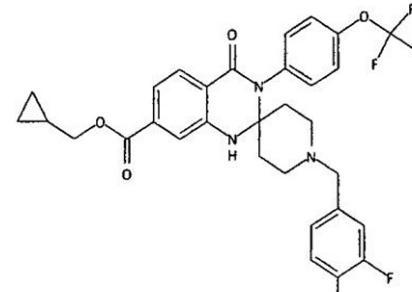
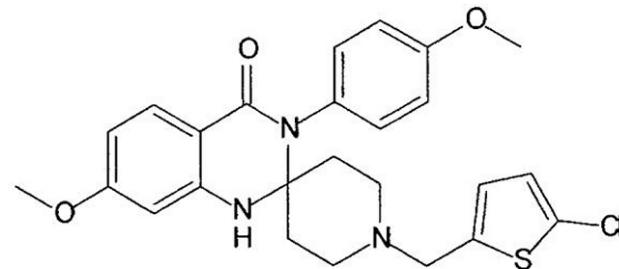
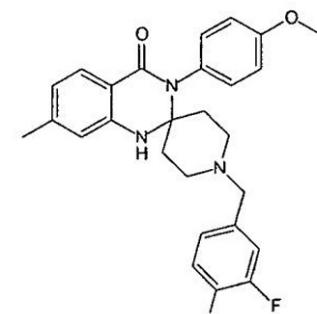
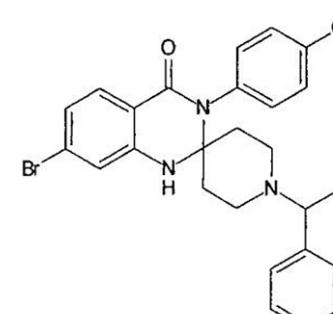
【表 1 1】

47		10
48		20
49		
50		30
51		40

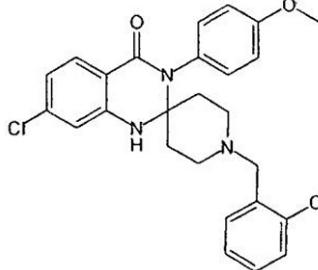
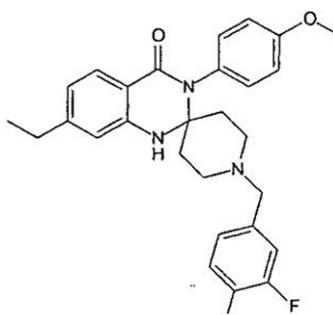
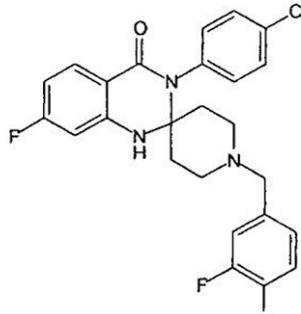
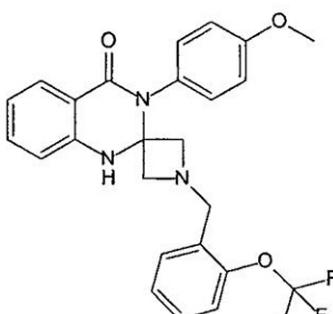
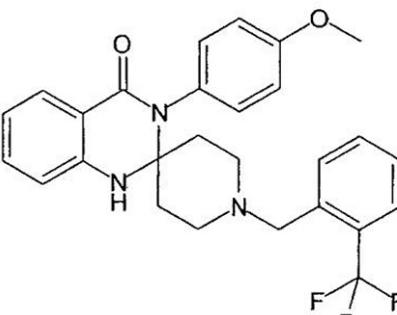
【表12】

52		10
53		20
54		30
55		40
56		

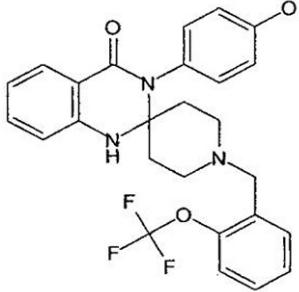
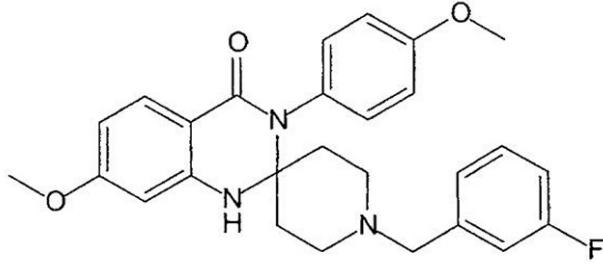
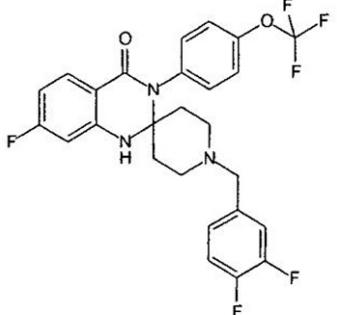
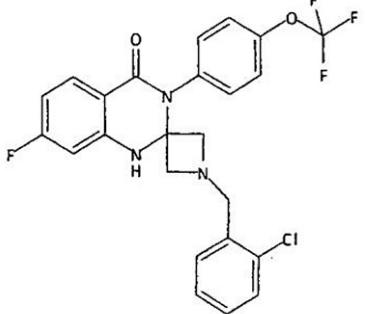
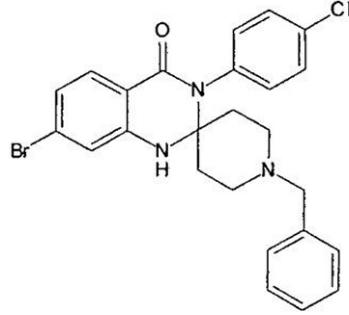
【表 1 3】

57		10
58		20
59		30
60		40
61		40

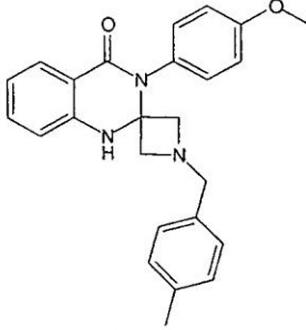
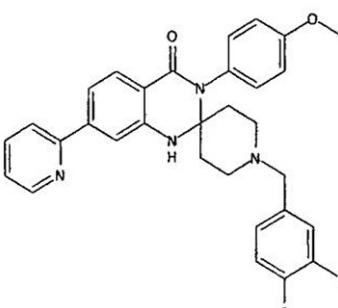
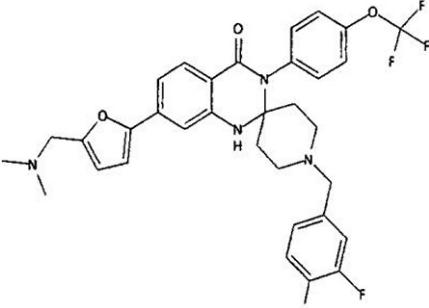
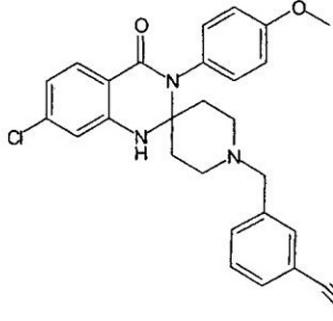
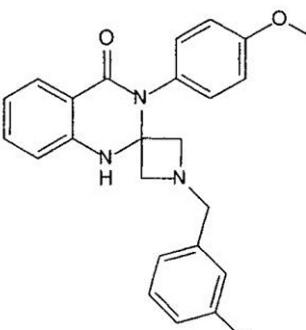
【表 1 4】

62		10
63		20
64		30
65		40
66		

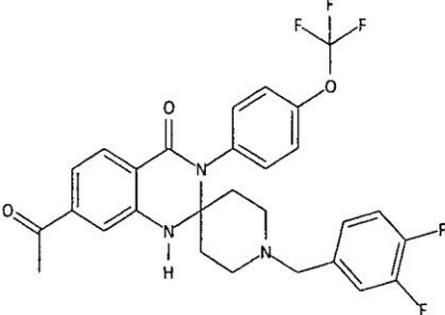
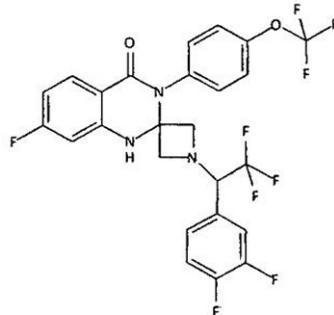
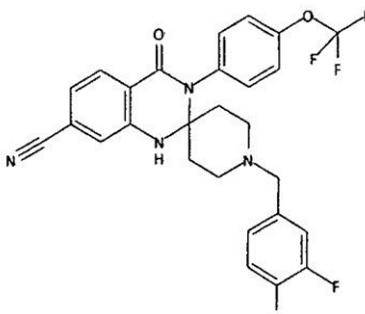
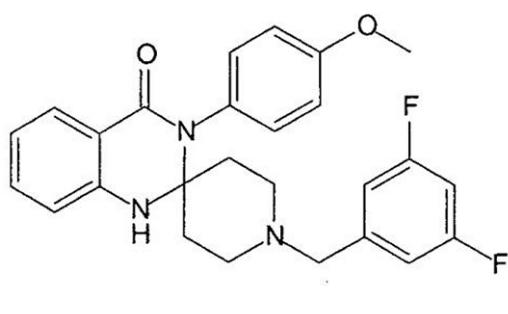
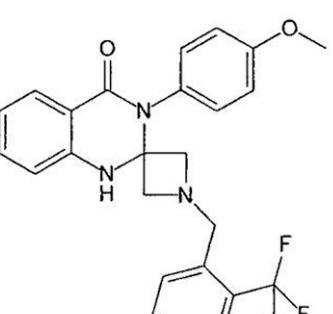
【表 15】

67		10
68		20
69		30
70		40
71		

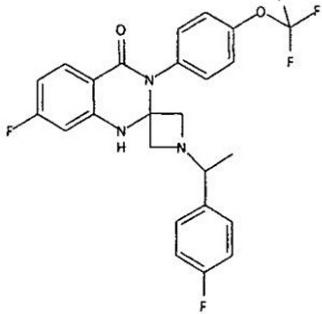
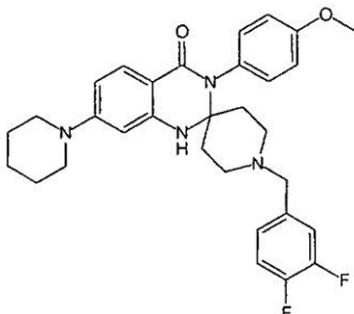
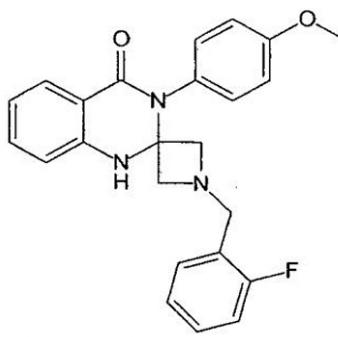
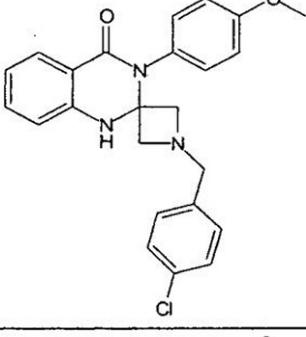
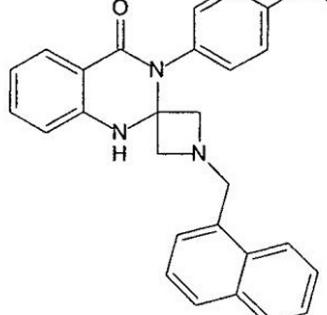
【表 1 6】

72		10
73		20
74		30
75		40
76		

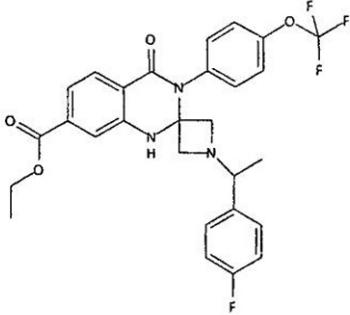
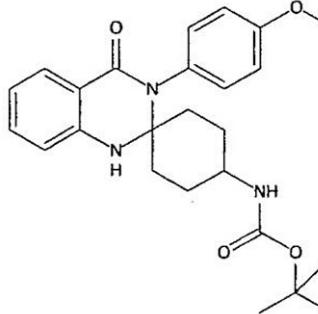
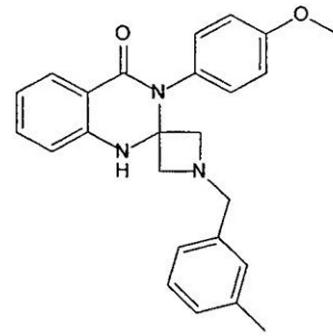
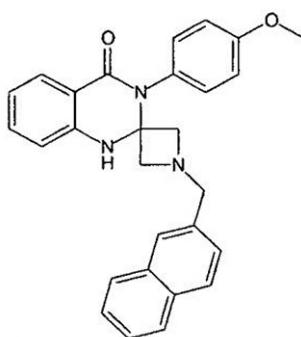
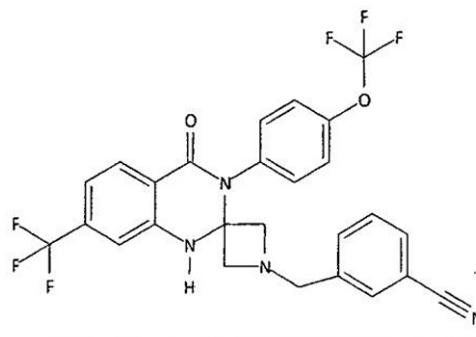
【表 1 7】

77		10
78		20
79		30
80		40
81		

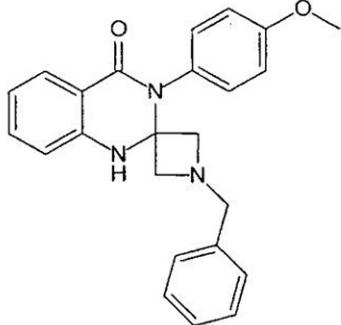
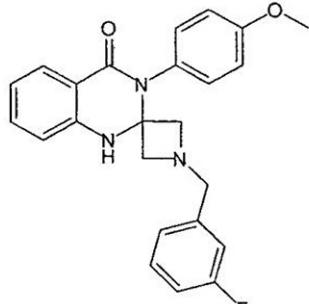
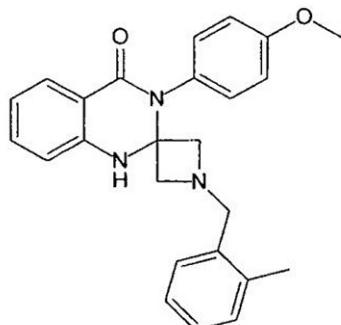
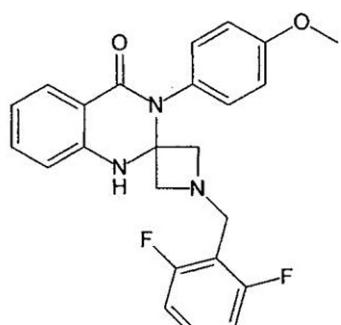
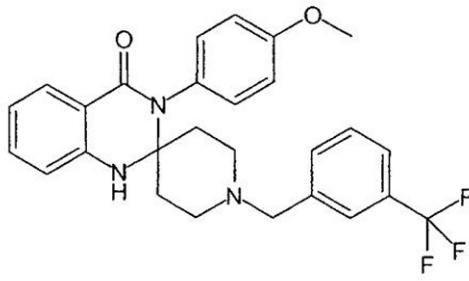
【表 1 8】

82		10
83		20
84		30
85		40
86		

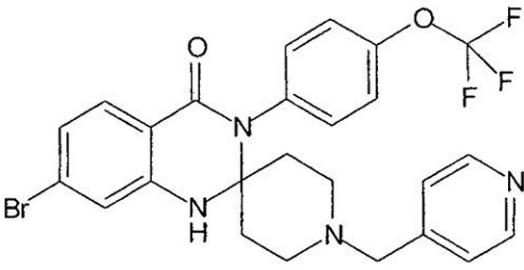
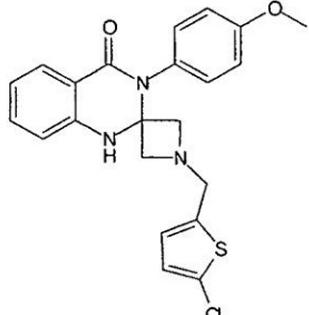
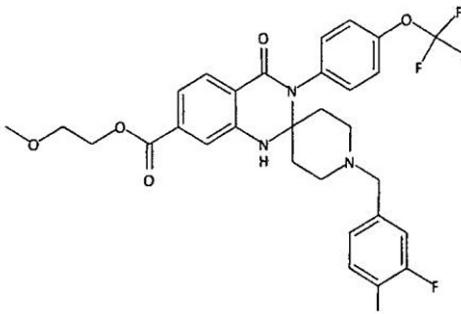
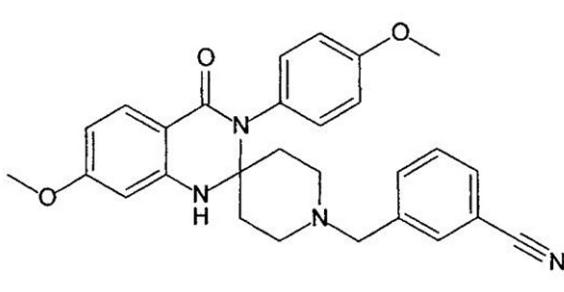
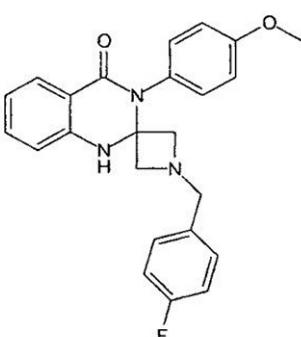
【表 1 9】

87		10
88		20
89		30
90		40
91		40

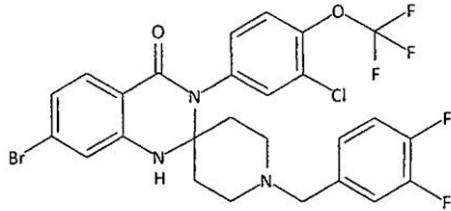
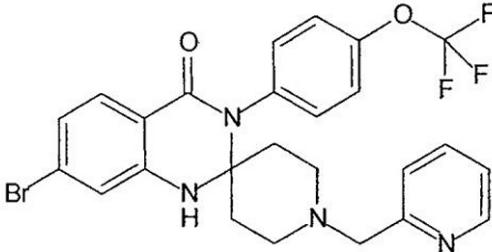
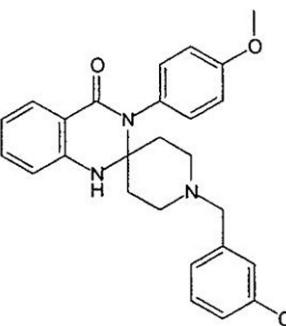
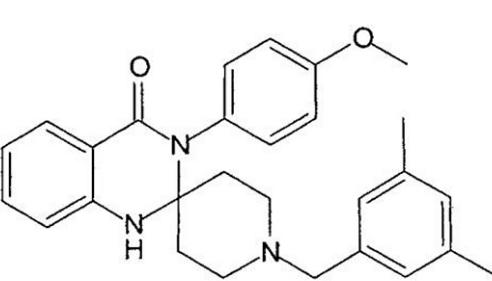
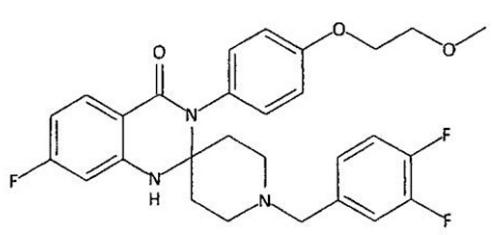
【表 2 0】

92		10
93		20
94		30
95		40
96		

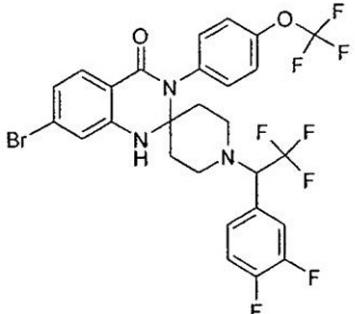
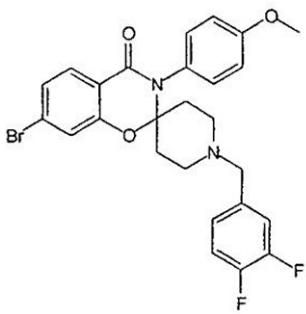
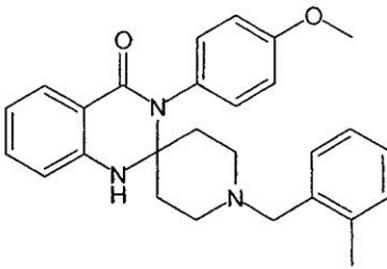
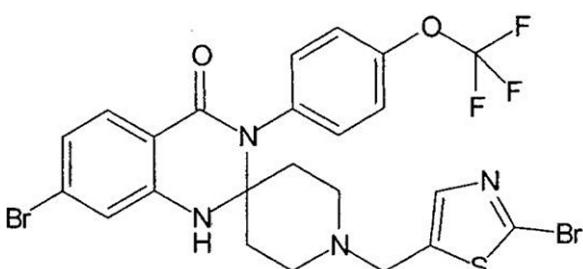
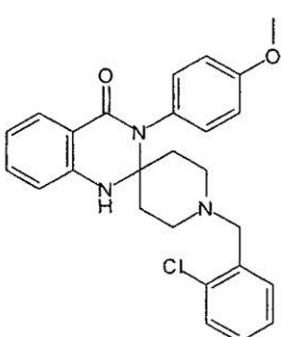
【表 2 1】

97		10
98		20
99		30
100		40
101		40

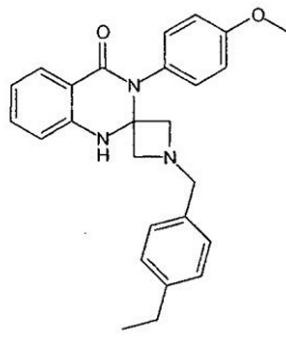
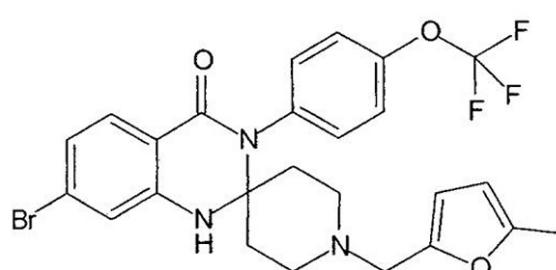
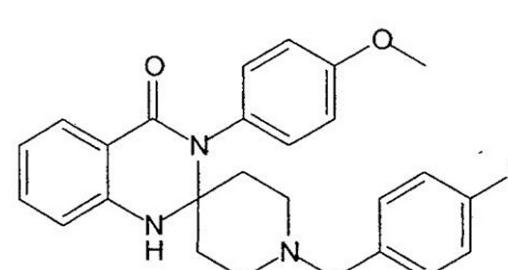
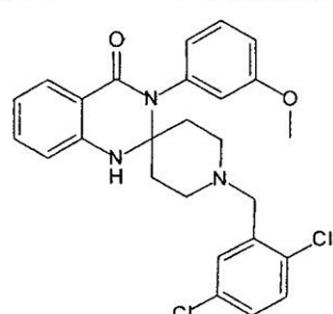
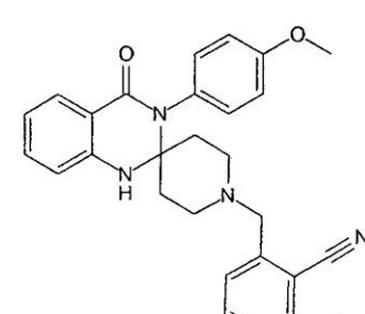
【表 2 2】

102		10
103		20
104		30
105		40
106		

【表 2 3】

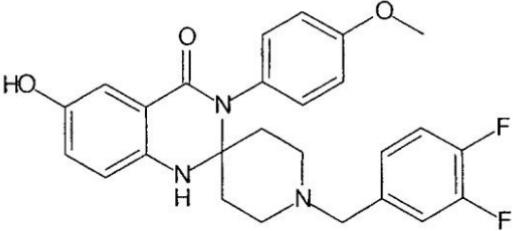
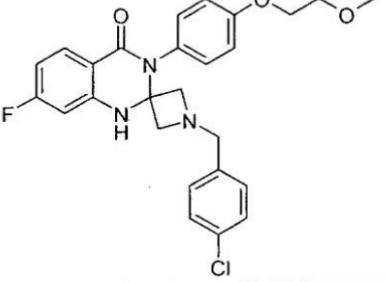
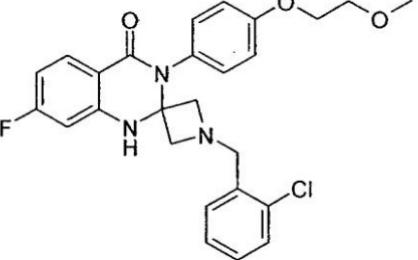
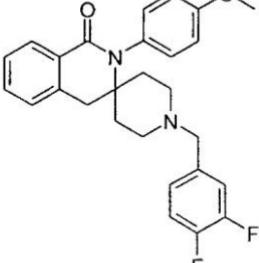
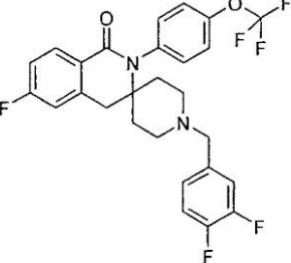
107		10
108		20
109		30
110		40
111		40

【表 2 4】

112		10
113		20
114		30
115		40
116		40

【表 2 5】

【表 2 6】

122		10
123		20
124		30
125		40
126		50
127		

からなる群から選択される化合物、またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、

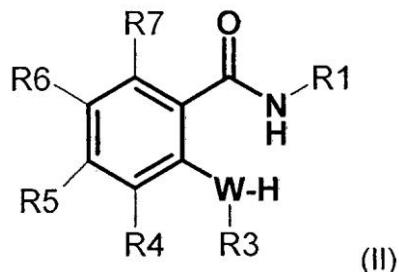
互変異性体または立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 10】

式 (I) で表される化合物の製造方法であって、以下のステップ：

(a) 式 (II)

【化 2】



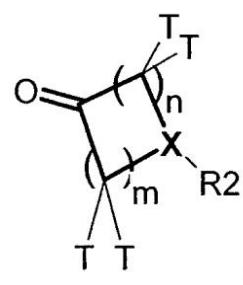
式中

W、R1、R3、R4、R5、R6、R7 は、請求項 1～8 のいずれか一項において定義した通りである、

で表される化合物を、

式 (III)

【化 3】

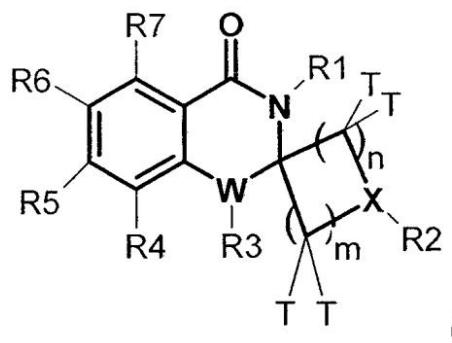


式中

X、R2、T、n、m は、請求項 1～8 のいずれか一項において定義した通りである、
で表される化合物と反応させて、

式 (I)

【化 4】



式中

W、X、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、T、n、m は、請求項 1～8 のいずれか一項において定義した通りである、

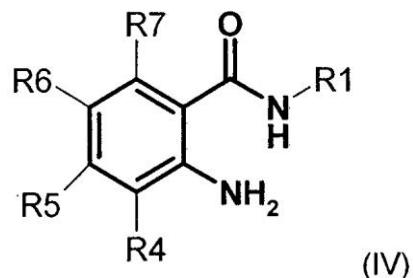
で表される化合物を得ること、

または

(b) 式 (IV)

40

【化5】



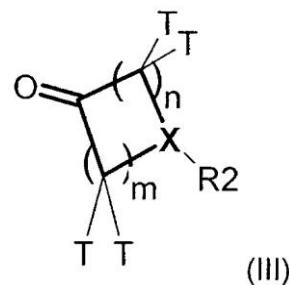
式中

10
R1、R4、R5、R6、R7は、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りである、

で表される化合物を、

式(III)

【化6】

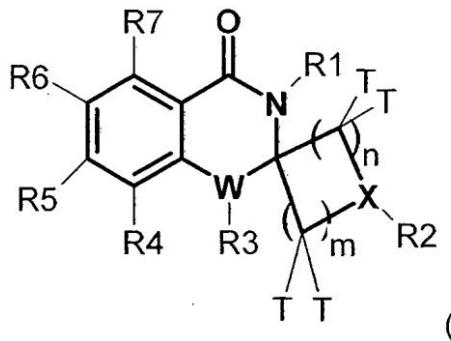


式中

X、R2、T、n、mは、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りである、
で表される化合物と反応させて、

式(I)

【化7】



式中

X、R1、R2、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りであり、Wは、Nであり、R3は、Hである；
で表される化合物を得ること、

または

(c) 式(V)

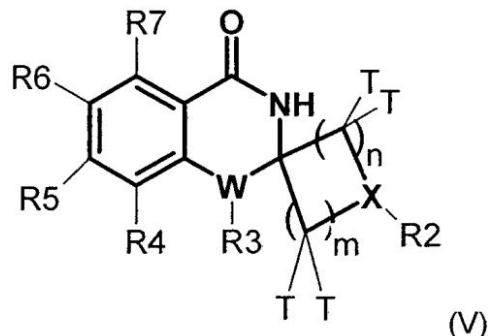
10

20

30

40

【化 8】



10

式中

W、X、R2、R3、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りである。

で表される化合物を、

式(VI)

Z-R1 (VI)

式中

Zは、ハロゲン、ボロン酸またはボロン酸のエステルを示し、

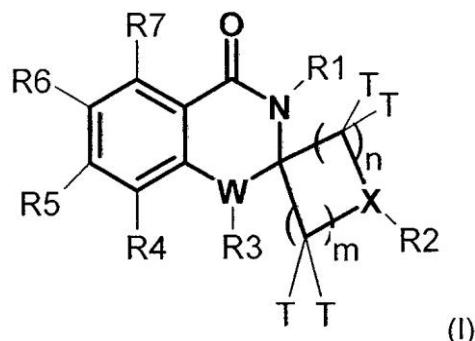
R1は、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りである、

で表される化合物と反応させて、

20

式(I)

【化9】



30

式中

W、X、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、請求項1～8のいずれか一項において定義した通りである；

で表される化合物を得ること、

ならびに任意に

(d) 式(I)で表される化合物の塩基または酸をその塩に変換することを含む、前記方法。

【請求項11】

請求項1～9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を含む、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ4(mGluR4)を調節するための、および/またはグルタマートレベルもしくはグルタミン酸作動性シグナリングを変化させるための医薬。

40

【請求項12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を含む、医薬。

【請求項13】

「中枢神経系障害、嗜癖、耐性または依存性、感情障害、例えば不安、広場恐怖症、全般性不安障害(GAD)、強迫性障害(OCD)、パニック障害、外傷後ストレス障害(PTSD)、社会恐怖症、他の恐怖症、物質誘発不安障害、ならびに急性ストレス障害、気分障害、双極性障害(IおよびII)、気分循環性障害、うつ、気分変調性障害、大うつ病性障害、および物質誘発気分障害、精神疾患、例えば精神障害および注意欠陥多動性

50

障害、パーキンソン病、および運動障害、例えば動作緩慢、強剛性、ジストニア、薬剤性パーキンソニズム、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、L-DOPA誘発ジスキネジア、ドーパミンアゴニスト誘発ジスキネジア、運動過剰障害、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、安静時振戦、動作時振戦、無動、無動・強剛症候群、静坐不能、アテトーシス、固定姿勢保持困難、チック、姿勢の不安定、脳炎後パーキンソニズム、筋強剛、舞踏病および舞踏病形態運動、痙攣、ミオクローヌス、片側パリズム、進行性核上性麻痺、下肢静止不能症候群、および周期性四肢運動障害、認知障害、例えばせん妄、物質誘発持続性せん妄、認知症、HIV疾患による認知症、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、パーキンソン・ALS認知症コンプレックス、アルツハイマー病タイプの認知症、物質誘発持続性認知症、および軽度認知障害、神経障害、例えば神経変性、神経毒性、脊髄損傷、低酸素脳症、頭蓋内血腫、記憶障害、アルツハイマー病、認知症、振戦せん妄、神経変性、および神経毒性の他の形態、外傷性脳損傷に起因する炎症および/または神経変性、炎症性中枢神経系障害、例えば多発性硬化症、例えば良性多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、および進行性・再発性多発性硬化症、片頭痛、てんかんおよび振戦、側頭葉てんかん、別の疾患または損傷に対して続発性のてんかん、例えば慢性脳炎、外傷性脳損傷、脳卒中または虚血、髄芽腫、炎症性または神経障害性疼痛、2型糖尿病、網膜の疾患または障害、網膜変性症または黄斑変性症、胃食道逆流症(GERD)、下部食道括約筋疾患または障害を含む消化管の疾患または障害、胃腸運動の疾患、大腸炎、クローン病または過敏性大腸症候群(IBS)、癌」からなる群から選択された生理学的および/または病態生理学的状態の処置および/または予防において使用するための、請求項1~9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を含む医薬。
10

【請求項14】

かかる医薬が少なくとも1種の追加的な薬理学的に活性な物質を含む、請求項12~13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項15】

医薬を少なくとも1種の追加的な薬理学的に活性な物質での処置の前および/または間および/または後に適用する、請求項12~14のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項16】

任意にさらに生理学的に許容し得る賦形剤、補助剤、アジュバント、希釈剤、担体および/または請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物以外の追加的な薬学的に活性な物質からなる群から選択された少なくとも1種の追加的な化合物を含む、治療的に有効な量の請求項1~9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物。
30

【請求項17】

治療的に有効な量の請求項1~9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物および/または請求項16に記載の少なくとも1種の医薬組成物および治療的に有効な量の請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物以外の少なくとも1種のさらなる薬理学的に活性な物質を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

記載

技術分野

本発明は、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ4(mGluR4)を調節するための、および/またはグルタマートレベルもしくはグルタミン酸作動性シグナリングを変化させるための正のアロステリックモジュレーターとしての新規なスピロ-キナゾリノン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

従来技術

10

20

30

40

50

グルタマートグルタマートは、哺乳動物中枢神経系（CNS）における主なアミノ酸伝達物質である。グルタマートは、多数の生理学的機能、例えば学習および記憶、しかしまった感覚的知覚、シナプス可塑性の発生、運動制御、呼吸および心血管系機能の制御において主な役割を果たす。さらに、グルタマートは、いくつかの異なる神経学的疾患および精神疾患の中心にあり、ここでグルタミン酸作動性神経伝達において不均衡がある。

【0003】

グルタマートは、イオンチャネル型グルタミン酸受容体チャネル（iGluR）、すなわちNMDA、AMP Aおよび迅速な興奮性伝達の原因であるカイニン酸受容体の活性化を通じてシナプス性神経伝達を媒介する(Nakanishi et al., (1998) *Brain Res. Rev.*, 26:230-235)。

10

【0004】

さらに、グルタマートは、シナプス効能の微調整に寄与するより多大な調節的役割を有する代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）を活性化する。mGluRは、7つの膜貫通ドメインを有するGタンパク質結合受容体（GPCR）であり、カルシウム感受性、GABA A bおよびフェロモン受容体と共にGPCR族3に属する。mGluR族は、8つの要素から構成される。それらは、配列相同性、薬理学的プロフィールおよび活性化された細胞内シグナリングカスケードの性質に従って3つの群（mGluR1およびmGluR5を含む群I；mGluR2およびmGluR3を含む群II；mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8を含む群III）に分類される(Schoepp et al., (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431-1476)。

20

【0005】

グルタマートは、mGluRを、ここでオルソステリック結合部位と称する受容体の大きい細胞外アミノ末端ドメインに結合することによって活性化する。この活性化によって、Gタンパク質および細胞内シグナリング経路の活性化をもたらす受容体の立体構造変化が誘発される。

【0006】

中枢神経系において、mGluR4受容体は、小脳皮質、基底核、視床の感覚中継核および海馬において最も強度に発現される(Bradley et al., (1999) *Journal of Comparative Neurology*, 407:33-46; Corti et al., (2002) *Neuroscience*, 110:403-420)。mGluR4サブタイプは、アデニル酸シクラーゼに、GDP/GTP結合部位によって負に結合し、主としてシナプス前末端上で発現され、自己受容体またはヘテロ受容体として機能し、mGluR4の活性化によって、シナプス前末端からの伝達物質放出の減少がもたらされる(Corti et al., (2002) *Neuroscience*, 110:403-420; Millan et al., (2002) *Journal of Biological Chemistry*, 277:47796-47803; Valenti et al., (2003) *Journal of Neuroscience*, 23:7218-7226)。

30

【0007】

mGluR4のオルソステリックアゴニストは選択的でなく、他方の群IIImGluRを活性化する(Schoepp et al., (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431 - 1476)。群IIImGluRオルソステリックアゴニストL-AP4（L-2-アミノ-4-ホスホノ酪酸）は、パーキンソン病の動物モデルにおいて運動障害を低減し(Valenti et al., (2003) *J. Neurosci.*, 23:7218-7226)、興奮毒性を減少させることができ(Bruno et al., (2000) *J. Neurosci.*, 20:6413-6420)、これらの効果は、mGluR4によって媒介されると見られる(Marino et al., (2005) *Curr. Topics Med. Chem.*, 5:885-895)。

40

【0008】

L-AP4、ACPT-1に加えて、別の選択的な群IIImGluRアゴニストは、ハロペリドール誘発強硬症における用量および構造依存性減少を生じ、線条体におけるハロペリドール増大プロエンケファリンmRNA発現を減じたと示された(Konieczny et al., (2007) *Neuroscience*, 145:611 - 620)。さらに、Lopez et al. (2007, *J. Neuroscience*, 27:6701 - 6711)は、ACPT-IまたはL-AP4の淡蒼球中への両側性の注入が反応時間タスクにおける黒質線条体ドーパミンニューロンの6-ヒドロキシドーパミン病

50

変によって生じた重篤な無動の欠損を、対照の性能に影響せずに完全に逆転させたことを示した。

【 0 0 0 9 】

さらに、イントラパリダル(*intrapallidal*) A C P T - 1 によるハロペリドール誘発強硬症の逆転は、選択的な群 I I I 受容体アンタゴニスト (R 5) - アルファ - シクロプロピル - 4 - ホスホノフェニルグリシンの付随する投与によって防止された。 S N r における群 I I I m G 1 u R 活性化によって生じた逆効果は、他の m G 1 u R 受容体サブタイプよりはむしろ m G 1 u R 4 の、基底核活性を標準化するにあたっての役割を強く示唆する (Lopez et al. 2007)。

【 0 0 1 0 】

これらの結果は、m G 1 u R サブタイプの中で、m G 1 u R 4 がパーキンソン病の処置のための最も興味深い新規な薬物標的であると考えられることを示唆する (調査のために、Conn et al., (2005) *Nature Review Neuroscience*, 6:787-798を参照)。パーキンソン病の症候は、基底核の直接の、および間接の出力経路の不均衡のためであると見られ、間接の経路における阻害的 G A B A 作動性線条体淡蒼球系シナプスでの伝達の低減の結果、これらの症候の軽減がもたらされ得る (Marino et al., (2002) *Amino Acids*, 23: 185-191)。

【 0 0 1 1 】

m G 1 u R 4 は、線条体黒質系シナプスにおいてよりも線条体淡蒼球系シナプスにおいて豊富であり、その局在性は、G A B A 作動性ニューロン上のシナプス前ヘテロ受容体としての機能を示唆し (Bradley et al., (1999) *Journal of Comparative Neurology*, 407: 33-46)、m G 1 u R 4 の選択的な活性化または正の調節によってこのシナプスにおける G A B A 放出が減少し、それによって間接の経路の出力が減少し、パーキンソン病症候が低減されるかまたは解消するだろうことを示唆する。パーキンソニズムの古典的な処置は、典型的にはカルビドパ (SINemet(TM)) またはベンセラジド (MADOPAR(TM)) と組み合わせてのレボドパの使用を含む。ドーパミンアゴニスト、例えばプロモクリプチン (PARLODEL(TM))、リスリドおよびペルゴリド (CELANCE(TM)) は、ドーパミン受容体に対して直接作用し、またパーキンソニズムの処置のために使用される。これらの分子は、レボドパと同一の副作用プロフィールを有する。

【 0 0 1 2 】

パーキンソン病 (P D) 病理学の共通の終点は、線条体中に突出し、ドーパミンを放出する黒質 (S N p c) の緻密部に位置するドーパミン作動性ニューロンの進行性退化である。 P D 徴候は、通常 S N p c ニューロンの 60 % 超が既に消失した場合に出現する。これによって、患者および家族の生活の質を著しく低下させる安静時振戦、強剛性および硬直、歩行運動およびバランス制御機能障害および認知症を含む深刻な運動障害がもたらされる。

【 0 0 1 3 】

現在の処置は、欠落したドーパミンを置換するか、またはその効果を、患者にドーパミン前駆体 L - D O P A 、ドーパミン分解酵素の阻害剤 (M A O 阻害剤) もしくは直接的なドーパミン受容体アゴニストを慢性的に提供することにより模擬することを目指す。これらの処置は P D の主な徴候をコントロールするにあたり比較的効率的であると明らかになったが、それらの慢性的な投与は重大な副作用と関連する。例えば、数年間の処置に従う L - D O P A の効能は、常に強度および安定性において減少し、投薬における増大を必要とする等しくないオン / オフ期間をもたらす傾向がある。

【 0 0 1 4 】

さらに、高い用量の L - D O P A の慢性的投与は、通常 L - D O P A の用量の減少を他のドーパミン作用薬と組み合わせることにより克服される不随意運動 (ジスキネジア) の発生と関連する。しかし、脳中のドーパミンの大量の供給はまた、うつ、精神病症状、強迫行動睡眠障害などを含む精神医学的障害と関連していた。最後に、P D のための現在の薬局方の化合物のいずれも、疾患進行を遅延させる神経保護的活性を例証していない。した

10

20

30

40

50

がって、これらの重要な満たされていない医学的必要性に対処するために、ドーパミン自体の下流の神経化学的系を標的するPDのための新たな処置を開発するための努力が、要求される。

【0015】

健康な対象におけるドーパミンによる動作のコントロールは、神経化学的系および脳構造相互作用の複雑なパターンに従う(WichmannおよびDelong, 2003, *Adv Neurol* 91:9-18)。主として黒質(SN)から構成される基底核、ならびに線条体および視床の複合体は、これらの相互作用の土台を構成する。淡蒼球(GPi)およびSN網様部(SNpr)の内包は、動作および基底核自体を直接コントロールする皮質領間のリレーの役割を完了する。GPiおよびSNprは、阻害的な直接の接続(直接の経路)および励起性の間接の入力(間接の経路)の両方を基底核から受け取る。

【0016】

両方の経路は、反対の原子価を有するドーパミンによって調節され、したがって直接の経路は刺激され、一方間接の経路はドーパミンによって阻害される。したがって、罹患した脳において、ドーパミンの欠乏によって、直接および間接の経路の両方の出力活性の調節不全がもたらされる。特に、間接の経路は過剰活性化され、それは淡蒼球外部区域(GPe)中への増大されたGABA放出によって反映される。したがって、グルタマート放出は、SN緻密部(SNpc)、GPiおよびSNprにおいて増大する。

【0017】

直接および間接の経路における神経伝達のバランスのこれらのひずみは、動作コントロール異常およびドーパミン作動性ニューロンの神経変性の促進をもたらすと考えられる。これらの経路の微細な分析は、神経化学的経路下流ドーパミンを標的して、PD脳におけるその機能をそれに直接干渉せずに回復する可能性に関する洞察を提供した。特に、代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)は、シナプス前レベルにおける神経伝達物質放出を調節すると示された。

【0018】

具体的には、個別の領域における脳において主に発現されたmGluRのサブタイプ4(mGluR4)は、それぞれ視床下核(STN)-SNpc(Valenti O et al., 2005, *J Pharmacol Exp Ther* 313:1296-1304)および線条体-GPe(Valenti O et al., 2003, *J Neurosci* 23:7218-7226.)シナプスでのグルタマートおよびGABA神経伝達を抑制すると例証された。証拠は、阻害が、観察されたシナプス前受容体局在化の機能的な確認を提供するシナプス前機構によって達成されたことを示唆する(Corti et al., 2002, *Neuroscience* 110:403-420; Schoepp, 2001, *J Pharmacol Exp Ther* 299:12-20)。

【0019】

さらに、行動的分析によって、PDの慢性の、および急性のラットモデルの両方においてmGluR4の刺激の有益な効果が確認された。例えば、ハロペリドール投与およびレセルピン誘発不動に続いて観察される強硬症の拳動は、共に正のアロステリックモジュレーター(PAM)VU0155041によって逆転される(Niswender et al., 2008, *Mol Pharmacol* 74:1345-1358)。両方のモデルは、それぞれ強剛性および無動であるヒト疾患の重要な特徴を模擬する。

【0020】

最後に、グルタマートの増大した放出は、残りのドーパミン作動性ニューロンの退化に少なくとも部分的に関与し、それによって状態が悪化し、処置効能が低減されると考えられる。したがって、グルタマート放出を低減するmGluR4陽性アロステリックモジュレーター(PAM)PHC9Cはまた、ニューロンが、ドーパミン作動性ニューロンを選択的に破壊する神経毒6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)で処理したラットにおいてさらに退化することから保護する(Vernon 2009, *J Neurosci* 29: 12842-12844)。総合して、これらの結果は、mGluR4の刺激が患者におけるPD症候を緩和し、神経保護を残りのニューロンに供給する多大な可能性を有することを示唆する。

【0021】

10

20

30

40

50

mGluRで作用する選択的な化合物を開発するための新たな手段は、アロステリックな機構によって作用し、受容体を高度に保存されたオルソステリック結合部位とは異なる部位に結合させることにより調節する分子を識別することである。

【0022】

mGluRの正のアロステリックモジュレーターは、最近この魅力的な選択肢を提示する新規な薬理学的実体として出現した。このタイプの分子は、mGluR1、mGluR2、mGluR4、mGluR5、mGluR7およびmGluR8について発見された(Knoflach F. et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 13402-13407; Johnson M.P. et al., (2002) *Neuropharmacology*, 43:799-808; O'Brien J.A. et al., (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731 -740; Johnson M.P. et al., (2003) *J. Med. Chem.*, 46:3189-3192; Marino M.J. et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673; Mitsuhashi et al., (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(51): 18712-18717; Wilson J. et al., (2005) *Neuropharmacology*, 49:278; 調査のために、Mutel V., (2002) *Expert Opin. Ther. Patents*, 12: 1 -8; Kew J.N., (2004) *Pharmacol. Ther.*, 104(3):233-244; Johnson M.P. et al., (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, 32:881 -887; 最近ではRitzén A., Mathiesen, J.M.およびThomsen C, (2005) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 97:202-213を参照)。

【0023】

特に、分子は、mGluR4陽性アロステリックモジュレーターとして記載された(Maj et al., (2003) *Neuropharmacology*, 45:895-906; Mathiesen et al., (2003) *British Journal of Pharmacology*, 138: 1026-1030)。かかる分子がin vitro系において、およびラット脳スライスにおいて特徴づけされ、ここでそれらは、線条体淡蒼球系シナプスでの伝達を阻害するにあたってL-AP4の影響を強めたことが例証されている。これらの化合物は、それら自体で受容体を活性化しない(Marino et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673)。むしろ、それらによって、受容体が、グルタマートの濃度、またはそれら自体で最小の応答を誘発する群IIのオルソステリックアゴニストL-AP4に対する最大の応答を生じることが可能になる。

【0024】

PHCCC(N-フェニル-7-(ヒドロキシイミノ)シクロプロパ[6]クロメン-1a-カルボキサミド)、他のmGluRに対して活性でないmGluR4の正のアロステリックモジュレーター(Maj et al., (2003) *Neuropharmacology*, 45:895-906)は、パーキンソン病の動物モデルにおいて効果的であると示され、したがってパーキンソン病ならびに他の運動障害(disorder)および障害(disturbance)(Marino et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673)、パーキンソン病における神経変性(Marino et al., (2005) *Curr. Topics Med. Chem.*, 5:885-895; Valenti et al., (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313: 1296-1304; Vernon et al., (2005) *Eur. J. Neurosci.*, 22: 179-1806, Battaglia et al., (2006) *J. Neurosci.*, 26:7222-7229)、ならびにアルツハイマー病における、または虚血もしくは精神的外傷的侵襲(Maj et al., (2003) *Neuropharmacology*, 45:895-906)による神経変性のための潜在的な新規な治療的アプローチを表す。

【0025】

PHCCCはまた、不安の動物モデルにおいて活性であると示された(Stachowicz et al., (2004) *Eur. J. Pharmacol.*, 498: 153-156)。以前に、ACPT-1は、脳室内投与後のラットにおいて海馬内投与の後の用量依存性抗コンフリクト効果および抗うつ様効果を生じると示された(Tatarczyńska et al., (2002) *Pol. J. Pharmacol.*, 54(6):707-710)。より最近、ACPT-1はまた、腹腔内に注射した際に、マウスにおける高架式十字迷路において、およびラットにおけるVogelコンフリクト試験において、ストレス誘発高熱における抗不安様効果を有すると示された(Stachowicz et al., (2009) *Neuropharmacology*, 57(3): 227-234)。

【0026】

ランゲルハンス島におけるa細胞およびF細胞において発現されるmGluR4受容体

の活性化は、グルカゴン分泌を阻害する。これらの受容体のアゴニスト活性を活性化するかまたは増強する分子は、高血糖、2型糖尿病の症候の1つのための有効な処置であり得る(Uehara et al., (2004) *Diabetes*, 53 :998-1006)。

【0027】

[ベータ]ケモカインRANTESは、重要なことには、ニューロン炎症に関係し、多発性硬化症の病態生理学に関与していた。群IIImG1uRのL-AP4での活性化によって、野生型の培養した星状細胞におけるRANTESの合成および放出が低減され、一方L-AP4がRANTESを阻害する能力は、mG1uR4ノックアウトマウスからの星状細胞培養物において大幅に低下した(Besong et al., (2002) *Journal of Neuroscience*, 22:5403-5411)。これらのデータは、mG1uR4の正のアロステリックモジュレーターが、多発性硬化症および関連する障害を含む中枢神経系の神経炎症(neuroinflammatory)障害のための有効な処置であり得ることを示唆する。
10

【0028】

mG1uR4受容体の2種の異なる変形が味組織において発現され、うまい味感覚のための受容体として機能し得る(Monastyrskaya et al., (1999) *Br. J Pharmacol.*, 128: 1027-1034; Toyono et al., (2002) *Arch. Histol. Cytol.*, 65:91 -96)。したがって、mG1uR4の正のアロステリックモジュレーターは、味剤(taste agent)、風味剤、風味増強剤または食品添加剤として有用であり得る。

【0029】

胃の筋肉を神経支配する大多数の迷走神経求心性神経が群IIImG1uR (mG1uR4、mG1uR6、mG1uR7およびmG1uR8)を発現し、受容体をそれらの末梢端に能動的に輸送するという解剖学的証拠がある(Page et al., (2005) *Gastroenterology*, 128:402- 10)。最近、末梢の群IIImG1uRの活性化がin vitroでの迷走神経求心性神経機械的感受性を阻害し、それがin vivoでの一過性下部食道括約筋弛緩および胃食道逆流の低減された誘発と解釈されることが、示された(Young et al., (2008) *Neuropharmacol.*, 54:965-975)。mG1uR4およびmG1uR8についての標識は、孤束核における、および胃の迷走神経の運動ニューロンにおけるそれらの終末部位で下神経節において胃の迷走神経求心性神経が豊富であった。これらのデータは、mG1uR4の正のアロステリックモジュレーターが胃食道逆流症(GERD)および下部食道障害および胃腸障害のための有効な処置であり得ることを示唆する。
20
30

【0030】

群IIImG1uRについて、アロステリックモジュレーターの例は、今までmG1uRサブタイプ4 (mG1uR4)について記載された。PHC3C、MPEPおよびS1B1893(Maj M et al., *Neuropharmacology*, 45(7), 895-903, 2003; Mathiesen J M et al., *Br. J. Pharmacol.* 138(6), 1026-30, 2003)は、2003年に記載された最初のものであった。より最近、より有力な正のアロステリックモジュレーターが、文献(Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008; Niswender CM et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(20), 5626-30, 2008; Williams R et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(3), 962-6, 2009; Engers DW et al., *J. Med. Chem.* 2009年5月27日)において、ならびにアミドおよび複素芳香族化合物の族を記載している2つの特許刊行物(WO 2009/010454およびWO 2009/010455)において報告された。
40

【0031】

多数の研究には、mG1uRモジュレーターの神経保護における潜在的な適用が既に記載されている(調査のために、Bruno V et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 (9), 1013-33, 2001を参照)。例えば、群ImG1uRのアンタゴニスト化合物は、不安および虚血後ニューロン損傷について動物モデルにおいて興味深い結果を示し(Pile A et al., *Neuropharmacology*, 43(2), 181 -7, 2002; Meli E et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73(2), 439-46, 2002)、群IIImG1uRのアゴニストは、パーキンソン病および不安について動物モデルにおいて良好な結果を示した(Konieczny J et al., *Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmacol.*, 358(4), 500-2, 1998)。
50

【0032】

群IIImG1uRモジュレーターは、統合失調症((Paiucha-Poniewiera A et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 517-24, 2008)および慢性疼痛(Goudet C et al., *Pain*, 137(1), 112-24, 2008; Zhang HM et al., *Neuroscience*, 158(2), 875-84, 2009)のいくつかの動物モデルにおいて陽性の結果を示した。

【0033】

群IIImG1uRはまた、アルツハイマー病において起こる神経病変および免疫老化に寄与するホモシステインおよびホモシステイン酸の興奮毒性作用を奏すると示された(Boldyrev AAおよびJohnson P, *J. Alzheimers Dis.* 1(2), 219-28, 2007)。

【0034】

さらに、群IIImG1uRモジュレーターは、パーキンソン病および神経変性の動物モデルにおいて有望な結果を示した(調査のためにConn J et al., *Nat Rev. Neuroscience*, 6(10), 787-98, 2005; Vernon AC et al., *J. Pharmacol. Exp. Then*, 320(1), 397-409, 2007; Lopez S et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 483-90, 2008; Vernon AC et al., *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008)。選択的リガンドについて、これらの抗パーキンソン病効果および神経保護的効果に関するmG1uRサブタイプがmG1uR4であったことが、さらに例証された(Marino MJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(23), 13668-73, 2003; Battaglia G et al., *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006; Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008)。

【0035】

mG1uR4モジュレーターはまた、抗不安活性(Stachowicz K et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004)および抗うつ作用(Palucha A et al., *Neuropharmacology* 46(2), 151-9, 2004; Klak K et al., *Amino Acids* 32(2), 169-72, 2006)を奏すると示された。

【0036】

さらに、mG1uR4はまた、グルカゴン分泌阻害に関与すると示された(Uehara S., *Diabetes* 53(4), 998-1006, 2004)。したがって、mG1uR4のオルソステリックな、または正のアロステリックなモジュレーターは、その低血糖効果によって2型糖尿病の処置についての可能性を有する。

【0037】

さらに、mG1uR4は、前立腺癌細胞系(Pessimissis N et al., *Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009)または結腸直腸癌(Chang HJ et al., *Cancer Res.* 11(9), 3288-95, 2005)において発現されると示され、PHC4でのその活性化は、腫瘍の成長を阻害すると示され(Iacoveilli L et al., *J. Neurosci.* 26(32), 8388-97, 2006)、mG1uR4モジュレーターは、したがってまた癌の処置のための潜在的な役割を有し得る。

【0038】

最後に、味組織において発現されるうまみ味の受容体は、r_nG_iuR4受容体の変形であると示された(Eschle BK., *Neuroscience*, 155(2), 522-9, 2008)。結果として、mG1uR4モジュレーターはまた、味剤、風味剤、風味増強剤または食品添加剤として有用であり得る。

【0039】

さらなる従来技術文献は、以下のとおりである：

Shetty BV et al. (*J. Med. Chem.* 1970, 13(5): 886-895)には、ある(スピロ)キナゾリンスルホンアミドの合成および活性が記載されている。

Hirose N et al. (*Chem Pharm Bull* 1973, 21(5): 1005-1013)には、スピロ-シクロアルカン-キナゾリン誘導体に関する研究が記載されている。

US 3,714,093には、スピロ-ヘテロシクロアルキル-キナゾリノン誘導体が開示されている。

【0040】

Yamato M et al. (*Chem Pharm Bull* 1980, 28(9): 2623-2628)には、スピロ-ピペリジ

10

20

30

40

50

ン - キナゾリン誘導体の酸無水物との反応が記載されている。

Yamato M et al. (Chem Pharm Bull 1981, 29(12): 3494-3498)には、スピロ - イソクロマン - ピペリジン誘導体の合成および構造 - 活性関係が記載されている。

【0041】

Takai H et al. (Chem Pharm Bull 1985, 33(3): 1116-1128)には、潜在的な降圧薬としての(スピロ)2-オキソキナゾリン誘導体の合成が記載されている。

Yamato M et al. (Heterocycles 1987, 26(1): 191-197)には、スピロ - ピペリジン - キナゾリン誘導体の酢酸との反応が記載されている。

【0042】

WO 2004/022554には、キナゾリノン誘導体が開示されている。

10

WO 2004/039780には、MCHアンタゴニスト影響を有する新規なアルキン化合物およびこれらの化合物を含む医薬が開示されている。

WO 2004/092169には、スピロピペリジン化合物およびその医薬的使用が開示されている。

【0043】

Mustazza C et al. (Chem Pharm Bull 2006, 54(5): 611-622)には、数種のスピロ - ピペリジン - キナゾリン誘導体のNOPリガンドとしての合成および評価が記載されている。

Jitsuoka M et al. (Bioorg. Med. Chem. Let. 2008, 18: 5101-5106)には、ヒスタミンH3受容体インバースアゴニストのスピロ - イソベンゾフラノン群の合成および評価が記載されている。

20

【0044】

WO 2008/102749には、複素環式化合物が開示されている。

WO 2009/127609には、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としてのスピロ環式誘導体が開示されている。

Wang XS et al. (J. Comb. Chem. 2010, 12: 417-421)には、2,2-二置換キナゾリノン誘導体の組み合わせの合成が記載されている。

【0045】

WO 2010/008521には、アセチル補酵素Aカルボキシラーゼのモジュレーターおよびその使用の方法が開示されている。

30

WO 2010/094120には、ステアロイル - 補酵素Aデルタ - 9不飽和化酵素の阻害剤として有用な新規なスピロ化合物が開示されている。

Chen G et al. (Med. Chem. Commun. 2011, 2: 315-320)には、ジフェニルブチルピペリジンに基づく細胞オートファジー誘導因子が記載されている。

【0046】

EP 2 311 840には、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としてのスピロ環式誘導体が開示されている。

WO 2011/047481には、ステアロイル - 補酵素Aデルタ - 9不飽和化酵素の阻害剤として有用な新規なスピロ化合物が開示されている。

WO 2011/143444には、ジフェニルブチルピペリジンオートファジー誘導因子が開示されている。

40

Sharma M et al. (J. Org. Chem. 2012, 77: 929-937)には、生物学的に活性なスピロ - キナゾリノン誘導体の合成のための塩化シアヌルで触媒した温和なプロトコルが記載されている。

【0047】

本出願におけるあらゆる参考文献の引用は、当該参考文献が本出願に対する関連のある従来技術であるという承認ではない。

【発明の概要】

【0048】

発明の説明

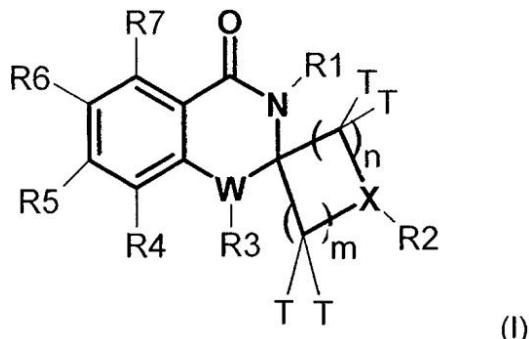
50

本発明は、新規なスピロ-キナゾリノン誘導体を提供する目的を有する。

【 0 0 4 9 】

本発明の目的は、驚くべきことに、1つの観点において、式(I)

【化 1】



10

武中：

Wは、N、OまたはCH、好ましくはNを示す；

X は、N または CH を示し；

R 1 は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを示し、それは、任意に 1 つまたは 2 つ以上の同一であるかまたは異なる置換基 T によって置換され得；

20

〔 0 0 5 0 〕

R 2 は、(NY)_p - アルキル、(NY)_p - シクロアルキル、(NY)_p - シクロアルキルアルキル、(NY)_p - ヘテロシクリル、(NY)_p - ヘテロシクリルアルキル、(NY)_p - アリール、(NY)_p - アリールアルキル、(NY)_p - ヘテロアリール、(NY)_p - ヘテロアリールアルキル、(NY)_p - C (O) - アルキル、(NY)_p - C (O) - シクロアルキル、(NY)_p - C (O) - ヘテロシクリル、(NY)_p - C (O) - アリール、(NY)_p - C (O) - アルキル - アリール、(NY)_p - C (O) - ヘテロアリール、(NY)_p - C (O) - アルキル - ヘテロアリール、(NY)_p - C (O) O - アルキル、(NY)_p - C (O) O - シクロアルキル、(NY)_p - C (O) O - アルキル - シクロアルキル、(NY)_p - C (O) O - ヘテロシクリル、(NY)_p - C (O) O - アルキル - ヘテロシクリル、(NY)_p - C (O) O - アリール、(NY)_p - C (O) O - アリール - アリール、(NY)_p - C (O) O - ヘテロアリール、(NY)_p - C (O) O - アルキル - アリール、(NY)_p - C (O) O - ヘテロアリール、(NY)_p - C (O) NH - アルキル、(NY)_p - C (O) NH - シクロアルキル、(NY)_p - C (O) NH - アルキル - シクロアルキル、(NY)_p - C (O) NH - ヘテロシクリル、(NY)_p - C (O) NH - アルキル - ヘテロシクリル、(NY)_p - C (O) NH - アリール、(NY)_p - C (O) NH - アルキル - アリール、(NY)_p - C (O) NH - ヘテロアリール、(NY)_p - C (O) NH - アルキル - ヘテロアリール、(NY)_p - S (O)₂ - アルキル、(NY)_p - S (O)₂ - シクロアルキル、(NY)_p - S (O)₂ - アルキル - シクロアルキル、(NY)_p - S (O)₂ - ヘテロシクリル、(NY)_p - S (O)₂ - アリール、(NY)_p - S (O)₂ - アルキル - アリール、(NY)_p - S (O)₂ - ヘテロアリール、(NY)_p - S (O)₂ - アルキル - ヘテロアリールを示し、それは、任意に 1 つまたは 2 つ以上の同一であるかまたは異なる置換基 T によって置換され得；

30

[0 0 5 1]

R₃は、WがNまたはC Hである場合には、R₃は、Hまたはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを示し；それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得：

50

WがOである場合には、R3は不在であり；

【0052】

R4、R5、R6、R7は、互いに独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロゲン、F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NYY、CF₃、OCF₃、O-アルキル、O-アルキル-ヘテロシクリル、O-アルキル-アリール、O-アルキル-ヘテロアリール、O-アルキル-NYY、O-アルキル-O-アルキル、C(O)OY、C(O)NY-アルキル-NYY、C(O)NYY、C(O)-アルキル、C(O)-ヘテロシクリル、S(O)₂-Yを示し；それによってアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得；

10

【0053】

Tは、互いに独立して、H、アルキル、ハロゲン、F、Cl、Br、I、OH、CN、NO₂、NYY、CF₃、OCF₃、O-アルキル、O-アルキル-ヘテロシクリル、アルキル-NYY、O-アルキル-アリール、O-アルキル-ヘテロアリール、O-アルキル-O-アルキル-O-アルキル、C(O)OY、C(O)NY-アルキル-NYY、C(O)NYY、S(O)₂-Y、S-アルキルを示し；または2つの隣接した置換基Tはまた、それらが結合した原子と一緒にシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成することができ；

【0054】

Yは、互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキル-O-アルキルを示し；

20

n、mは、互いに独立して1または2を示し；

pは、XがNである場合には互いに独立して0を示すか、またはXがCHである場合には互いに独立して1を示す；

で表される化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供することにより解決された。

【0055】

好ましい態様において、式(I)による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

30

n、mは、共に2を示す。

【0056】

好ましい態様において、式(I)による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

n、mは、共に1を示す。

【0057】

好ましい態様において、式(I)および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

40

Xは、Nを示し；

pは、0を示す。

【0058】

好ましい態様において、式(I)および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

Xは、CHを示し；

pは、1を示す。

50

【0059】

好ましい態様において、式(I)および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

R1は、アルキル、好ましくはメチル、エチルもしくはプロピル、またはシクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、またはアリール、好ましくはフェニル、またはヘテロアリール、好ましくはピリジル、チアゾリル、ベンズイミダゾールもしくはベンゾフラニルを示し；それは、任意に1つまたは2つ以上の同一であるかまたは異なる置換基Tによって置換され得る。

【0060】

10

好ましい態様において、式(I)および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

R1は、メチル、エチル、メトキシ-エチル、1-メトキシ-エタン-2-イル、メトキシ-プロピル、1-メトキシ-プロパン-3-イル、シクロプロピル、フェニル、メチル-フェニル、1-メチル-フェン-4-イル、1-メチル-フェン-3-イル、ヒドロキシ-フェニル、1-ヒドロキシ-フェン-2-イル、1-ヒドロキシ-フェン-3-イル、1-ヒドロキシ-フェン-4-イル、メトキシ-フェニル、1-メトキシ-フェン-4-イル、1-メトキシ-フェン-3-イル、1-メトキシ-フェン-2-イル、フルオロ-フェニル、1-フルオロ-フェン-4-イル、フルオロ-メトキシ-フェニル、プロモ-フェニル、1-プロモ-フェン-4-イル、シアノ-フェニル、1-シアノ-フェン-4-イル、1-メトキシ-2-フルオロ-フェン-4-イル、ピリジル、ピリジン-3-イル、メトキシ-ピリジル、2-メトキシ-ピリジン-5-イル、チアゾリル、チアゾール-2-イル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾール-2-イル、ピラゾリル、ピラゾール-3-イル、メチル-ピラゾリル、1-メチル-3-ピラゾール-3-イル、メチル-ベンゾフラニル、2-メチル-ベンゾフラン-5-イル、ジメチル-アミノエチル、1,1-ジメチルアミノエタン-2-イル、ジメチル-アミノプロピル、1,1-ジメチルアミノプロパン-3-イル、ジメチル-アミノエトキシ-フェニル、1,1-ジメチル-アミノエトキシ-フェン-4-イル、メトキシ-エトキシ-フェニル、2-メトキシ-エトキシ-フェン-4-イル、クロロ-フェニル、1-クロロ-フェン-4-イル、トリフルオロメトキシ-フェニル、1-トリフルオロメトキシ-フェン-4-イル、トリフルオロメチル-フェニル、1-トリフルオロメチル-フェン-4-イル、トリフルオロメチル-クロロ-フェニル、1-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェン-4-イル、トリフルオロメトキシ-クロロ-フェニル、1-トリフルオロメトキシ-2-クロロ-フェン-4-イル、メチル-スルホニル-フェニル、1-メチル-スルホニル-フェン-4-イル、メチル-チオ-フェニル、メチル-チオ-フェン-4-イルを示す。

【0061】

30

好ましい態様において、式(I)および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

R2は、メチル、エチル、プロペニル、シクロプロピルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、トリフルオロメトキシ-フェニルメチル、クロロ-フェニルメチル、クロロ-フェニルエチル、ジフルオロ-フェニルメチル、シアノ-フェニルメチル、ヒドロキシ-フェニルメチル、ピリジルメチル、フルオロ-ピリジルメチル、フルオロ-フェニルメチル、フルオロ-フェニルエチル、ジメチル-フェニルメチル、メチル-フェニルメチル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-メチル、メトキシ-フェニルメチル、クロロ-チオフェニルメチル、エチル-フェニルメチル、ジクロロ-フェニルメチル、クロロ-フェニルエチル、クロロ-フェニルプロピル、ジフルオロ-フェニルエチル、メチル-ピロリルメチル、メチル-フラニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、プロモ-チアゾリルメチル、メチル-ピラゾリルメチル、ジフルオロ-フェニルブ

40

50

ロピル、メチル - チアゾリルメチル、メチル - イソキサゾリルメチル、[1 , 2 , 4] - オキサジアゾリルメチル、メチル - イミダゾリルメチル、イミダゾ - ピリジルメチル、フルオロ - フェニルメチル、トリフルオロメチル - フェニルメチル、ニトロ - フェニルメチル、フェニルメチルオキシ - フェニルメチル、ナフチルメチル、イソブチル - フェニルメチル、イソプロピル - フェニルメチル、トリフルオロ - フェニルメチル、ジクロロ - フェニル - カルボニル、フルオロ - フェニル - カルボニル、ジフルオロ - フェニル - トリフルオロエチル、フルオロ - フェニル - トリフルオロエチル、t e r t . - ブチル - カルバメート、ジフルオロ - フェニル - メチル - アミノ、フェニル - メチル - アミノ、アセトアミド、トリフルオロ - アセトアミド、ベンズアミド、フェニルアミノ、メタン - スルホニアミド、ベンゼン - スルホニアミド、トリフルオロメチル - ベンゼン - スルホニアミド、フェニル尿素、メチル尿素を示す。

【 0 0 6 2 】

好ましい態様において、式 (I) および上の態様による化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供し、ここで：

R 3 は、W が N または C H である場合には H を示す。

【 0 0 6 3 】

別の観点において、本発明の目的は、驚くべきことに、以下のものからなる群から選択された化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を提供することにより解決された：

10

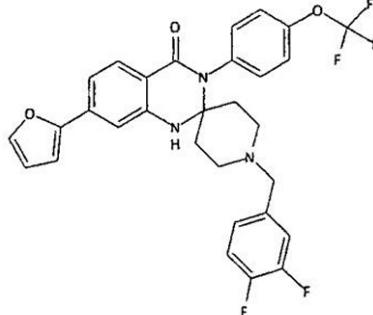
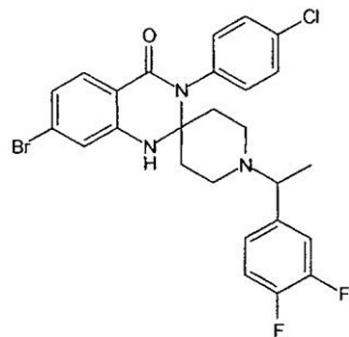
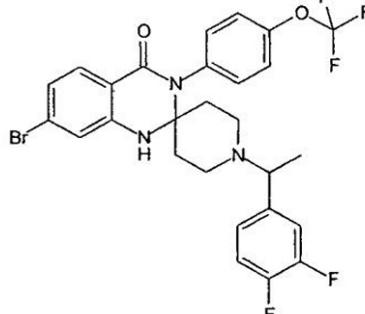
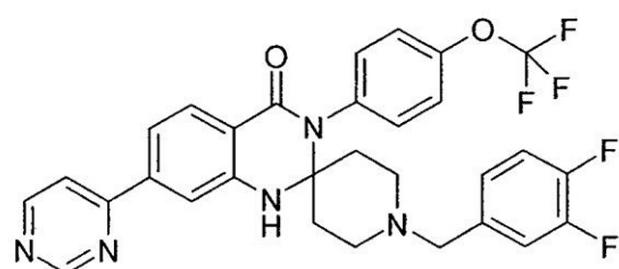
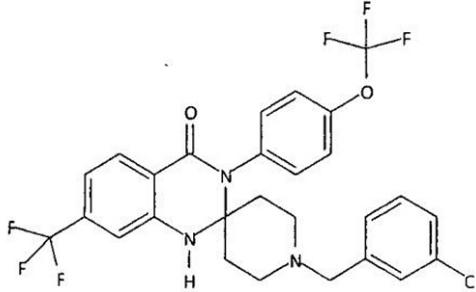
20

【表1】

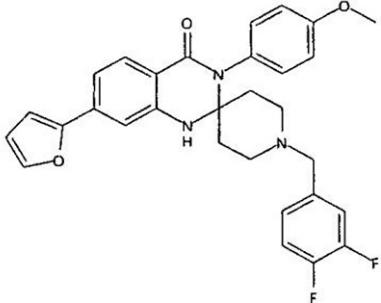
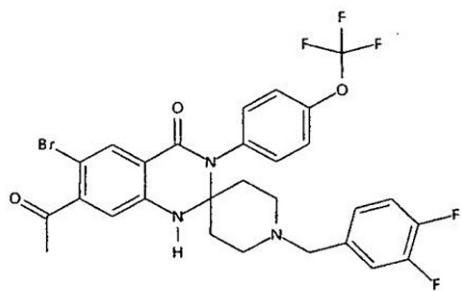
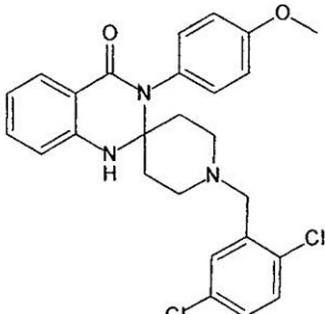
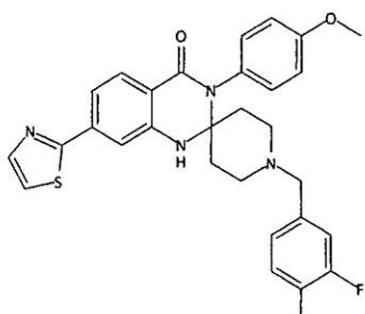
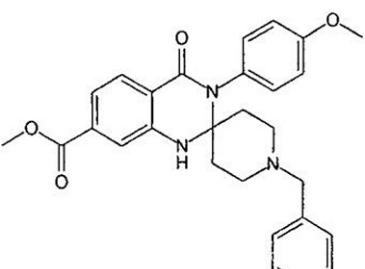
化合物番号	化学構造	
1		10
2		20
3		30
4		40
5		

【0064】

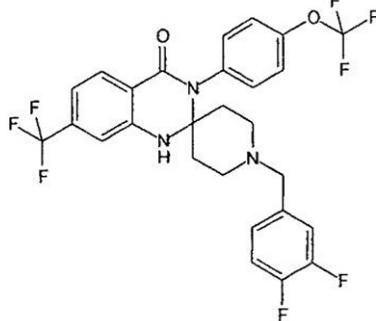
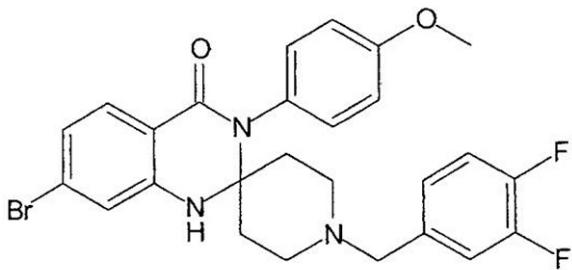
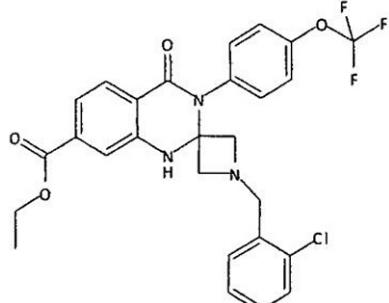
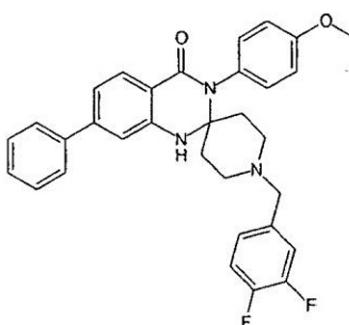
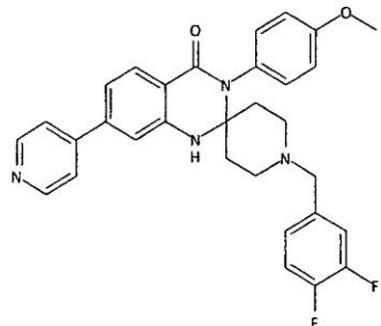
【表2】

6		10
7		20
8		30
9		40
10		50

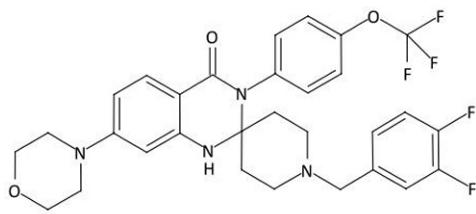
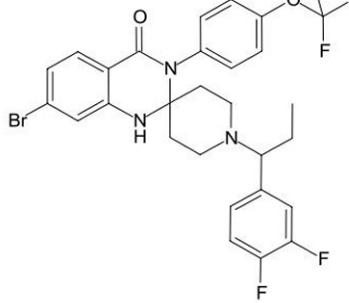
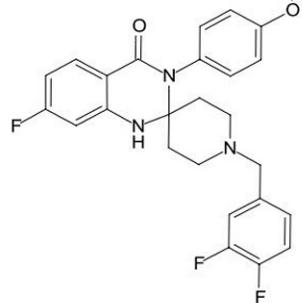
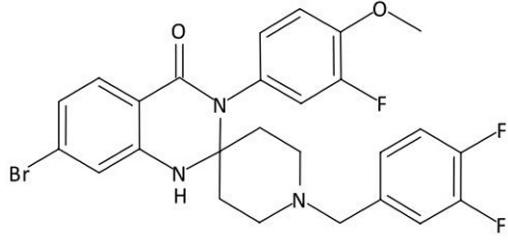
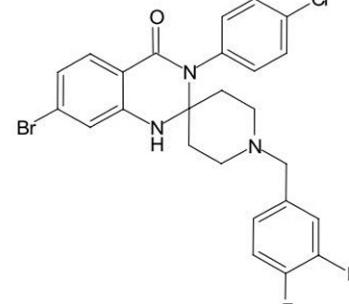
【表 3】

11		10
12		20
13		30
14		40
15		50

【表4】

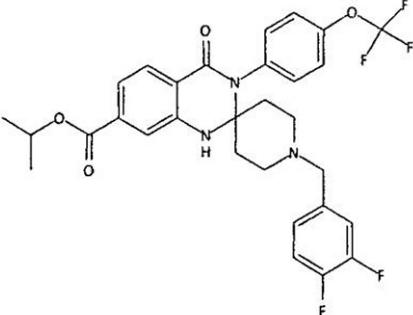
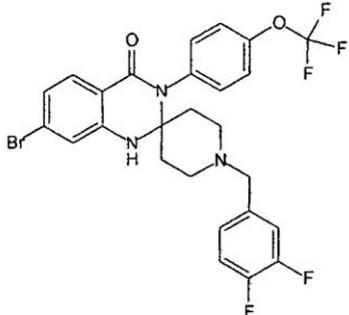
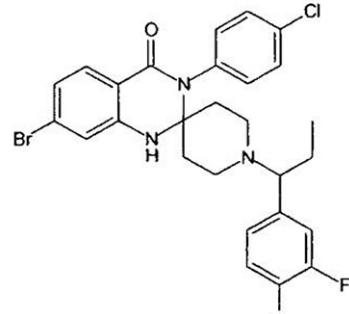
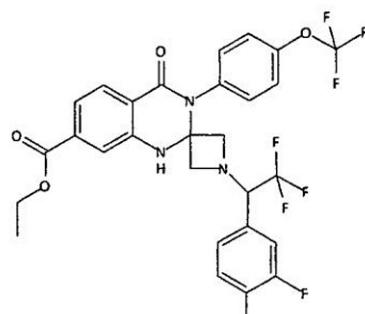
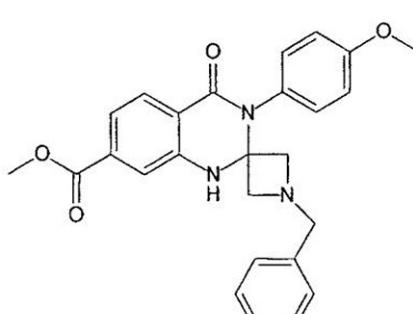
16		10
17		20
18		30
19		40
20		50

【表 5】

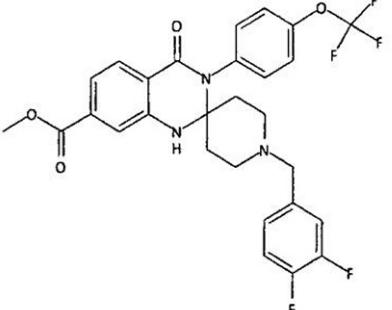
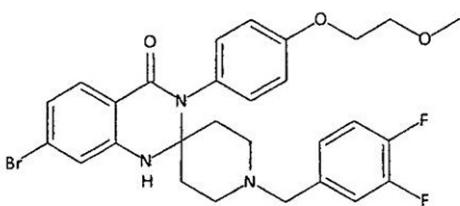
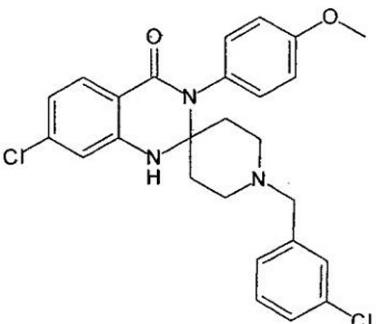
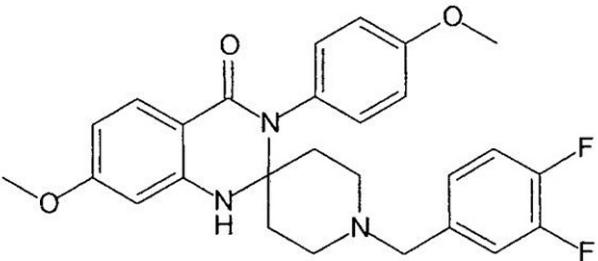
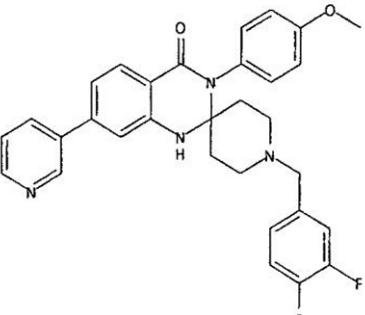
21		10
22		20
23		30
24		40
25		50

【表6】

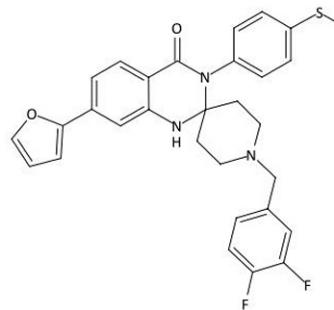
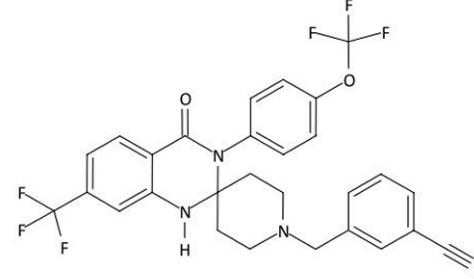
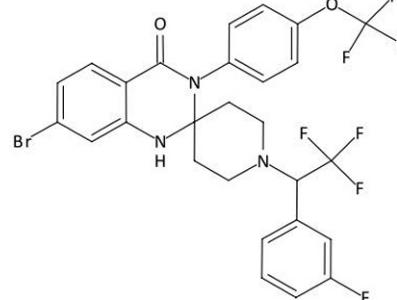
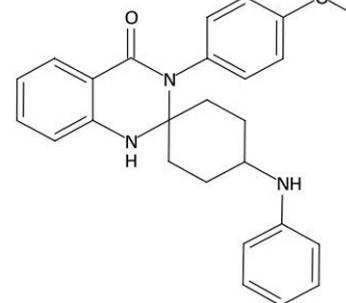
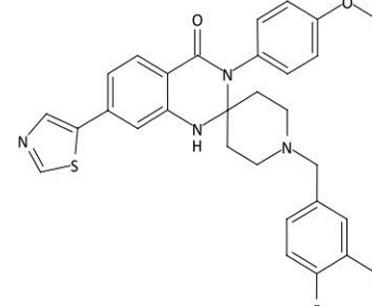
【表 7】

31		10
32		20
33		30
34		40
35		50

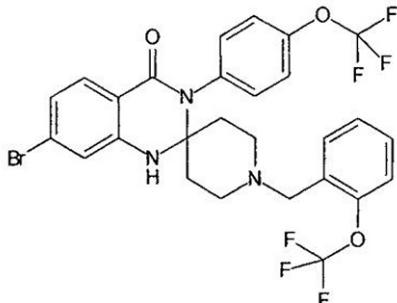
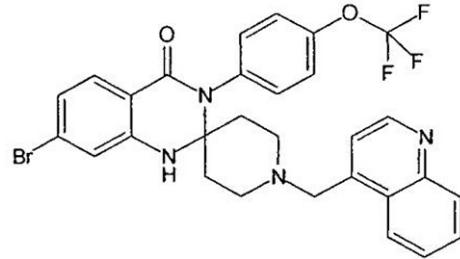
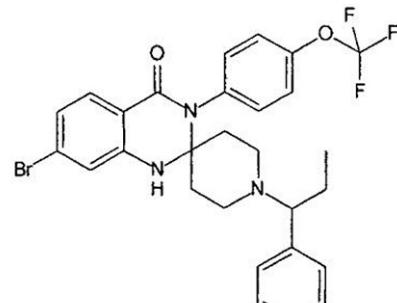
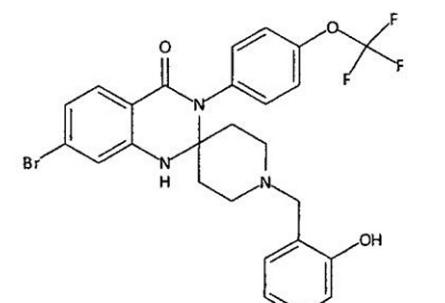
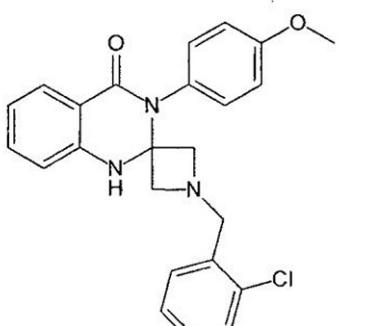
【表 8】

36		10
37		20
38		30
39		40
40		50

【表9】

41		10
42		20
43		30
44		40
45		

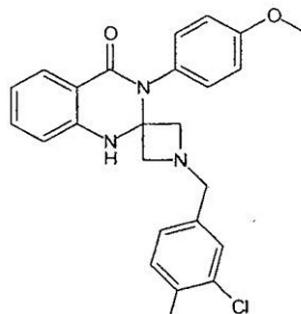
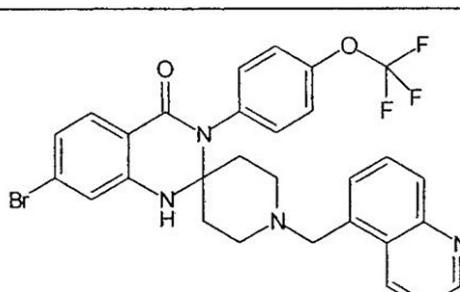
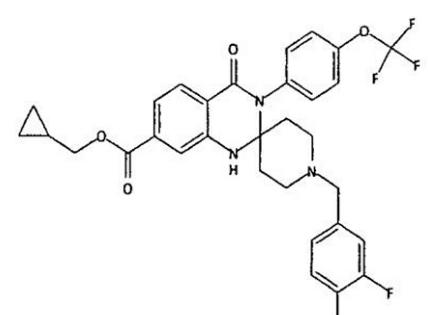
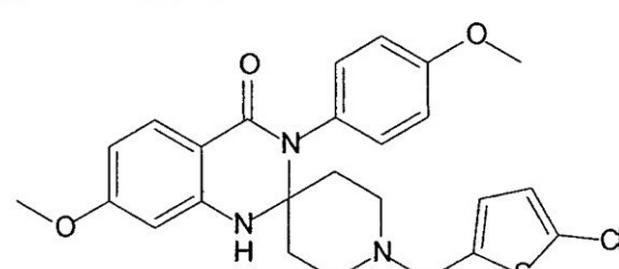
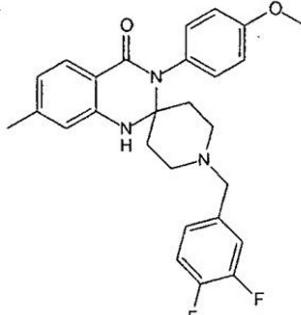
【表 1 0】

46		10
47		20
48		30
49		40
50		50

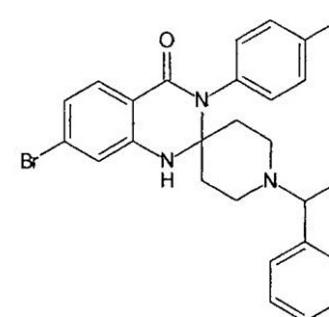
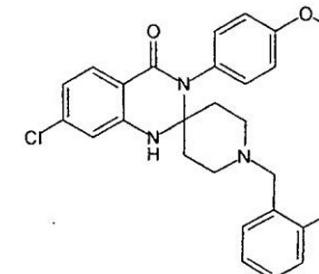
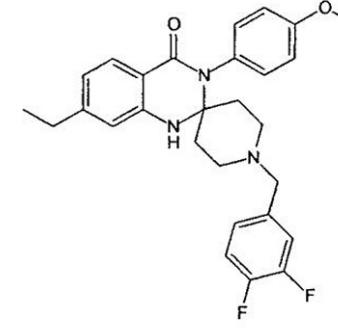
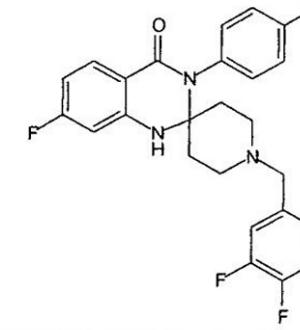
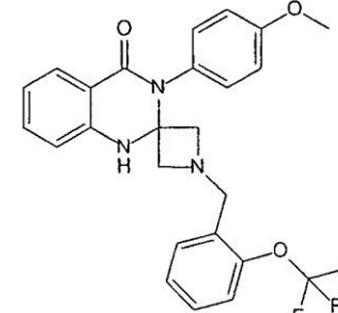
【表 1 1】

51	
52	
53	
54	
55	

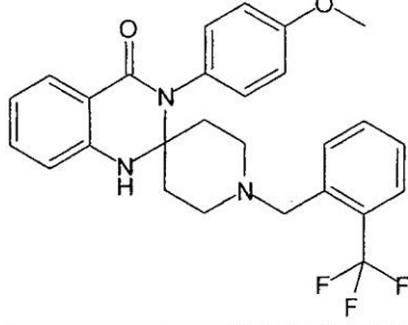
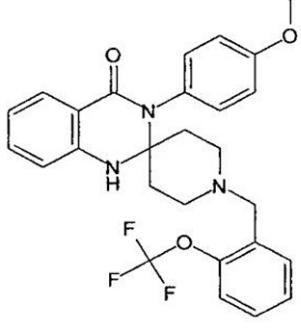
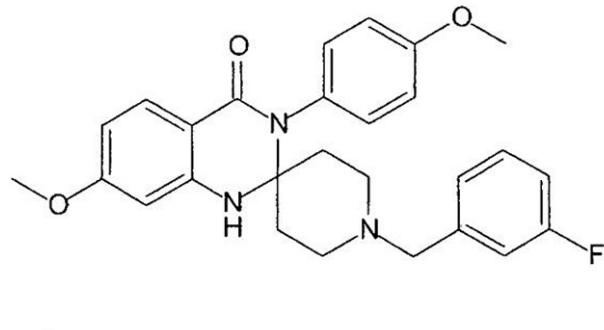
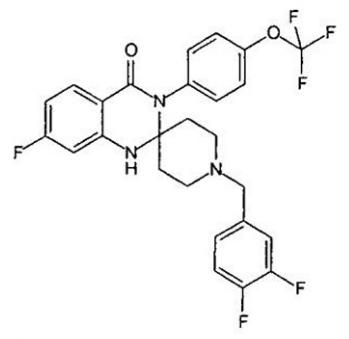
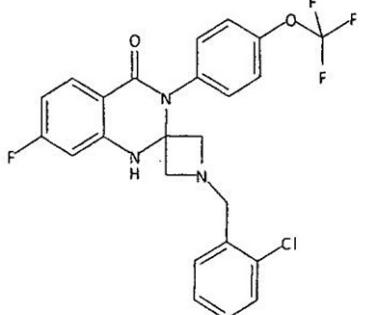
【表 1 2】

56		10
57		20
58		30
59		40
60		50

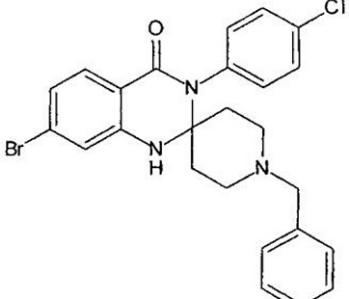
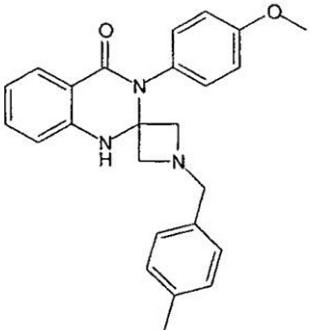
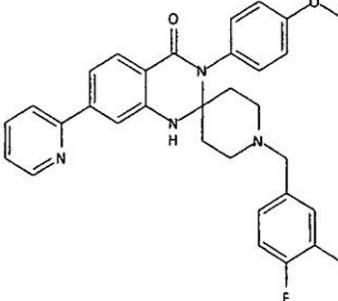
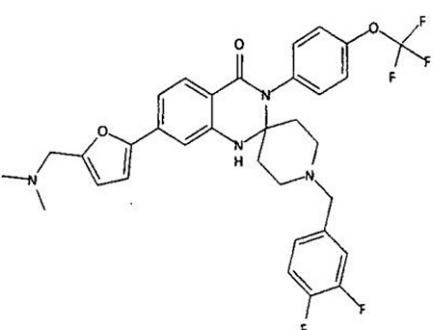
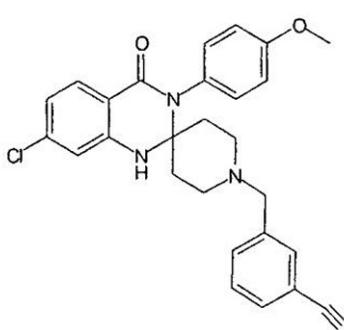
【表13】

61	
62	
63	
64	
65	

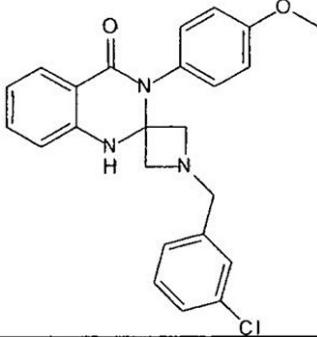
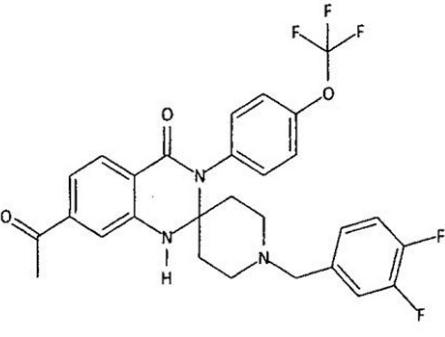
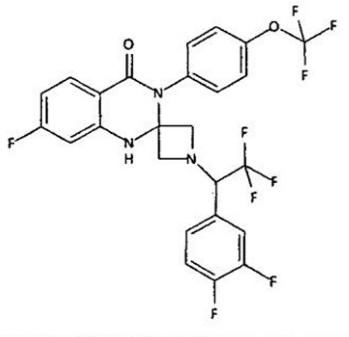
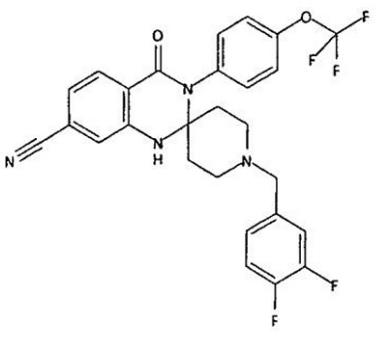
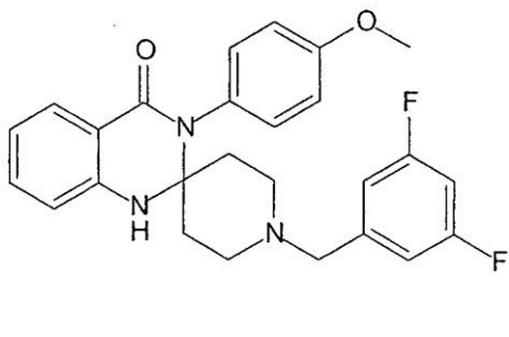
【表 1 4】

66		10
67		20
68		30
69		40
70		50

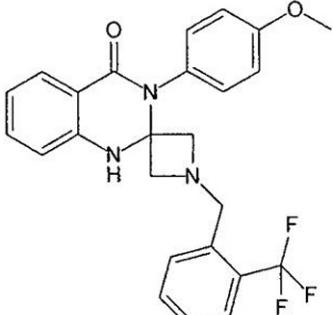
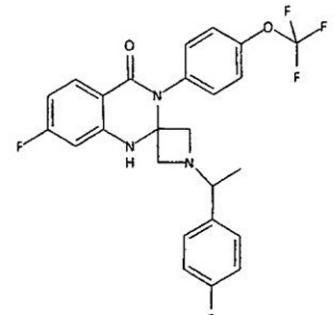
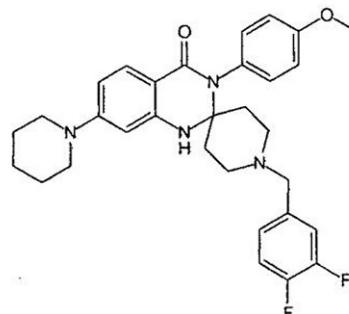
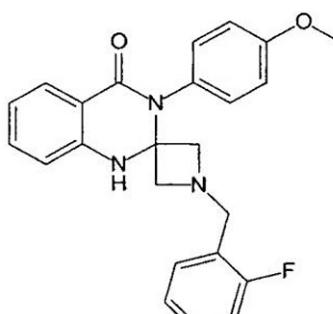
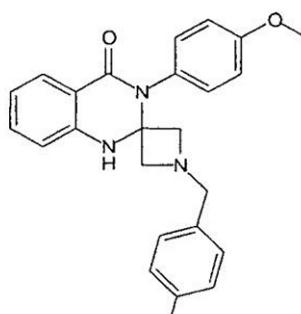
【表 15】

71		10
72		20
73		30
74		40
75		50

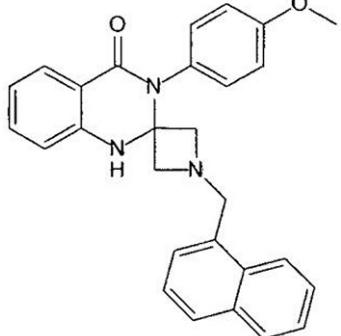
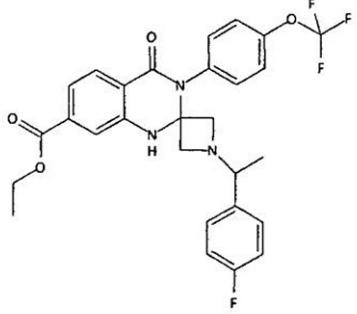
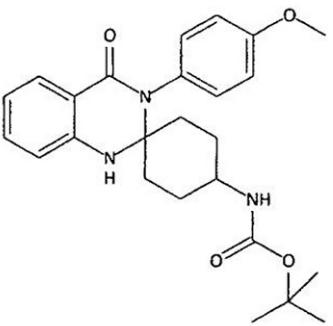
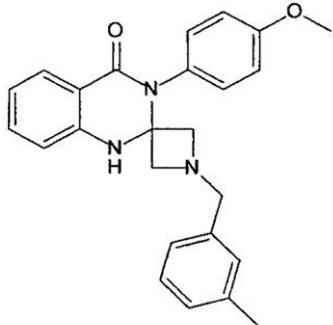
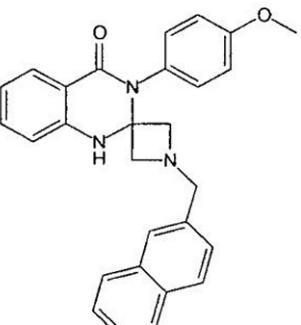
【表 1 6】

76		10
77		20
78		30
79		40
80		50

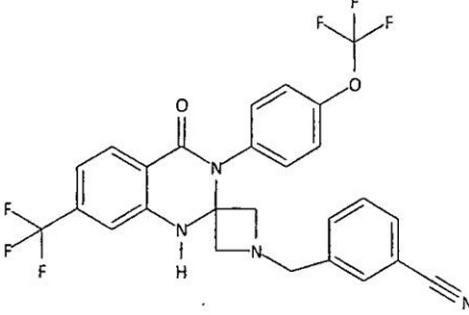
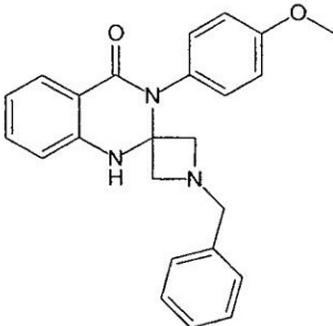
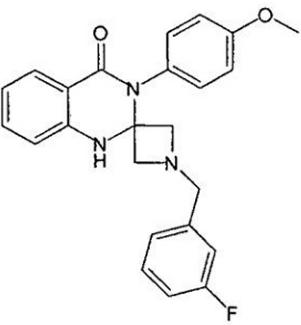
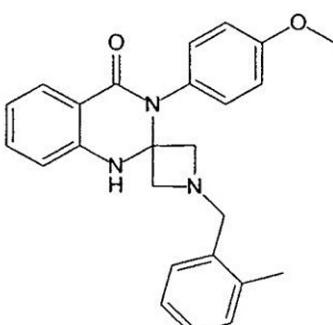
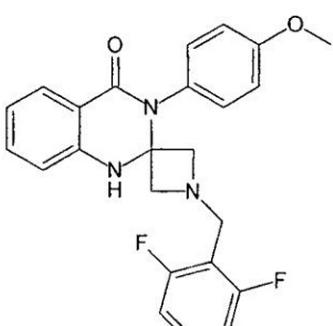
【表 1 7】

81		10
82		20
83		30
84		40
85		50

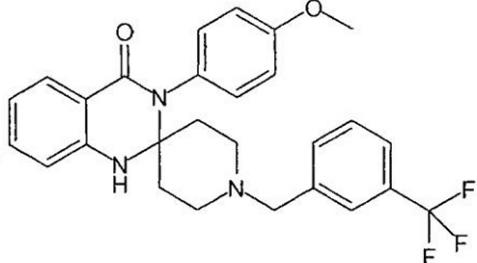
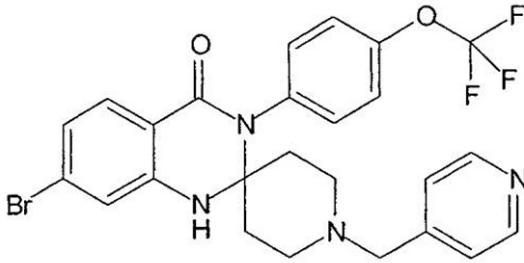
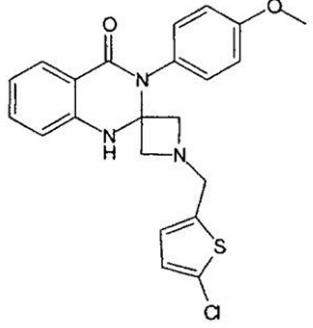
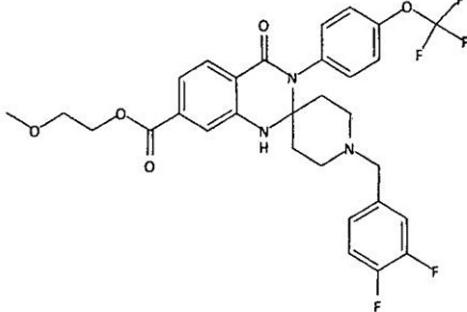
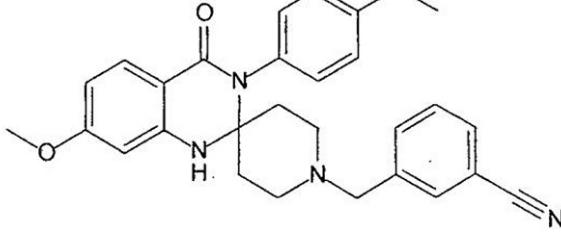
【表 1 8】

86		10
87		20
88		30
89		40
90		50

【表 1 9】

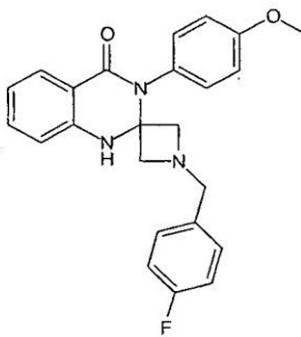
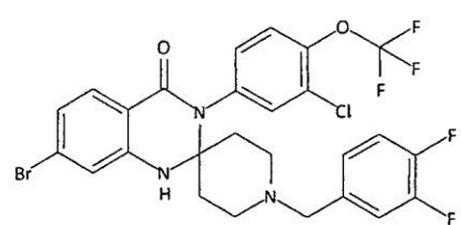
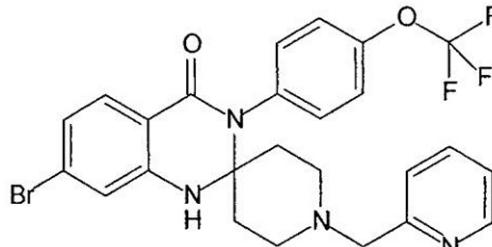
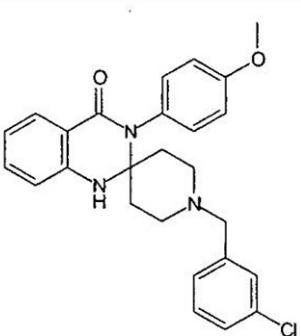
91		10
92		20
93		30
94		40
95		50

【表 2 0】

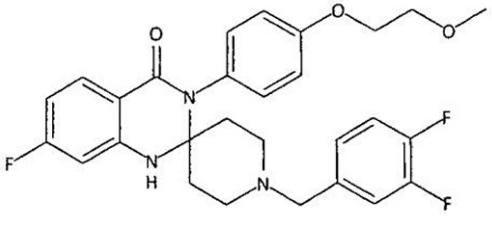
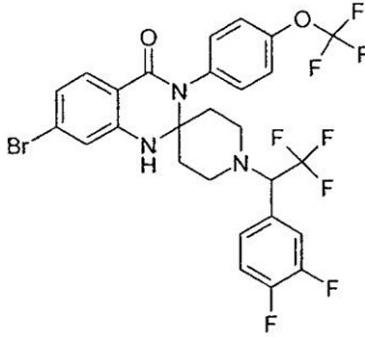
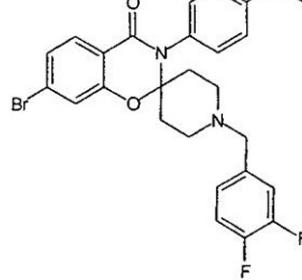
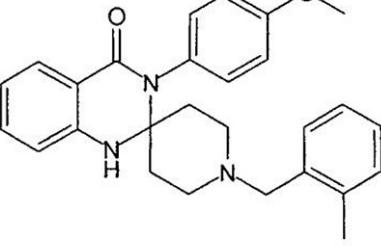
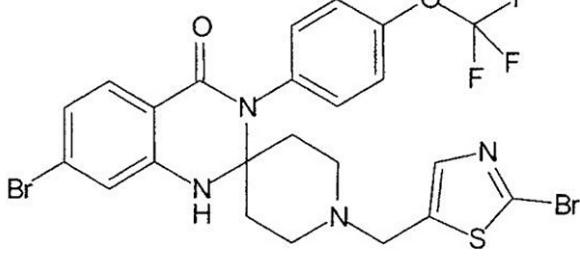
96		10
97		20
98		30
99		40
100		50

【0 0 8 3】

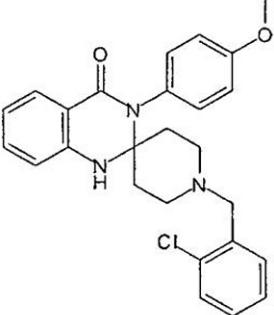
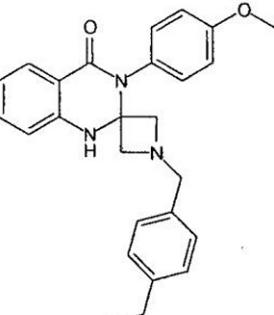
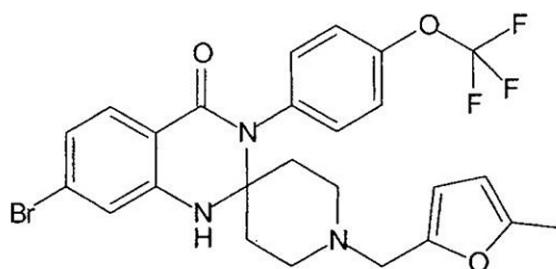
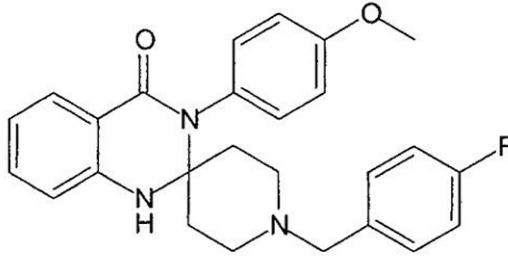
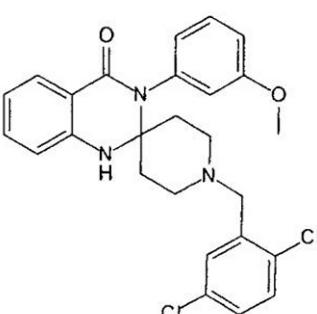
【表 2 1】

101		10
102		20
103		30
104		40
105		50

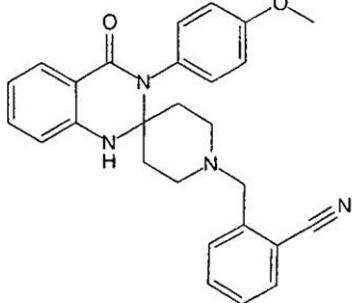
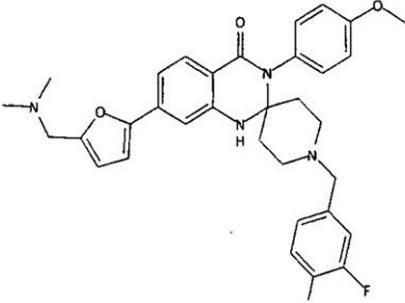
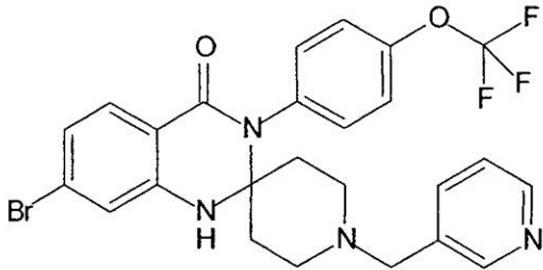
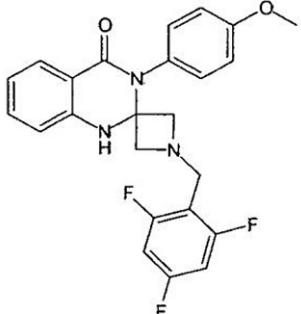
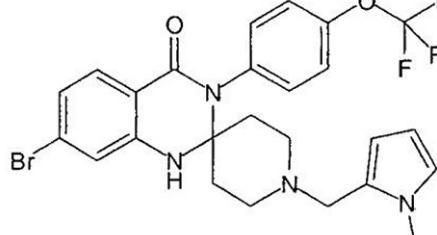
【表 2 2】

106		10
107		20
108		30
109		40
110		50

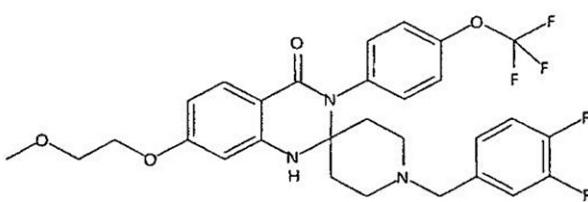
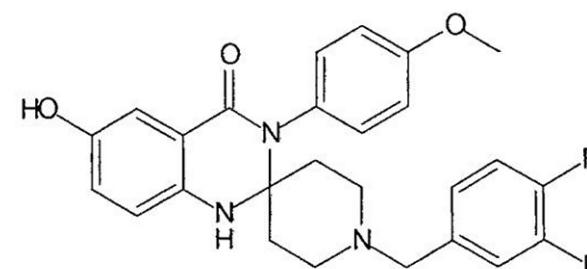
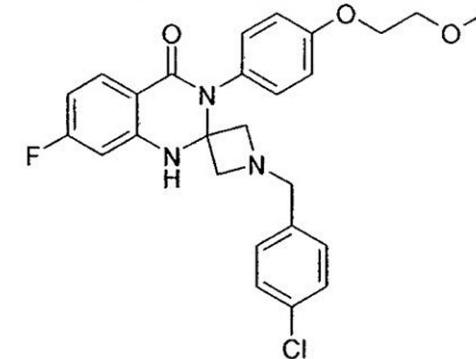
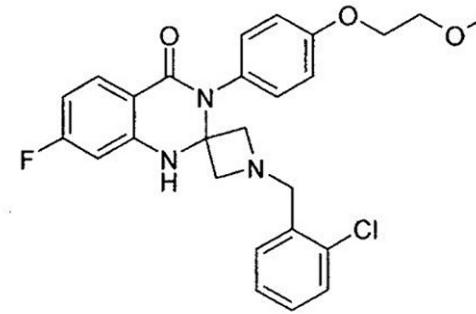
【表 2 3】

111		10
112		20
113		30
114		40
115		50

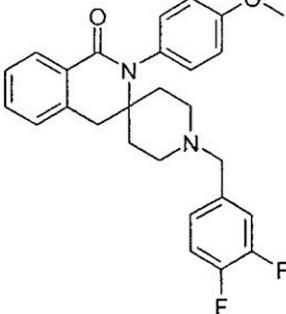
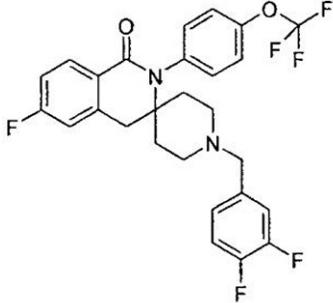
【表 2 4】

116		10
117		20
118		30
119		40
120		50

【表 25】

121		10
122		20
123		30
124		40
125		50

【表 2 6】

126		10
127		

【0089】

疑義の回避のために、上に例示した化合物の化学的名称および化学構造が誤りにより対応しない場合には、化学構造が、化合物を一義的に定義するものと見なす。

本明細書中に開示した式(I)および化合物1～127の好ましいサブセット/態様を含む、上に一般的に、または明確に開示したすべての化合物を、以下で(本)発明の化合物と称する。

【0090】

化合物、特に本発明の化合物を定義するために本明細書中で使用する命名法は、一般に化合物および特に有機化合物のためのIUPAC組織の規則に基づいている。

本発明の上記の化合物の説明のために示す用語は、常に、記載または特許請求の範囲において他に示さない限り以下の意味を有する：

【0091】

用語「非置換」は、対応するラジカル、基または部分が置換基を有しないことを意味する。

用語「置換」は、対応するラジカル、基または部分が1つまたは2つ以上の置換基を有することを意味する。ラジカルが複数の置換基を有し、様々な置換基の選択が特定される場合には、置換基は互いに独立して選択され、同一である必要はない。

【0092】

本発明の目的のため、用語「アルキル」または「A」および接頭語「アルク(alk)」を有する他の基は、分枝状または直鎖状であってもよく、好ましくは1～10の炭素原子を有する非環式の飽和または不飽和の炭化水素ラジカル、つまりC₁～C₁₀アルカニル、C₂～C₁₀アルケニルおよびC₂～C₁₀アルキニルを指す。アルケニルは、少なくとも1つのC-C二重結合を有し、アルキニルは、少なくとも1つのC-C三重結合を有する。アルキニルは、さらにまた少なくとも1つのC-C二重結合を有してもよい。

【0093】

好適なアルキルラジカルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、2-または3-メチル-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-テトラデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-イコサニル、n-ドコサニル、エチレニル(ビニル)、プロペニル(-CH=CH₂)

10

20

30

40

50

$C_2 H = C H_2$; $- C H = C H - C H_3$ 、 $- C (= C H_2) - C H_3$ ）、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、オクタジエニル、オクタデセニル、オクタデカ-9-エニル、イコセニル、イコサ-11-エニル、(Z)-イコサ-11-エニル、ドコサニル、ドコサ-13-エニル、(Z)-ドコサ-13-エニル、エチニル、ブロピニル(- $C H_2 - C C H$ 、 $- C C - C H_3$)、ブチニル、ベンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルである。特に好ましいのは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。 $C_1 \sim C_4$ アルキルラジカルは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルである。

【0094】

本発明の目的のため、用語「シクロアルキル」は、3~20個、好ましくは3~12個、最も好ましくは3~8個の炭素原子を含む1~3個の環を有する飽和の、および部分的に不飽和の非芳香族環状炭化水素基/ラジカルを指す。シクロアルキルラジカルはまた、二環式または多環式系の一部であってもよく、ここで、例えばシクロアルキルラジカルは、本明細書中で定義したようにアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルラジカルに、あらゆる可能な、および所望される環員(単数または複数)によって融合している。一般式で表される化合物への結合を、シクロアルキルラジカルのあらゆる可能な環員を介して達成することができる。好適なシクロアルキルラジカルの例は、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、シクロデシル、シクロヘキセニル、シクロペンテニルおよびシクロオクタジエニルである。特に好ましいのは、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキルおよび $C_4 \sim C_8$ シクロアルキルである。 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキルラジカルは、例えばシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルである。

【0095】

本発明の目的のため、用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、炭素原子および同一であるかまたは異なっている1、2、3、4または5個のヘテロ原子、特に窒素、酸素および/または硫黄を含む、3~20個、好ましくは5個または6~14個の環原子の単環式系または多環式系を指す。環状系は、飽和、单または多不飽和であってもよいが、芳香族であり得ない。少なくとも2つの環からなる環状系の場合において、環は、融合しているか、またはスピロもしくは他の方法で結合していてもよい。かかる「ヘテロシクリル」ラジカルは、任意の環員を介して結合し得る。

【0096】

用語「ヘテロシクリル」はまた、複素環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および/または芳香族の系の一部である系を含み、例えばここで複素環は、本明細書中で定義した「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に、ヘテロシクリルラジカルの任意の所望のおよび可能な環員を介して融合している。一般式で表される化合物への結合を、ヘテロシクリルラジカルの任意の可能な環員を介して達成することができる。好適な「ヘテロシクリル」ラジカルの例は、ピロリジニル、チアピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフリル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、イミダゾリジニル、2-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタニルである。

【0097】

本発明の目的のため、用語「アリール」は、3~14個、好ましくは5~14個、より好ましくは5~10個の炭素原子を有する単環式または多環式の芳香族炭化水素系を指す。用語「アリール」はまた、芳香環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および/または芳香族の系の一部である系を含み、例えばここで芳香環は、本明細書中で定義した「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に、アリールラジカルの任意の所望のおよび可能な環員を介して融合している。一般式で表される化合物への結合を、アリールラジカルの任意の可能な環員を介して達成す

10

20

30

40

50

ることができる。好適な「アリール」ラジカルの例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびアントラセニル、しかし同様にインダニル、インデニル、または1,2,3,4-テトラヒドロナフチルである。最も好ましいアリールは、フェニルである。

【0098】

本発明の目的のための用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個、適切な場合にはまた2個、3個、4個または5個のヘテロ原子、好ましくは窒素、酸素および/または硫黄を含み、ここでヘテロ原子が同一であるかまたは異なる、3~15、好ましくは5~14、より好ましくは5、6または7員環の単環式または多環式芳香族炭化水素ラジカルを指す。窒素原子の数は、好ましくは0、1、2または3であり、酸素および硫黄原子の数は、独立して0または1である。用語「ヘテロアリール」はまた、芳香環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および/または芳香族の系の一部である系を含み、例えばここで芳香環は、本明細書中で定義した「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に、ヘテロアリールラジカルの任意の所望のおよび可能な環員を介して融合している。一般式で表される化合物への結合を、ヘテロアリールラジカルの任意の可能な環員を介して達成することができる。

【0099】

好適な「ヘテロアリール」の例は、アクリジニル、ベンズジオキシニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンジルフラニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、チオフェニル、トリアジニル、トリアゾリルである。

【0100】

本発明の目的のために、用語「アルキル-シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「アルキル-ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリルアルキル」、「アルキル-アリール」、「アリールアルキル」、「アルキル-ヘテロアリール」および「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールが各々上に定義した通りであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールラジカルが一般式で表される化合物に、アルキルラジカル、好ましくはC₁~C₈アルキルラジカル、より好ましくはC₁~C₄アルキルラジカルを介して結合していることを意味する。

【0101】

本発明の目的のため、用語「アルキルオキシ」または「アルコキシ」は、酸素原子に結合した上記の定義によるアルキルラジカルを指す。一般式で表される化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、メトキシ、エトキシおよびn-プロピルオキシ、プロポキシ、イソプロポキシである。好ましいのは、示した数の炭素原子を有する「C₁~C₄アルキルオキシ」である。

【0102】

用語「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」は、本発明の目的のために酸素原子に結合した上記の定義によるシクロアルキルラジカルを指す。一般式で表される化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシである。好ましいのは、示した数の炭素原子を有する「C₃~C₉シクロアルキルオキシ」である。

10

20

30

40

50

【0103】

用語「ヘテロシクリルオキシ」は、本発明の目的のために酸素原子に結合した上記の定義によるヘテロシクリルラジカルを指す。一般式で表される化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、ピロリジニルオキシ、チアピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシである。

【0104】

用語「アリールオキシ」は、本発明の目的のために酸素原子に結合した上記の定義によるアリールラジカルを指す。一般式で表される化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、フェニルオキシ、2-ナフチルオキシ、1-ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ、インダニルオキシである。好ましいのは、フェニルオキシである。

10

【0105】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、本発明の目的のために酸素原子に結合した上記の定義によるヘテロアリールラジカルを指す。一般式で表される化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、ピロリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシ、イミダゾリルオキシ、チアゾリルオキシである。

【0106】

用語「カルボニル」または「カルボニル部分」は、本発明の目的のために-C(=O)-基を指す。

用語「アルキルカルボニル」は、本発明の目的のために「アルキル-C(=O)-」基を指し、ここでアルキルは、本明細書中で定義した通りである。

20

【0107】

用語「アルコキシカルボニル」または「アルキルオキシカルボニル」は、本発明の目的のために「アルキル-O-C(=O)-」基を指し、ここでアルキルは、本明細書中で定義した通りである。

用語「アルコキシアルキル」は、本発明の目的のために「アルキル-O-アルキル-」基を指し、ここでアルキルは、本明細書中で定義した通りである。

【0108】

用語「ハロアルキル」は、本発明の目的のために、本明細書中で定義した少なくとも1個のハロゲンを有する少なくとも1個の炭素原子置換基を含む本明細書中で定義したアルキル基を指す。

30

【0109】

用語「ハロゲン」、「ハロゲン原子」、「ハロゲン置換基」または「Hal」は、本発明の目的のために、1個または適切な場合には複数個のフッ素(F、フルオロ)、臭素(Br、ブロモ)、塩素(Cl、クロロ)またはヨウ素(I、ヨード)原子を指す。称呼「ジハロゲン」、「トリハロゲン」および「パーハロゲン」は、それぞれ2つ、3つおよび4つの置換基を指し、ここで各置換基を、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から独立して選択することができる。「ハロゲン」は、好ましくはフッ素、塩素または臭素原子を意味する。フッ素は、ハロゲンがアルキル(ハロアルキル)またはアルコキシ基(例えばCF₃およびCF₃O)上で置換されている場合に最も好ましい。

【0110】

40

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、OH基を意味する。

用語「組成物」は、医薬組成物におけるように、本発明の目的のために、活性成分(単数もしくは複数)、ならびに担体および、成分の任意の2種もしくは3種以上の組み合わせ、錯体形成もしくは凝集から、または成分の1種もしくは2種以上の解離から、または成分の1種もしくは2種以上の他のタイプの反応もしくは相互作用から直接または間接的に生じるあらゆる生成物を構成する不活性成分(単数または複数)を含む生成物を包含することを意図する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容し得る担体を混合することにより作成されたあらゆる組成物を包含する。

【0111】

化合物「の投与」および「を投与する」の用語は、本発明の化合物または本発明の化合

50

物のプロドラッグを必要とする個人主義者に供給することを意味するものと理解されなければならない。

【0112】

本明細書中で使用する用語「有効量」は、例えば研究者または臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き起こす薬物または医薬品のあらゆる量を指す。さらに、用語「治療的に有効な量」は、かかる量を施与されていない対応する対象と比較して、疾患、障害または副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは寛解、または疾患もしくは障害の進行の速度の低下をもたらすあらゆる量を意味する。当該用語はまた、その範囲内に正常な生理学的機能を増強するのに有効な量を含む。

10

【0113】

本発明の化合物のすべての立体異性体は、混合物において、または純粋な、もしくは実質的に純粋な形態において熟考される。本発明の化合物は、不斉中心を任意の炭素原子において有することができる。したがって、それらは、それらのラセミ体の形態において、純粋な鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの形態において、またはこれらの鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの混合物の形態において存在することができる。混合物は、立体異性体の任意の所望の混合比を有してもよい。

【0114】

したがって、例えば、1つまたは2つ以上のキラリティーの中心を有し、ラセミ体またはジアステレオマー混合物として存在する本発明の化合物を、自体知られている方法によってそれらの光学的に純粋な異性体、つまり鏡像異性体またはジアステレオマーに分画することができる。本発明の化合物の分離は、キラルな、もしくは非キラルな相上でのカラム分離によって、あるいは任意に光学的に活性な溶媒からの、または光学的に活性な酸もしくは塩基を使用しての再結晶によって、あるいは光学的に活性な試薬、例えば光学的に活性なアルコールでの誘導体化およびその後のラジカルの除去によって起こり得る。

20

【0115】

本発明の化合物は、それらの二重結合異性体の形態において「純粋な」EもしくはZ異性体として、またはこれらの二重結合異性体の混合物の形態において存在してもよい。

可能な場合には、本発明の化合物は、互変異性体、例えばケト-エノール互変異性体の形態であってもよい。

30

【0116】

本発明の化合物が、任意の所望のプロドラッグ、例えばエステル、炭酸塩、カルバメート、尿素、アミドまたはリン酸塩の形態にあることが同様に可能であり、この場合において、実際に生物学的に活性な形態は、代謝によってのみ放出される。in vivoで変換されて生物活性剤（つまり本発明の化合物）を提供することができるあらゆる化合物は、本発明の範囲および精神内のプロドラッグである。

【0117】

プロドラッグの様々な形態は、当該分野において周知であり、例えば以下のものに記載されている：

(i) Wermuth CG et al., Chapter 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

40

(ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; および

(iii) Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

前記参考文献は、参照によって本明細書中に組み込まれる。

【0118】

化学物質が身体中で代謝物に変換され、それが適切な場合には同様に-より顕著な形態においてもいくつかの状況において所望の生物学的効果を引き起こし得ることが、さらに知られている。

本発明の化合物のいずれかからの代謝によってin vivoで変換されたあらゆる生物学的

50

に活性な化合物は、本発明の範囲および精神内の代謝物である。

【0119】

本発明の化合物がその同位体標識形態を含むことを、さらに意図する。本発明の化合物の同位体標識形態は、化合物の1個または2個以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子(单数)または原子(複数)によって置き換えられているという事実はさておき、この化合物と同一である。容易に商業的に入手可能であり、本発明の化合物中に周知の方法によって包含させることができると位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶CIを含む。本発明の化合物、そのプロドラッグまたは、前述の同位体および/もしくは他の原子の他の同位体の1もしくは2以上を含む薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることを意図する。

【0120】

本発明の同位体標識化合物を、多くの有益な方法において使用することができる。例えば、例えば同位体、例えば³Hまたは¹⁴Cを包含させた本発明の同位体標識化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに適している。これらの同位体、つまりトリチウム(³H)および炭素¹⁴(¹⁴C)は、単純な製造および優れた検出可能性のために特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素(²H)の本発明の化合物中への包含は、この同位体標識化合物のより高い代謝的安定性に起因する治療的利点を有する。より高い代謝的安定性は、増大したin vivoでの半減期またはより低い投薬量に直接解釈される。それは、ほとんどの状況の下で本発明の好ましい態様を表すだろう。本発明の同位体標識化合物を、通常、本テキスト中の合成スキームおよび関連する記載において、例の部において、および製造の部において開示した手順を行い、同位体標識していない反応体を容易に利用可能な同位体標識反応体によって置き換えることにより製造することができる。

【0121】

重水素(²H)をまた、化合物の酸化的代謝を主要な速度論的同位体効果によって操作するための目的のために本発明の化合物中に包含させることができる。主要な速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度の変化であり、それは、次にこの同位体交換の後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーにおける変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換によって、通常化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、したがって律速な結合切断における速度の低下が生じる。

【0122】

結合切断が多重生成物反応の座標に沿った鞍点領域において、またはその近辺において生じる場合には、生成物分布速度を、実質的に変化させることができる。説明のために：重水素が炭素原子に交換可能でない位置において結合している場合には、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度差が典型的である。この速度差が酸化に対して感受性である本発明の化合物に成功に適用される場合には、in vivoでのこの化合物的プロフィールを、大幅に修正し、改善された薬物動態学的特性をもたらすことができる。

【0123】

治療薬を発見し、開発する際に、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、一方所望のin vitro特性を保持することを試みる。乏しい薬物動態学的プロフィールを有する多くの化合物が酸化的代謝に対して感受性であると仮定することは、合理的である。現在利用可能なin vitro肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過に関する有用な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する本発明の重水素化された化合物の合理的な設計が可能になる。本発明の化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改善は、それによって得られ、in vivo半減期($t/2$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量反応曲線(AUC)の下の面積およびFの増大の点から；ならびに低下したクリアランス、用量および材料費の点から定量的に表現することができる。

【0124】

10

20

30

30

40

50

以下は、上記を例示することを意図する：酸化的代謝のための攻撃の複数の潜在的な部位、例えばベンジルの水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する本発明の化合物を、水素原子の様々な組み合わせが重水素原子によって置き換えられ、したがってこれらの水素原子のいくつか、大部分またはすべてが重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として製造する。半減期決定によって、酸化的代謝に対する耐性における改善の範囲、程度の、好ましく、かつ正確な決定が可能になる。このようにして、親化合物の半減期を、このタイプの重水素 - 水素交換の結果 100 %までによって拡張することができることが、決定される。

【0125】

本発明の化合物における重水素 - 水素交換をまた使用して、所望されない有毒な代謝物を減少させるかまたは除去するために出発化合物の代謝物スペクトルの好ましい修正を達成することができる。例えば、有毒な代謝物が酸化的炭素 - 水素 (C - H) 結合切断によって生じる場合には、特別の酸化が律速なステップでない場合であっても、重水素化された類似体によって望まれていない代謝物の產生が大幅に減少するかまたは除去されるだろうことを合理的に推測することができる。重水素 - 水素交換に関しての最先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994、および Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993中に見出され得る。

【0126】

本発明の化合物を、十分に塩基性の基、例えば第二または第三アミンを有する場合には、それらを無機および有機酸で塩に変換することができる。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩を、好ましくは塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、スルホ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、ラセミ酸、リンゴ酸、エンボン酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、タウロコール酸、グルタル酸、ステアリン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸で生成する。

【0127】

生成する塩は、とりわけ塩酸塩、塩化物、臭化水素酸塩、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシレート、炭酸塩、重炭酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、スルホ酢酸塩、トリフレート、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、エンボネート(embonate)、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、ステアリン酸塩、アスパラギン酸塩およびグルタマートである。本発明の化合物から生成する塩の化学量論は、さらに 1 の整数倍または非整数倍であり得る。

【0128】

本発明の化合物を、それらが十分に酸性の基、例えばカルボキシ、スルホン酸、リン酸またはフェノール基を含む場合には、無機および有機塩基でそれらの生理学的に許容される塩に変換することができる。好適な無機塩基の例は、アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムであり、有機塩基は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、t - ブチルアミン、t - オクチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレン - ジアミンおよびリシンである。本発明の化合物から生成する塩の化学量論は、さらに 1 の整数倍または非整数倍であり得る。

【0129】

本発明の化合物が、例えば結晶によって溶媒から、または水溶液から得ることができるこれらの溶媒和物および特に水和物の形態にあることが、同様に可能である。さらに、1、2、3 または任意の数の溶媒和物または水分子を本発明の化合物と合わせて、溶媒和物および水和物を得ることが、可能である。

用語「溶媒和物」によって、結晶の水和物、アルコラートまたは他の溶媒和物を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0130】

化学物質は、多形または修飾物と称される種々の秩序状態で存在する固体を形成することが知られている。多形物質の様々な修飾物は、それらの物理的特性において大いに異なり得る。本発明の化合物は様々な多形相で存在することができ、ある修飾物はさらに準安定であり得る。化合物のすべてのこれらの多形相は、本発明に属すると見なされるべきである。

【0131】

本発明の化合物は、驚くべきことに、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ4 (mG1uR4) の強力かつ / または選択的な調節、好ましくは正のアロステリック調節 (アゴニスト活性) によって特徴づけられる。

10

【0132】

それらの驚くほどに強力かつ / または選択的な受容体調節のために、本発明の化合物を、有利には、従来技術の他のそれほど有力でないかまたは選択的なモジュレーターと比較して低い用量で投与し、同時に尚同等の、またはさらに優れた所望の生物学的效果を達成することができる。さらに、かかる用量低下によって、有利にはより低いかまたは全くない医学的悪影響に導き得る。さらに、本発明の化合物の高い調節選択性は、適用する用量にかかわらずそれ自体で所望されない副作用の低下であると解釈され得る。

【0133】

mG1uR4陽性アロステリックモジュレーターである本発明の化合物は、一般に約100 μM未満、好ましくは約10 μM未満の、および最も好ましくは約1 μM未満の最大半量有効濃度 (EC₅₀) を有する。

20

【0134】

本発明の目的は、驚くべきことに、別の観点において、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ4 (mG1uR4) を調節するための、および / またはグルタマートレベルもしくはグルタミン酸作動性シグナリングを変化させるための本発明の化合物の使用を提供することにより解決された。

【0135】

用語「調節すること、変化させること、調節および / または変化」は、本発明の目的のために以下のように言及することを意図する：「部分的に、または完全に活性化させること、刺激すること、活性化および / または刺激」。この場合において、かかる活性化させること、刺激すること、活性化および / または刺激を通常の測定および決定の方法によって測定し、決定することは、平均的な当業者の専門知識の範囲内である。したがって、例えば部分的に活性化させること、刺激すること、活性化および / または刺激は、完全に活性化させること、刺激すること、活性化および / または刺激に関連して測定し決定することができる。

30

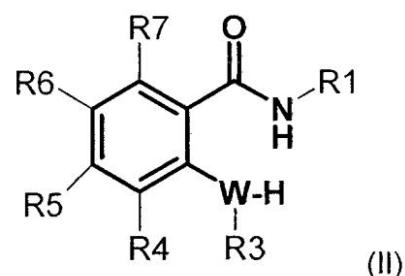
【0136】

本発明の目的は、驚くべきことに、別の観点において、本発明の化合物を製造する方法であって、以下のステップ：

(a) 式 (II)

40

【化2】

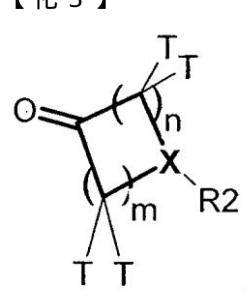


50

式中

W、R1、R3、R4、R5、R6、R7は、本明細書中で前に定義した通りである、
で表される化合物を、

式(III)

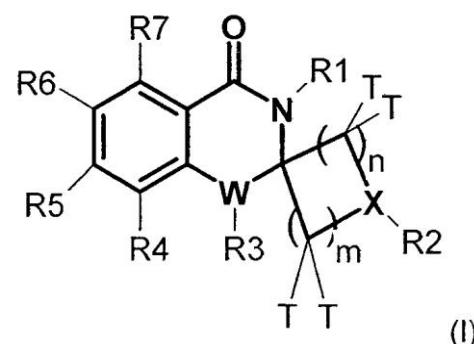


(III)

式中

X、R2、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りである、
で表される化合物と反応させて、

式(I)



(I)

式中

W、X、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りである、
30

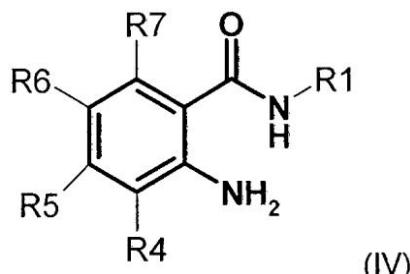
で表される化合物を得ること、

または

【0137】

(b) 式(IV)

【化5】



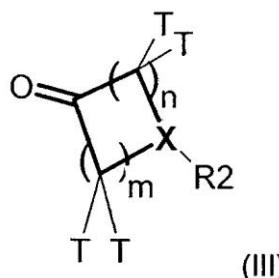
(IV)

式中

R1、R4、R5、R6、R7は、本明細書中で前に定義した通りである、
で表される化合物を、

式(III)

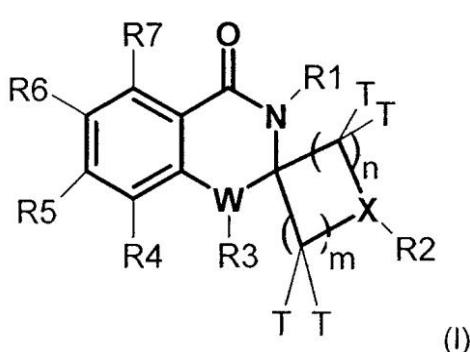
【化6】



式中

X、R2、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りである、
で表される化合物と反応させて、

式(I)



式中

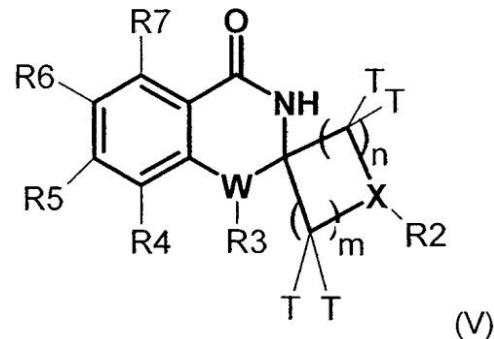
X、R1、R2、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りであり、Wは、Nであり、R3は、Hである；
で表される化合物を得ること、

または

【0138】

(c) 式(V)

【化8】



式中

W、X、R2、R3、R4、R5、R6、R7、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りである、

で表される化合物を、

式(VI)

Z - R1 (VI)

式中

Zは、ハロゲン、ボロン酸またはボロン酸のエステルを示し、

10

20

30

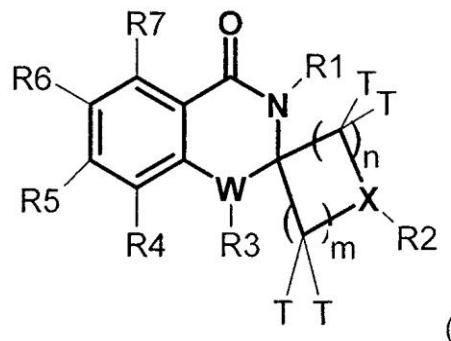
40

50

R 1 は、本明細書中で前に定義した通りである、
で表される化合物と反応させて、

式 (I)

【化 9】



10

式中

W、X、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、T、n、mは、本明細書中で前に定義した通りである；

で表される化合物を得ること、

ならびに任意に

(d) 式 (I) で表される化合物の塩基または酸をその塩に変換すること
を含む前記方法を提供することにより解決された。

20

【0139】

数種の粗生成物に、それぞれメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、n-ヘプタンまたはガソリンエーテルを含む溶媒混合物を使用して、標準的なクロマトグラフィーを施した。

【0140】

製造プロセスのさらなる詳細な記載について、例および好ましい条件の以下の一般的な記載をも参照されたい。

本発明の化合物の生理学的に許容し得る塩を、酸または塩基との記載した反応によって得られた本発明の化合物を単離すること、および/または処理することにより得ることもできる。

30

【0141】

本発明の化合物およびまたそれらの製造のための出発物質を、例に記載した方法によって、または文献（例えば標準的学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York）に記載されている、自体知られている方法によって、正確には知られており、前記反応に適している反応条件の下で製造する。自体知られているが、ここでより詳細に述べない変法をまた、ここで活用することができる。

【0142】

40

クレームしたプロセスのための出発物質を、所望により、またそれらを反応混合物から単離せず、代わりに直ちにそれらをさらに本発明の化合物に変換することにより、in situで生成してもよい。他方、反応を段階的に行なうことが、可能である。

【0143】

好ましくは、化合物の反応を、好ましくはそれぞれの反応条件の下で不活性である好適な溶媒の存在下で行う。好適な溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピ

50

ルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F) またはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル (ジグライム)；ケトン、例えばアセトンまたはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド (D M F) またはN-メチルピロリジノン (N M P)；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド (D M S O)；ニトロ化合物、例えばニトロメタンまたはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、あるいは前記溶媒の混合物または水との混合物である。極性溶媒は、一般に好ましい。好適な極性溶媒についての例は、塩素化炭化水素、アルコール、グリコールエーテル、ニトリル、アミドおよびスルホキシドまたはそれらの混合物である。より好ましいのは、アミド、特にジメチルホルムアミド (D M F) である。10

【0144】

上に述べたように、反応温度は、反応ステップおよび使用する条件に依存して約 - 100 ~ 300 である。

反応時間は、一般にそれぞれの化合物の反応性およびそれぞれの反応条件に依存して数分～数日の範囲内である。好適な反応時間は、当該分野において知られている方法、例えば反応モニタリングによって容易に決定可能である。上に示した反応温度に基づいて、好適な反応時間は、一般に 10 分～48 時間の範囲内にある。

【0145】

本発明の化合物の塩基を、関連する酸付加塩に、酸を使用して、例えば好ましくは不活性溶媒、例えばエタノール中での等量の塩基および酸の反応、続いて蒸発によって変換することができる。この反応に適している酸は、特に生理学的に許容し得る塩を生成するものである。したがって、無機酸、例えば硫酸、亜硫酸、ジオチン酸、硝酸、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、リン酸、例えばオルトリニン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式一塩基または多塩基カルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリジン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンもしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリメトキシ安息香酸、アダマンタンカルボン酸、p-トルエンスルホン酸、グリコール酸、エンボニック酸、クロロフェノキシ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グリオキシル酸、パルミチン酸、パラクロロフェノキシイソ酪酸、シクロヘキサンカルボン酸、グルコース 1-リン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸またはラウリル硫酸を使用することが、可能である。2030

【0146】

生理学的に許容し得ない酸との塩、例えばピクリン酸塩を使用して、本発明の化合物を単離し、かつ／または精製することができる。

他方、本発明の化合物を、対応する金属塩、特にアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩に、または対応するアンモニウム塩に、塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）を使用して変換することができる。好適な塩は、さらに置換アンモニウム塩、例えばジメチル、ジエチルおよびジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノール、ジエタノールおよびジイソプロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシルおよびジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、さらに例えばアルギニンまたはリシンとの塩である。40

【0147】

所望により、本発明の化合物の遊離の塩基を、さらなる酸性基が分子中に存在しない限り、それらの塩から強塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムでの処理によって遊離させることができる。本発明の化合物が遊離酸基を有する場合において、塩生成を、同様に塩基での処理によって達成することができる50

。好適な塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物または第一、第二もしくは第三アミンの形態にある有機塩基である。

【0148】

本明細書中に記載したすべての反応ステップに、任意に1つまたは2つ以上の精製操作手順および／または単離手順を後続させることができる。好適なかかる手順は、当該分野において、例えば標準的学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)から知られている。かかる手順についての例は、溶媒を蒸発させること、蒸留すること、結晶、細分した結晶、抽出手順、洗浄手順、消化手順、濾過手順、クロマトグラフィー、HPLCによるクロマトグラフィーおよび乾燥手順、特に真空中での、および／または高温での乾燥手順を含むが、それらには限定されない。

10

【0149】

本発明の目的は、驚くべきことに、別の観点において、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬を提供することにより解決された。

【0150】

本発明の目的は、驚くべきことに、別の観点において、以下のものからなる群から選択された生理学的および／または病態生理学的状態の処置および／または予防において使用するための、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬を提供することにより解決された：

20

【0151】

「mGluR4アロステリックモジュレーターの神経調節性効果によって影響されるかまたは促進される状態、中枢神経系障害、嗜癖、耐性または依存性、感情障害、例えば不安、広場恐怖症、全般性不安障害（GAD）、強迫性障害（OCD）、パニック障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、社会恐怖症、他の恐怖症、物質誘発不安障害、ならびに急性ストレス障害、気分障害、双極性障害（IおよびII）、気分循環性障害、うつ、気分変調性障害、大うつ病性障害、および物質誘発気分障害、精神疾患、例えば精神障害および注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、

【0152】

および運動障害、例えば動作緩慢、強剛性、ジストニア、薬剤性パーキンソニズム、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、L-DOPA誘発ジスキネジア、ドーパミンアゴニスト誘発ジスキネジア、運動過剰障害、ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群、安静時振戦、動作時振戦、無動、無動・強剛症候群、静坐不能、アテトーシス、固定姿勢保持困難、チック、姿勢の不安定、脳炎後パーキンソニズム、筋強剛、舞蹈病および舞蹈病形態運動（choreaform movement）、痙攣、ミオクローヌス、片側パリズム、進行性核上性麻痺、下肢静止不能症候群、および周期性四肢運動障害、認知障害、例えばせん妄、物質誘発持続性せん妄、認知症、HIV疾患による認知症、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、パーキンソン・ALS認知症コンプレックス、アルツハイマー病タイプの認知症、物質誘発持続性認知症、

30

【0153】

および軽度認知障害、神経障害、例えば神経変性、神経毒性または虚血、例えば脳卒中、脊髄損傷、低酸素脳症、頭蓋内血腫、記憶障害、アルツハイマー病、認知症、振戦せん妄、神経変性、神経毒性および虚血の他の形態、外傷性脳損傷に起因する炎症および／または神経変性、炎症性中枢神経系障害、例えば多発性硬化症、例えば良性多発性硬化症、再発寛解型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、

40

【0154】

および進行性・再発性多発性硬化症、片頭痛、てんかんおよび振戦、側頭葉てんかん、別の疾患または損傷に対して続発性のてんかん、例えば慢性脳炎、外傷性脳損傷、脳卒中または虚血、髄芽腫、炎症性または神経障害性疼痛、グルタマート機能障害と関連する代謝障害、2型糖尿病、網膜の疾患または障害、網膜変性症または黄斑変性症、胃食道逆流症（GERD）、下部食道括約筋疾患または障害を含む消化管の疾患または障害、胃腸運動

50

の疾患、大腸炎、クローン病または過敏性大腸症候群（IBS）、癌」。

【0155】

前述の状態の処置および／または予防のための医薬の製造のための対応する使用は、含まれることを意図する。本発明の少なくとも1種の化合物をその必要のある患者に投与する対応する処置の方法もまた、含まれることを意図する。

【0156】

本発明の化合物を、本発明の化合物または他の物質が有用性を有する疾患または状態の処置、防止、抑制または寛解において1種または2種以上の他の活性物質（成分、薬物）と組み合わせて使用してもよい。典型的に、薬物の組み合わせは、いずれかの薬物単独より安全であるかもしくは有効であり、または組み合わせは、個々の薬物の付加的な特性に基づいて予期されるより安全であるかもしくは有効である。かかる他の薬物（単数または複数）を、一般に本発明の化合物と同時に、または連続的に使用する経路によって、および量において投与してもよい。

10

【0157】

本発明の化合物を1種または2種以上の他の薬物と同時に使用する場合には、かかる他の薬物（単数または複数）および本発明の化合物を含む組み合わせ生成物が、好ましい。しかしながら、併用療法はまた、本発明の化合物および1種または2種以上の他の薬物を異なる重複するスケジュールにおいて投与する療法を含む。他の活性成分と組み合わせて使用する際に、本発明の化合物または別の活性成分または両方を、各々を単独で使用する場合より低い用量において有効に使用してもよいことを、熟考する。したがって、本発明の医薬組成物は、1種または2種以上の他の活性成分を本発明の化合物に加えて含むものを含む。

20

【0158】

本発明の化合物と組み合わせて投与し、別個に、または同一の医薬組成物において投与してもよい他の活性物質（成分、薬物）の例は、以下に列挙する化合物群および特定の化合物を含むが、それらには限定されない：

【0159】

レボドパ、選択的な脳外脱炭酸酵素阻害剤を有するレボドパ、カルビドパ、エンタカポン、COMT阻害剤、ドーパミンアゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、アポモルヒネ、抗コリン作用薬、コリン作用薬、ブチロフェノン神経遮断薬、ジフェニルブチルピペリジン神経遮断薬、複素環式ジベンザゼピン神経遮断薬、インドロン神経遮断薬、フェノチアジン神経遮断薬、チオキサンテン神経遮断薬、NMDA受容体アンタゴニスト、MAO-B阻害剤、mGluR3 PAMまたはアゴニスト、mGluR4 PAMまたはアゴニスト、mGluR5アンタゴニストまたはA2Aアンタゴニスト。

30

【0160】

本発明の別の観点において、上の観点および態様による医薬を提供し、ここで、かかる医薬中に、少なくとも1種の追加的な薬理学的に活性な物質（薬物、成分）を含む。

好ましい態様において、少なくとも1種の薬理学的に活性な物質は、本明細書中に記載した物質である。

40

【0161】

本発明の別の観点において、上の観点および態様による医薬を提供し、ここで医薬を、少なくとも1種の追加的な薬理学的に活性な物質での処置の前および／または間および／または後に適用する。

好ましい態様において、少なくとも1種の薬理学的に活性な物質は、本明細書中に記載した物質である。

【0162】

本発明の別の観点において、治療的に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物を含む医薬組成物を、提供する。

好ましい態様において、医薬組成物は、生理学的に許容し得る賦形剤、補助剤、アジュ

50

バント、希釈剤、担体および／または本発明の化合物以外の追加的な薬学的に活性な物質からなる群から選択された少なくとも1種の追加的な化合物を含む。

【0163】

本発明の別の観点において、少なくとも1種の本発明の化合物、少なくとも1種の本明細書中に記載した本発明の化合物以外の薬理学的に活性な物質；および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物を、開示する。

【0164】

本発明のさらなる態様は、前記医薬組成物の製造方法であって、本発明の1種または2種以上の化合物、ならびに固体、液体または半液体賦形剤、補助剤、アジュバント、希釈剤、担体および本発明の化合物以外の薬学的に活性な剤からなる群から選択された1種または2種以上の化合物を好適な剤形において変換することを特徴とする、前記方法である。
10

【0165】

本発明の別の観点において、治療的に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物および／または本明細書中に記載した少なくとも1種の医薬組成物および治療的に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物以外のさらなる薬理学的に活性な物質を含むキットを、提供する。

【0166】

本発明の医薬組成物を、それらの意図した目的を達成するあらゆる手段によって投与してもよい。例えば、投与は、経口、非経口、局所的、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、経鼻、関節内、脊髄内、経気管、トランスオキュラー(transocular)、皮下、腹腔内、経皮的または頬側経路によってあってもよい。あるいはまた、または同時に、投与は、経口経路によってあってもよい。投与する薬用量は、レシピエントの年齢、健康および体重、同時の処置の種類、存在する場合には処置の頻度、および所望される効果の性質に依存するだろう。非経口投与が好ましい。経口投与が特に好ましい。
20

【0167】

好適な投薬形態は、カプセル、錠剤、小丸薬、糖衣錠、半固体、散剤、顆粒、坐剤、軟膏、クリーム、ローション、吸入剤、注射、パップ剤、ゲル、テープ、点眼薬、溶液、シロップ、エアゾール、懸濁液、エマルジョンを含むが、それらには限定されず、それを、当該分野において知られている方法に従って、例えば以下に記載するように製造することができる：
30

【0168】

錠剤：活性成分（単数）／活性成分（複数）および補助剤の混合、前記混合物の錠剤への圧縮（直接の圧縮）、任意に、圧縮前の混合物の部分の顆粒化。

カプセル：活性成分（単数）／活性成分（複数）および補助剤を混合して、流動可能な粉末を得ること、任意に粉末を顆粒化し、粉末を充填し／開放したカプセル中に顆粒化し、カプセルにふたをすること。

【0169】

半固体（軟膏、ゲル、クリーム）：活性成分（単数）／活性成分（複数）を水性または脂肪性担体中に溶解／分散させ；その後水性／脂肪性相を補足的な脂肪性／水性相と混合すること、均質化（クリームのみ）。

坐剤（直腸内および腔内）：活性成分（単数）／活性成分（複数）を熱によって液化した担体材料に溶解／分散させること（直腸内：担体材料、通常ろう；腔内：通常はゲル化剤の加熱した溶液である担体）、前記混合物を坐剤型枠に流し込み、焼きなまし、坐剤を型枠から取り出すこと。

エアゾール：活性剤（単数）／活性剤（複数）を推進剤中に分散／溶解し、前記混合物を噴霧器中に詰める。

【0170】

一般に、医薬組成物および／または医薬製剤の製造のための非化学的経路は、本発明の1種または2種以上の化合物をかかる処置を必要とする患者への投与に適している剤形に
40

移送する、当該分野において知られている好適な機械的手段上での加工ステップを含む。通常、1種または2種以上の本発明の化合物のかかる剤形への移送は、本発明の化合物以外の担体、賦形剤、補助剤および医薬活性成分からなる群から選択された1種または2種以上の化合物の添加を含む。

【0171】

好適な加工ステップは、それぞれの活性および非活性成分を合わせ、製粉し、混合し、顆粒化し、溶解し、分散させ、均質化し、流し込み、かつ／または圧縮することを含むが、それらには限定されない。前記加工ステップを行うための機械的手段は、例えばUllman's Encyclopedia of Industrial Chemistry、第5版から当該分野において知られている。この点において、活性成分は、好ましくは本発明の少なくとも1種の化合物および本発明の化合物以外の1種または2種以上の追加的な化合物であり、それは、有用な医薬的特性、好ましくは本明細書中に開示した本発明の化合物以外の当該医薬的に活性な剤を示す。

【0172】

経口的使用に特に適しているのは、錠剤、丸剤、被覆錠剤、カプセル、散剤、顆粒、シロップ、ジュースまたはドロップであり、直腸内使用に適しているのは、坐剤であり、非経口的使用に適しているのは、溶液、好ましくは油に基づいた、または水溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片であり、局所的使用に適しているのは、軟膏、クリームまたは散剤である。本発明の化合物はまた、凍結乾燥されていてもよく、得られた凍結乾燥物を、例えば注射製剤の製造のために使用する。示した製剤は、殺菌されており、かつ／あるいは補助剤、例えば潤滑剤、防腐剤、安定剤および／もしくは湿潤剤、乳化剤、浸透圧を修正するための塩、緩衝物質、染料、風味剤および／または複数のさらなる活性成分、例えば1種もしくは2種以上のビタミンを含んでもよい。

【0173】

好適な賦形剤は、腸内（例えば経口）、非経口または局所的投与に適しており、本発明の化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセロール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトールまたはデンプン（トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン）、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、ポリビニルピロリドンおよび／またはワセリンである。

【0174】

所望により、崩壊剤、例えば前述のデンプンおよび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、またはアルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを、加えてよい。補助剤は、限定されずに流動制御剤および潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および／またはポリエチレングリコールを含む。糖衣錠核に、所望により、胃液に対して耐性である好適なコーティングを設ける。この目的のために、濃縮サッカリド溶液を使用してもよく、それは任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカ－溶液および好適な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。

【0175】

胃液に対して耐性であるコーティングを製造するかまたは持続性作用の利点を付与する剤形を提供するために、錠剤、糖衣錠または丸剤は、内部投薬および外部投薬成分を含むことができ、後者は、前者上の包囲の形態である。2種の成分を腸内の層によって分離することができ、それは胃中での崩壊に抵抗する役割を果たし、内部の成分が十二指腸中に未変化で通過するかまたは放出において遅延することを可能にする。

【0176】

10

20

30

40

50

様々な材料を、かかる腸内の層またはコーティングのために使用することができ、多くのポリマー酸およびポリマー酸の材料、例えばセラック、アセチルアルコール、好適なセルロース製剤、例えばアセチルセルロースフタレート、酢酸セルロースまた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との混合物を含むかかる材料を、使用する。色素または顔料を、錠剤または糖衣錠コーティングに、例えば識別のために、または活性化合物用量の組み合わせを特徴づけるために加えてよい。

【0177】

好適な担体物質は、腸内（例えば経口）もしくは非経口投与または局所的適用に適しており、例えば新規な化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびワセリンである。特に、錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ、懸濁液、ドロップまたは坐剤を、経腸投与のために使用し、溶液、好ましくは油性または水溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片を、非経口投与のために使用し、軟膏、クリームまたは散剤を、局所適用のために使用する。本発明の化合物をまた凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を、例えば注射製剤の製造のために使用することができる。

【0178】

示した製剤を殺菌することができ、かつ／または賦形剤、例えば潤滑剤、防腐剤、安定剤および／もしくは湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響するための塩、緩衝物質、着色剤、風味剤および／もしくは芳香付与剤(aromatizer)を含むことができる。それらは、所望により、また1種または2種以上のさらなる活性化合物、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

【0179】

経口的に使用することができる他の医薬製剤は、ゼラチン製の押し込み型カプセル、およびゼラチン製の柔軟な密閉したカプセルおよび可塑剤、例えばグリセリンまたはソルビトールを含む。押し込み型カプセルは、活性化合物を顆粒の形態において含むことができ、それを、充填剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および／または潤滑剤、例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、および任意に安定剤と混合してもよい。柔軟なカプセル剤において、活性化合物を、好ましくは好適な液体、例えば脂肪油、または流動パラフィンに溶解するかまたは懸濁させる。さらに、安定剤を加えてよい。

【0180】

本発明の新規な組成物が経口的に投与するために包含され得る液体形態は、水溶液、好適に風味を付与したシロップ、水性または油懸濁液、および食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ココナツオイルまたはピーナッツ油で風味を付与したエマルジョン、ならびにエリキシル剤および同様の医薬的ビヒクルを含む。水性懸濁液のための好適な分散または懸濁剤は、合成および天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含む。

【0181】

非経口的投与に適している処方物は、水溶性形態、例えば水溶性塩およびアルカリ性溶液における活性化合物の水溶液を含む。さらに、適切な油性注射懸濁液としての活性化合物の懸濁液を、投与してもよい。好適な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドもしくはポリエチレングリコール-400を含む（当該化合物はPEG-400に可溶である）。

【0182】

水性注射懸濁液は、例えばナトリウムカルボキシルメチルセルロース、ソルビトールおよび／またはデキストランを含む懸濁液の粘度を増大させる物質を含んでいてもよく、任意に、懸濁液はまた、安定剤を含んでいてもよい。

【0183】

10

20

30

40

50

吸入スプレーとしての投与のために、活性成分を推進剤ガスまたは推進剤ガス混合物（例えばCO₂またはクロロフルオロカーボン）に溶解するかまたは懸濁させるスプレーを使用することが、可能である。活性成分を、有利には、ここで微粉にした形態において使用し、この場合において、1種または2種以上の追加的な生理学的に許容し得る溶媒、例えばエタノールが、存在してもよい。吸入溶液を、慣用の吸入器の補助によって投与することができる。

【0184】

直腸内で使用することができる可能な医薬製剤は、例えば坐剤を含み、それは、活性化合物の1種または2種以上の坐剤基剤との組み合わせからなる。好適な坐剤基剤は、例えば天然もしくは合成トリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。さらに、活性化合物の塩基との組み合わせからなるゼラチン直腸内カプセルを使用することがまた、可能である。可能な基材は、例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素を含む。

【0185】

医薬において使用するために、本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形態にあるだろう。しかしながら、他の塩は、本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩の製造において有用であり得る。本発明の化合物の好適な薬学的に許容し得る塩は、酸付加塩を含み、それは、例えば、本発明の化合物の溶液を薬学的に許容し得る酸、例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸の溶液と混合することにより生成し得る。さらに、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合には、その好適な薬学的に許容し得る塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩；および好適な有機塩基、例えば第四級アンモニウム塩で生成した塩を含んでもよい。

【0186】

医薬製剤を、ヒト医学および獣医学における医薬として使用することができる。本明細書中で使用する用語「有効な量」は、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き起こし、例えば研究者または臨床医によって求められている薬物または医薬剤の当該量を意味する。さらに、用語「治療的に有効な量」は、かかる量を施与されていなない対応する対象と比較して、疾患、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは寛解、または疾患もしくは障害の進行の速度の低下をもたらすあらゆる量を意味する。当該用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量を含む。本発明の化合物の1種または2種以上の前記治療的に有効な量は、当業者に知られているか、または当該分野において知られている標準的な方法によって容易に決定することができる。

【0187】

本発明の化合物および追加的な活性物質を、一般に商業的な製剤と同様にして投与する。通常は、治療的に有効である好適な用量は、用量単位あたり0.0005mg～1000mg、好ましくは0.005mg～500mgおよび特に0.5mg～100mgの範囲内にある。一日量は、好ましくは約0.001mg/体重1kg～10mg/体重1kgである。

【0188】

当業者は、用量レベルが特定の化合物、症候の重篤度および対象の副作用に対する感受性の関数として変化し得ることを容易に認識するだろう。特定の化合物の数種は、他のものより有効である。所与の化合物のための好ましい薬用量は、当業者によって様々な手段によって容易に決定可能である。好ましい手段は、所与の化合物の生理学的有効性を測定することである。

【0189】

本発明の目的のために、すべての哺乳動物種が含まれると見なされる。好ましい態様において、かかる哺乳動物は、「霊長類、ヒト、げっ歯動物、ウマ科の動物、ウシ、イヌ、

10

20

30

40

50

ネコ科の動物、家畜、畜牛、家畜類、ペット、雌牛、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウマ、ポニー、ロバ、ケッティ、ラバ、野ウサギ、ウサギ、ネコ、イヌ、モルモット、ハムスター、ラット、マウス」からなる群から選択される。より好ましくは、かかる哺乳動物は、ヒトである。動物モデルは、実験的調査のための興味であり、ヒト疾患の処置のためのモデルを供給する。

【0190】

個々の患者のための特定の用量は、しかしながら多数の因子に、例えば使用する特定の化合物の効能に、年齢、体重、健康の一般的な状態、性別、食事の種類に、投与の時間および経路に、排出速度、投与の種類および投与するべき剤形、医薬的組み合わせおよび療法が関連する特別の障害の重篤度に依存する。個々の患者についての特定の治療的に有効な用量は、常習的な実験によって、例えば、治療的処置を助言するかまたは行う医師または内科医によって容易に決定され得る。

10

【0191】

多くの障害の場合において、特定の細胞の主題化合物での処置に対する感受性を、*in vitro*試験によって決定してもよい。典型的に、細胞の培養物を、主題化合物と、変化する濃度で、活性剤が関連する反応を示すことを可能にするのに十分な期間、通常約1時間～1週間にわたって合わせる。*in vitro*実験のために、生検試料からの培養した細胞を、使用してもよい。

【0192】

さらなる詳細がなくても、当業者が上記の記載を最も広い範囲において利用することができるだろうと推測される。好ましい態様は、したがって単に記載的開示と見なされるべきであり、それは絶対にいかなる方法においても限定するものではない。

20

【0193】

本明細書中で、すべての温度を、において示す。以下の例において、「慣用の精製操作」は、所要に応じて、溶媒を除去し、水を所要に応じて加え、pHを、所要に応じて、最終生産物の構成に依存して2～10に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を飽和NaHCO₃溶液で、所望により水および飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、分取HPLCによって、および/または結晶によって精製することを意味する。精製した化合物を、所望により凍結乾燥する。

30

【0194】

NMRスペクトルを、Automation Triple Broadband (ATB) プローブを装備したVarian Unity Inova 400 MHz NMR分光計上で得た。ATBプローブを、¹H、¹⁹Fおよび¹³Cに同時に調整した。典型的な¹H NMRスペクトルについては、パルス角度は45度であり、8つの走査を合計し、スペクトル幅は16 ppm (-2 ppm ~ 14 ppm) であった。合計32768複合点を、5.1秒の獲得時間の間採集し、リサイクル遅れを、1秒に設定した。スペクトルを、25で採集した。¹H NMRスペクトルを、典型的にはフーリエ変換の前の0.2 Hzの線幅拡大および131072ポイントへのゼロ充填を伴って加工した。

40

【0195】

方法A(迅速LC)：島津Shim-pack XR-ODS、3.0×30 mm、2.2 μmを、50の温度および1.5 mL/分の流量、2 μLの注入で使用した。移動相：(A) 0.1%ギ酸および1%アセトニトリルを有する水、移動相(B) 0.1%ギ酸を有するメタノール；保持時間を、分において示す。方法の詳細：(I) 2.2分の直線状勾配における15～95%の(B)の勾配を有する220および254 nmでのUV検出を有する正の、および負のイオンエレクトロスプレイモードにおけるUV/VISダイオードアレイ検出器G1315CおよびAgilent 6130質量分析計を有するBinary Pump G1312B上で試行する(II) 95%の(B)で0.8分間保持する(III) 95～15%の(B)から0.1分の直線状勾配において低下させる(IV) 15%の(B)で0.29分から保持する。

【0196】

50

方法 B : (極性、ストップギャップPolar Stop-Gap) : Agilent Zorbax Bonus RP、2 . 1 × 5 0 m m 、 3 . 5 μ m を、 5 0 の温度および 0 . 8 m L / 分の流量、 2 μ L の注入で使用した。移動相 : (A) 0 . 1 % ギ酸および 1 % アセトニトリルを有する水、移動相 (B) 0 . 1 % ギ酸を有するメタノール ; 保持時間を、分において示す。方法の詳細 : (I) 2 . 5 分の直線状勾配における 5 ~ 9 5 % の (B) の勾配を有する 2 2 0 および 2 5 4 n m での U V 検出を有する正の、および負のイオンエレクトロスプレイモードにおける U V / V i s ダイオードアレイ検出器 G1315C および Agilent 6130 質量分析計を有する Binary Pump G1312B 上で試行する (II) 9 5 % の (B) で 0 . 5 分間保持する (III) 9 5 ~ 5 % の (B) から 0 . 1 分の直線状勾配において低下させる (IV) 5 % の (B) で 0 . 2 9 分から保持する。

10

【 0 1 9 7 】

分取 H P L C を、 Chromeleon ソフトウェアによって制御され、 2 つの Varian PrepStar Model 218 Pumps 、 Varian ProStar Model 320 U V / V i s 検出器、 SEDEX 55 ELSD 検出器および Gilson 215 液体ハンドラーからなる系を使用して行った。典型的な H P L C 移動相は、水およびメタノールからなる。標準的なカラムは、 Varian Dynamax 2 1 . 4 m m 直径 Microsorb Guard-8 C18 カラムである。

【 0 1 9 8 】

すべての引用した参考文献の内容は、それらの全体において参照によって本明細書中に組み入れられる。本発明を、以下の例によって、しかしながらそれに限定されずにより詳細に説明する。

20

【 0 1 9 9 】

例

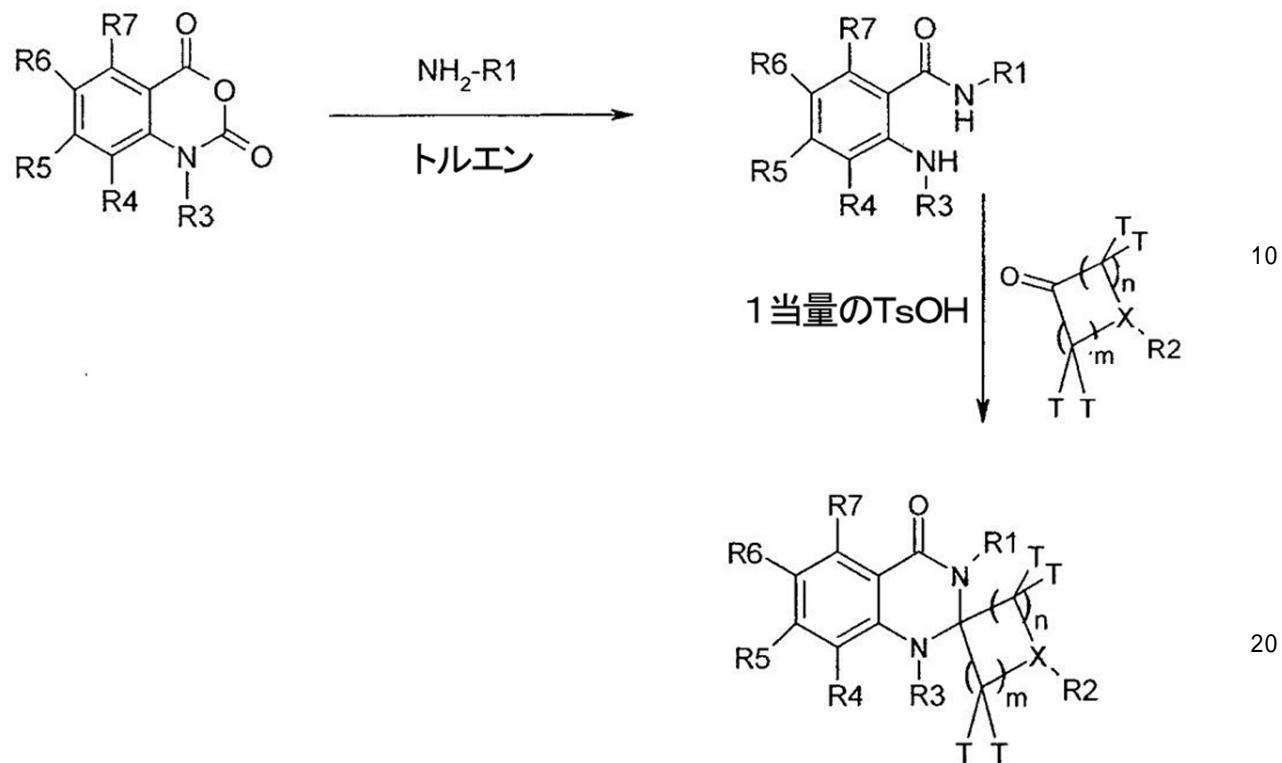
I . 本発明の選択した化合物の合成

以下の化合物を合成し、特徴づけした。しかしながら、これらの化合物を異なって製造し、特徴づけすることは、当業者の知識内にある。

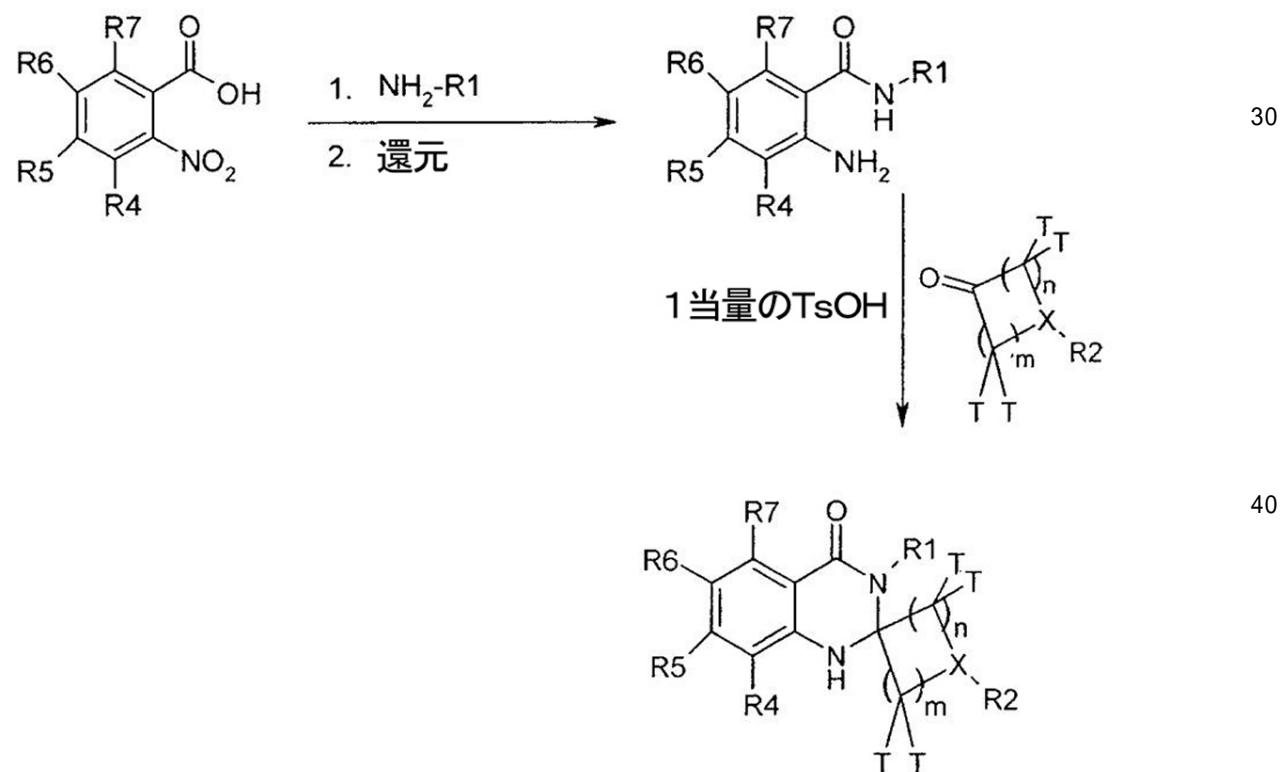
【 0 2 0 0 】

【化10】

一般的な合成スキーム1



一般的な合成スキーム2



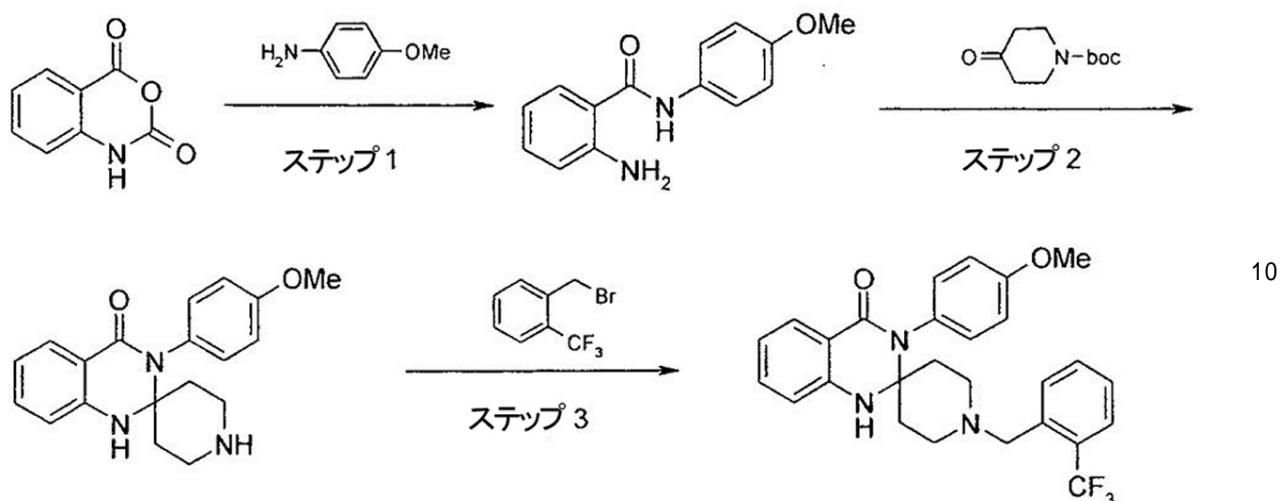
【0201】

例 1 - 化合物 66 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H)

50

- オン) の合成

【化 1 1】



ステップ 1 : 磁石攪拌棒を備えた 500 mL 丸底フラスコに、窒素雰囲気下で 25 度、イサト酸無水物 (10.0 g、61.4 mmol) および無水トルエン (200 mL) を加えた。p - アニシジン (7.9 g、64.5 mmol) を加え、反応容器を 100 ~ 105 度で 6 時間加熱した。反応温度を、その後一晩攪拌しながら 85 度に低下させた。完了に際して、材料を、酢酸エチル / ジクロロメタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、2 - アミノ - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンズアミド (9.59 g; 65%) を得た。

【0202】

ステップ 2 : 磁石攪拌棒を備えた 250 mL 丸底フラスコに、窒素雰囲気下で 25 度、2 - アミノ - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンズアミド (1.0 g、4.17 mmol) および無水トルエン (20 mL) を加えた。4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.83 g、4.17 mmol) を加え、続いてトルエン - 4 - スルホン酸一水和物 (PTSA) (0.14 g、0.83 mmol) を加え、140 度で 1 時間還流させた。反応を 40 度に冷却し、別の部の PTS (0.57 g、3.3 mmol) を加えた。反応容器を、140 度さらに 1 時間加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗浄した後に、物質を、メタノールに再溶解し、真空中で十分に乾燥して、3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (1.79 g; 87%) のトシレート塩を得た。

【0203】

ステップ 3 : 磁石攪拌棒を備えた 40 mL バイアルに、窒素雰囲気下で 25 度、3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (0.12 g、0.24 mmol) のトシレート塩およびアセトニトリル (3 mL) を、加えた。炭酸セシウム (0.24 g、0.73 mmol) を加え、続いて 2 - トリフルオロメチル - ベンジルブロミド (0.06 g、0.04 mL、0.25 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解した溶液を滴加した。反応混合物を、25 度で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、それに飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) を加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた残留物を、酢酸エチル / ジクロロメタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (75 mg; 65%) を得た；

10

20

30

40

50

【0204】

LCMS (ESI) 482 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.61 (td, J=12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.95 (dd, J=12.4, 0.7 Hz, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.71 - 6.77 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.33 (td, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -58.31 (br.s., 3F).

【0205】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物 67 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 498 (M+H) 10

化合物 104 (1 - (3 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 448 (M+H)

化合物 111 (1 - (2 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 448 (M+H)

化合物 114 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 432 (M+H) 20

【0206】

化合物 96 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H)

化合物 80 (1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 450 (M+H)

化合物 105 (1 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 442 (M+H) 30

化合物 109 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチルベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 428 (M+H)

化合物 75 (3 - ((7' - クロロ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 1 - イル)メチル)ベンゾニトリル) ; LCMS (ESI) 473 (M+H)

【0207】

化合物 38 (7' - クロロ - 1 - (3 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H) 40

化合物 62 (7' - クロロ - 1 - (2 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H)

化合物 115 (1 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 3' - (3 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H)

化合物 116 (2 - ((3' - (4 - メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 1 - イル)メチル)ベンゾニトリル) ; LCMS (ESI) 439 (M+H) 50

化合物 55 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 498 (M+H)

化合物 13 (1 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H)

【0208】

化合物 54 (1 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.58 (td, J=12.9, 4.5 Hz, 2H), 1.93 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.37 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.71 - 6.77 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.96 - 7.00 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H)

化合物 100 (3 - ((7' - メトキシ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 1 - イル)メチル)ベンゾニトリル) ; LCMS (ESI) 469 (M+H)

化合物 68 (1 - (3 - フルオロベンジル) - 7' - メトキシ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 462 (M+H)

【0209】

化合物 39 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - メトキシ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 480 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.56 (td, J=12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.93 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.35 (td, J=11.7, 0.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.32 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 7.03 - 7.10 (m, 3H), 7.25 (ddd, J=11.7, 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dt, J=10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.82 (d, J=9.8 Hz, 1F), -139.78 - -139.47 (m, 1F)

化合物 59 (1 - ((5 - クロロチオフェン - 2 - イル)メチル) - 7' - メトキシ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 484 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.55 (td, J=12.9, 4.1 Hz, 2H), 1.94 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 2.64 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.32 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.7 Hz, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.67 Hz, 1H)

化合物 17 (7' - プロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 528 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.58 (td, J=12.8, 4.3 Hz, 2H), 1.93 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 2.58 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.89 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32 (dt, J=10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.76 (d, J=9.4 Hz, 1F), -139.79 - -139.51 (m, 1F)

【0210】

例 2 - 化合物 28 (1 - ベンジル - 7' - プロモ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M+H)

10

20

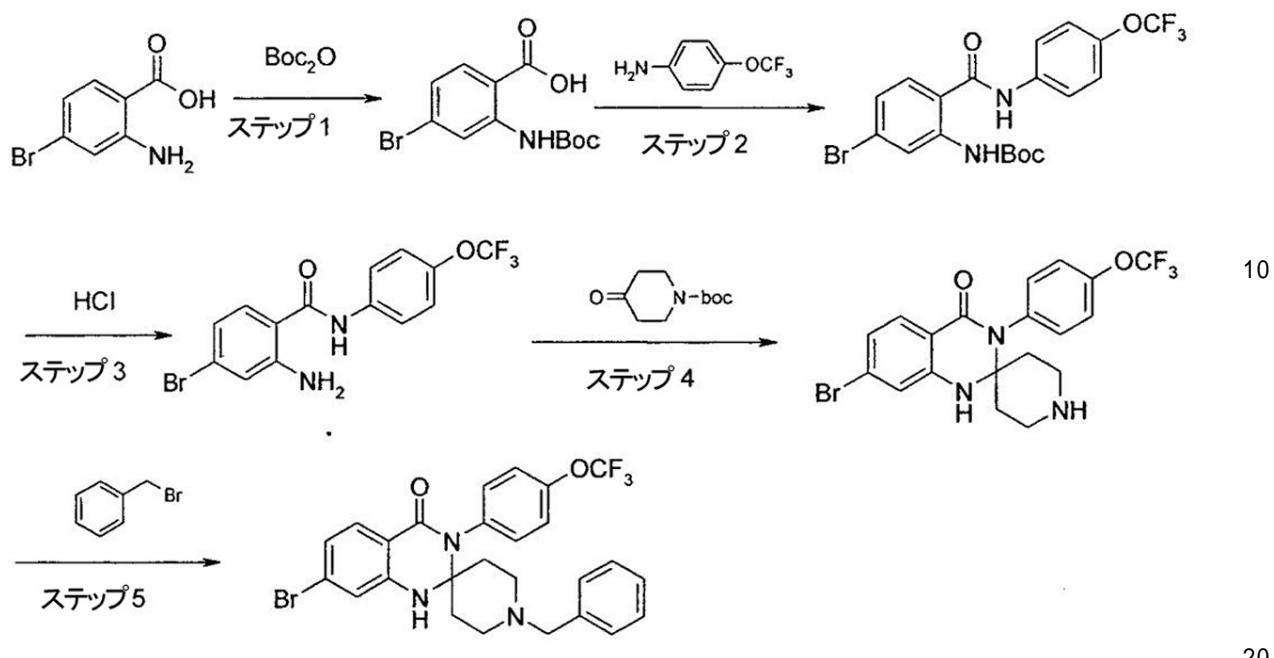
30

40

50

- オン) の合成

【化 1 2 】



ステップ 1 : 250 mL 丸底フラスコに、2 - アミノ - 4 - プロモ - 安息香酸 (2.5 g 、11.6 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (45 mL) を加えた。トリエチルアミン (4.8 mL 、34.7 mmol) を、その後加え、続いてジ - t e r t - ブチルジカーボネート (3.8 g 、17.4 mmol) を加えた。反応混合物を、50 で一晩攪拌して加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (150 mL) を含むフラスコ中に注いだ。得られた混合物を、酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗浄した。水相を、10% v / v 水性 HCl 溶液で 4 ~ 5 の pH 範囲に酸性化した。酸性化した混合物を、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、4 - プロモ - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 安息香酸 (3.4 g ; 94%) をベージュ色固体として得た。

【 0 2 1 1 】

ステップ 2 : 200 mL 丸底フラスコに、4 - プロモ - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 安息香酸 (2.05 g 、6.48 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (40 mL) を加えた。エチル - (N ' , N ' - ジメチルアミノ) プロピルカルボジイミド (1.2 g 、1.4 mL 、7.8 mmol) を、その後加え、続いて HOBt (1.05 g 、7.8 mmol) を加えた。攪拌を、30 分間継続し、次に 4 - トリフルオロメトキシアニリン (1.2 g 、6.8 mmol) を、加えた。攪拌を、25 で一晩継続した。反応混合物を、水 (150 mL) を含むフラスコ中に注ぐことにより反応停止し、激しく攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、水 (15 mL) 、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた残留物を、酢酸エチルヘプタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、[5 - プロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - フェニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1.56 g ; 51%) を淡黄色固体として得た。

【 0 2 1 2 】

ステップ 3 : 40 mL のバイアルに、[5 - プロモ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルカルバモイル) - フェニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1.56 g 、3.29 mmol) および THF (5 mL) を加えた。反応バイアルを、0 に冷却し、次に 1,4 - ジオキサン中の 4 M HCl (20 mL) を、激しく攪拌しながら加

50

えた。混合物を一晩攪拌し、25に放置して平衡にした。沈殿物を濾過によって採集し、真空中で十分に乾燥して、2-アミノ-4-ブロモ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(0.98g; 79%)をオフホワイト固体として得た。

【0213】

ステップ4: 250mL丸底フラスコに、2-アミノ-4-ブロモ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(0.75g, 2mmol)、無水トルエン(15mL)および無水THF(3mL)を加えた。4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.4g, 2mmol)を、トルエン-4-スルホン酸(PTSA)(0.69g, 0.4mmol)と共に加えた。フラスコを、140で1時間還流させた。フラスコを、次に40に冷却し、別の部のPTSA(0.28g, 1.6mmol)を、加えた。フラスコを、140に1時間もう一度加熱した。フラスコを室温に放冷し、内容物を濾過した。残留物を酢酸エチル(2×10mL)で洗浄した後に、物質を、酢酸エチル/メタノール(4:1)に再溶解し、真空中で十分に乾燥して、7'-ブロモ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(1.3g; 103%)のトシレート塩を黄色固体として得た。

【0214】

ステップ5: 40mLバイアルに、7'-ブロモ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(80mg, 0.12mmol)およびアセトニトリル(3mL)のトシレート塩を加えた。炭酸セシウム(0.12g, 0.36mmol)を加え、続いて臭化ベンジル(22mg, 20μL, 0.13mmol)をアセトニトリル(2mL)に溶解した溶液を滴加した。反応混合物を、25で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、得られた残留物をジクロロメタン(5mL)に再溶解し、それに飽和水性NaHCO₃(5mL)を加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相を、ブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた残留物を、酢酸エチルヘプタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物1-ベンジル-7'-ブロモ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(43.9mg; 66%)を得た；

【0215】

LCMS (ESI) 546 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.98 (d, J=12.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.38 (m, 2H), 2.60 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.91 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 4H), 7.25 - 7.32 (m, 3H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.18 (br.s., 3F).

【0216】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物32(7'-ブロモ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン); LCMS (ESI) 515 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.37 (m, 4H), 7.02 - 7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.95 (br.s., 1H), 4.72 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.97 - 2.27 (m, 4H), 1.79 (td, J=12.8, 4.3 Hz, 2H)

化合物103(7'-ブロモ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン); LCMS (ESI) 549 (M+H)

【0217】

化合物8(7'-ブロモ-1-(1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル)-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-

10

20

30

40

50

キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 596 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J=1.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.35 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 1.64 - 1.85 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.7 Hz, 3H)

化合物 48 (7' - ブロモ - 1 - (1 - フェニルプロピル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 574 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 8H), 7.16 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.19 (dd, J=9.2, 5.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.74 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 2H), 1.80 - 2.03 (m, 4H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0218】

化合物 118 (7' - ブロモ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 496 (M+H)

化合物 97 (7' - ブロモ - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 547 (M+H)

化合物 22 (7' - ブロモ - 1 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)プロピル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 610 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.13 (dd, J=9.0, 4.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.67 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 1.76 - 2.03 (m, 4H), 1.59 - 1.71 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0219】

化合物 46 (7' - ブロモ - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 630 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.56 (td, J=12.9, 4.3 Hz, 2H), 1.99 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.42 (t, J=1.7 Hz, 2H), 2.60 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.92 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 4H), 7.45 (d, J=9.1 Hz, 3H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.24 (br.s., 3F), -56.43 (br.s., 3F)

化合物 24 (7' - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 546 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 3H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.59 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.95 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.59 (td, J=12.9, 4.5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.76 (d, J=9.8 Hz, 1F), -139.74 - -139.45 (m, 1F), -134.81 (br.s., 1F)

化合物 102 (7' - ブロモ - 3' - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 616 (M+H)

【0220】

化合物 5 (7' - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 544 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J=11.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 3H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.59 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.95 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.59 (td, J=12.9, 4.5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.76 (d, J=9.8 Hz, 1F), -139.74 - -139.45 (m, 1F), -134.81 (br.s., 1F)

10

20

30

40

50

50

=8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 - 7.16 (m, 5H), 6.91 - 7.01 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.75 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01 - 2.18 (m, 4H), 1.76 - 1.88 (m, 2H)

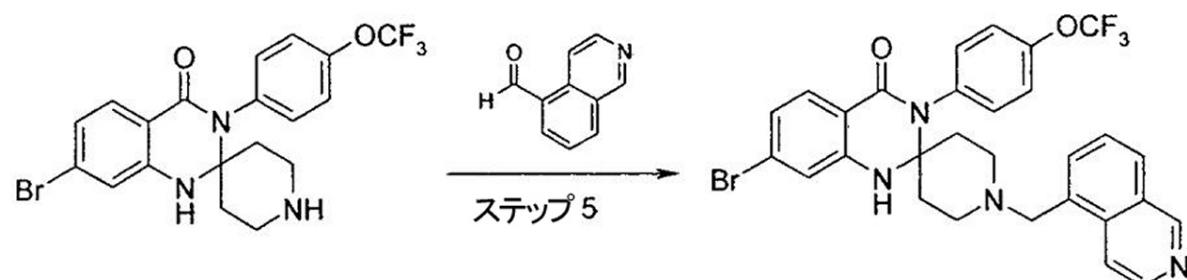
化合物 10 (1 - (3 - クロロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 7' - (トリフルオロメチル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 570 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE-d₂) ppm: 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 3H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 2H), 2.18 (td, J=12.5, 2.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J=10.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.86 (m, 2H), 1.53 (s, 1H)

10

【0221】

例 3 - 化合物 27 (7' - ブロモ - 1 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化13】



20

ステップ 4 まで例 2 と同一の手順に従って製造した。

【0222】

ステップ 5 : 40 mL バイアルに、7' - ブロモ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (75 mg, 0.12 mmol) および無水メタノール (3 mL) のトシレート塩を加えた。トリエチルアミン (19 μL, 0.14 mmol) を加え、混合物を、25 で 15 分間攪拌した。冰酢酸 (2 滴) を、次に加え、続いてイソキノリン - 5 - カルバルデヒド (20 mg, 0.13 mmol) を加え、ナトリウムシアノボロハイドライド溶液 (THF 中 1 M) (0.27 mL, 0.27 mmol) を滴加した。反応を、25 で一晩攪拌した。反応を、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。得られた混合物を、次に水性炭酸ナトリウム (10 mL) の希薄混合物 (~5% w/v) に滴加した。層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた残留物を、酢酸エチルジクロロメタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物 7' - ブロモ - 1 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (42 mg; 58%) を得た;

30

【0223】

LCMS (ESI) 597 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.52 (td, J=12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.98 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.69 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.92 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 3H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.94 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.20 (br.s., 3F).

【0224】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

50

化合物 120 (7' - プロモ - 1 - ((1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) メチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 549 (M + H)

化合物 113 (7' - プロモ - 1 - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 550 (M + H)

化合物 57 (7' - プロモ - 1 - (キノリン - 5 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 597 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.49 (td, J=12.7, 4.25 Hz, 2H), 1.98 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.69 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.92 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.5, 0.7 Hz, 1H), 8.86 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.20 (br.s., 3F) 10

【0225】

化合物 47 (7' - プロモ - 1 - (キノリン - 4 - イルメチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 597 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1.58 (td, J=13.1, 4.3 Hz, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 2H), 2.47 (br.s., 1H), 2.53 (br.s., 1H), 2.71 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 6.93 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 7.40 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.72 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.80 (d, J=4.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.18 (br.s., 3F) 20

化合物 110 (7' - プロモ - 1 - ((2 - プロモチアゾール - 5 - イル) メチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 632 (M + H)

【0226】

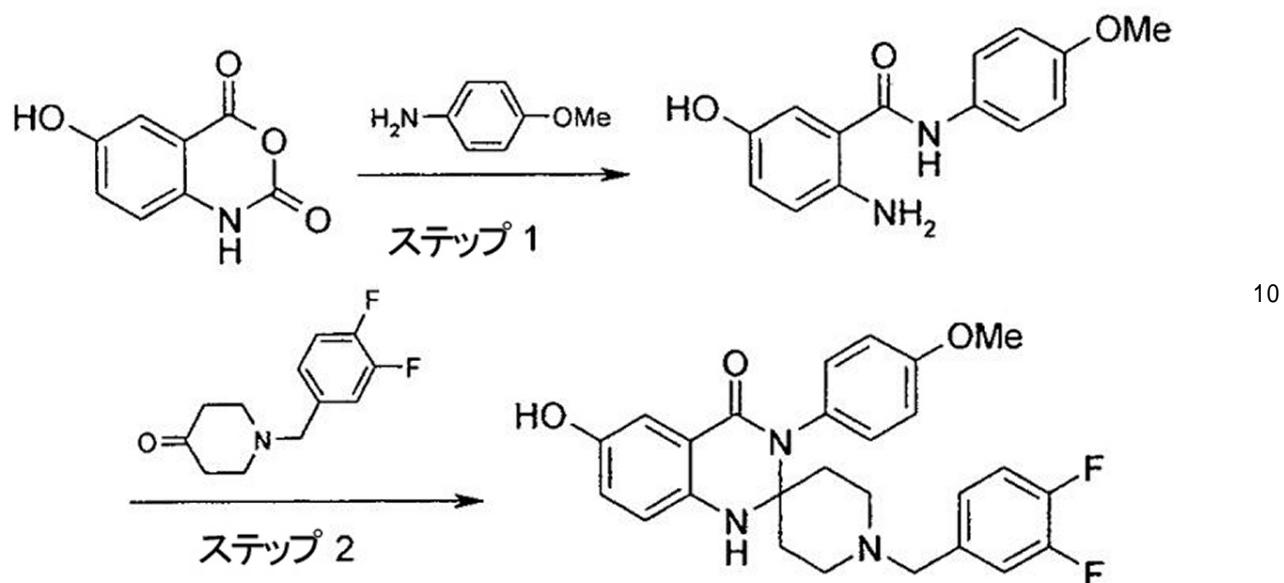
化合物 49 (7' - プロモ - 1 - (2 - ヒドロキシベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 562 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.48 (m, 4H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 - 7.04 (m, 2H), 6.63 - 6.85 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.83 (d, J=1.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.16 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.80 (td, J=13.1, 4.3 Hz, 2H)

化合物 42 (3 - ((4' - オキソ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 7' - (トリフルオロメチル) - 3' , 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル) ; LCMS (ESI) 561 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE-d₂) ppm: 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (t d, J=1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.66 - 2.79 (m, 3H), 2.22 (td, J=12.5, 2.0 Hz, 3H), 2.07 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.80 (td, J=12.9, 4.5 Hz, 3H) 40

【0227】

例 4 - 化合物 122 (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6' - ヒドロキシ - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化14】



ステップ1：例1、ステップ1と同一の手順に従って製造して、2-アミノ-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシ-フェニル)-ベンズアミド(215mg; 15%)を得た；
 LCMS (ESI) 562 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.89 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 6.99 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.73 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.59 (br.s., 2H), 3.73 (s, 3H).

【0228】

ステップ2：丸底フラスコに、2-アミノ-5-ヒドロキシ-N-(4-メトキシ-フェニル)-ベンズアミド(0.22g、0.83mmol)、1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-オン(207mg、0.92mmol)、パラ-トルエンスルホン酸一水和物(0.03g、0.17mmol)およびトルエン(10mL)を投入した。混合物を、140°の浴温度で2時間加熱し、それによって沈殿物が生成した。混合物を冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をDCMおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に溶解した。水相をDCMで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、酢酸エチル/ジクロロメタンを溶離剤として使用してシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物1-(3,4-ジフルオロベンジル)-6'-ヒドロキシ-3'-(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(152mg; 39%)を明るいオレンジ色の固体として得た；
 30

【0229】

LCMS (ESI) 466 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.91 (s, 1H), 7.31 (dt, J=10.8, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J=11.6, 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 4H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 6.86 - 6.90 (m, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.54 (br.s., 2H), 2.32 (t, J=11.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.54 (td, J=12.8, 4.2 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.83 (d, J=9.2 Hz, 1F) -139.88 - -139.43 (m, 1F).

【0230】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物25(7'-ブロモ-3'-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン)；LCMS (ESI) 532 (M+H)

化合物71(1-ベンジル-7'-ブロモ-3'-(4-クロロフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン)；LCMS (ESI) 532 (M+H)

20

30

40

50

I) 4 9 6 (M + H)

化合物 36 (メチル 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 4' - オキソ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 562 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.68 - 7.82 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.20 - 7.34 (m, 4H), 7.07 (br.s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.58 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.45 (m, 2H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.46 - 1.68 (m, 2H)

【0231】

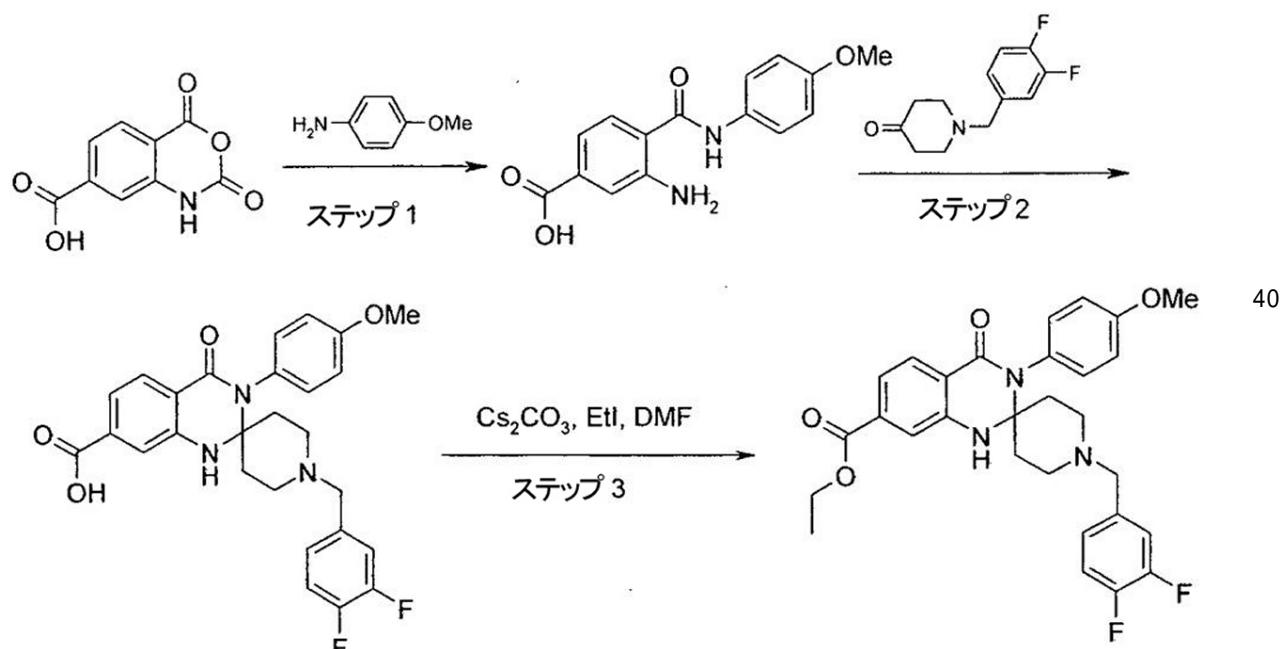
化合物 51 (3' - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - フルオロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 516 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.70 (dd, J=8.7, 6.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.22 - 7.37 (m, 3H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 6.81 (dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (td, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.59 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.34 (t, J=11.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.57 (td, J=12.8, 4.4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.76 (d, J=7.9 Hz, 1F) -139.73 - 139.47 (m, 1F) -106.75 (br.s., 1F)

化合物 2 (7' - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (2 - メチルベンゾフラン - 5 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 552 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (ddd, J=11.7, 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.59 - 6.62 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.47 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 1.97 (t, J=11.3 Hz, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.81 (d, J=9.2 Hz, 1F) -139.81 - 139.53 (m, 1F)

【0232】

例 5 - 化合物 1 (エチル 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) の合成

【化 15】



ステップ 1 および 2 : 例 4、ステップ 1 および 2 と同一の手順に従って製造して、1 - (40

50

3, 4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボン酸 (115 mg ; 47 %) を白色固体として得た ; LCMS (ESI) 494 (M + H) 。

【 0233】

ステップ3 : シンチレーションバイアルに、1 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボン酸 (123 mg, 0.25 mmol) 、炭酸セシウム (242 mg, 0.75 mmol) 、ジメチルホルムアミド (5 mL) およびヨウ化エチル (40 mg, 0.25 mmol) を投入した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応を、水 (50 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機相を、LiCl (aq) (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の物質を、溶離剤としてヘプタン / 酢酸エチル (0 ~ 100 %) を使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物エチル 1 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート (19 mg ; 14 %) を白色固体として得た ;

【 0234】

LCMS (ESI) 522 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.75 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.16 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.05 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【 0235】

以下の化合物を、同様の方式において合成した :

化合物3 (イソプロピル 1 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 536 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.54 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 3H), 5.27 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.71 - 2.78 (m, 3H), 2.47 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.16 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.03 (br.s., 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.2 Hz, 5H)

化合物4 (メチル 1 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 508 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 - 7.17 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.75 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.15 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H)

【 0236】

化合物15 (メチル 1 - ベンジル - 3' - (4 -メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 472 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.76 - 4.04 (m, 6H), 3.47 - 3.54 (m, 2H), 2.79 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.14 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.04 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.91 (m, 2H)

化合物29 (エチル 1 - (3, 4 -ジフルオロベンジル) - 4' - オキソ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリ

ジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 576 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.51 (m, 5H), 7.10 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (br.s., 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.71 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.11 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.79 (td, J=12.9, 4.3 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H)

化合物 31 (イソプロピル 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 590 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.49 (m, 5H), 7.11 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (br.s., 1H), 5.23 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.71 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.40 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.79 (td, J=12.9, 4.2 Hz, 2H), 1.39 (d, J=6.2 Hz, 6H)

【0237】

化合物 58 (シクロプロピルメチル 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 602 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.50 (m, 5H), 7.11 - 7.26 (m, 2H), 7.08 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.71 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.41 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.80 (td, J=12.9, 4.3 Hz, 2H), 0.83 - 0.92 (m, 1H), 0.52 - 0.71 (m, 2H), 0.27 - 0.47 (m, 2H)

化合物 99 (2 - メトキシエチル 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボキシレート) ; LCMS (ESI) 606 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.52 (m, 5H), 7.11 - 7.27 (m, 2H), 7.07 (br.s., 1H), 4.37 - 4.54 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.71 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.41 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.80 (td, J=12.9, 4.4 Hz, 2H)

【0238】

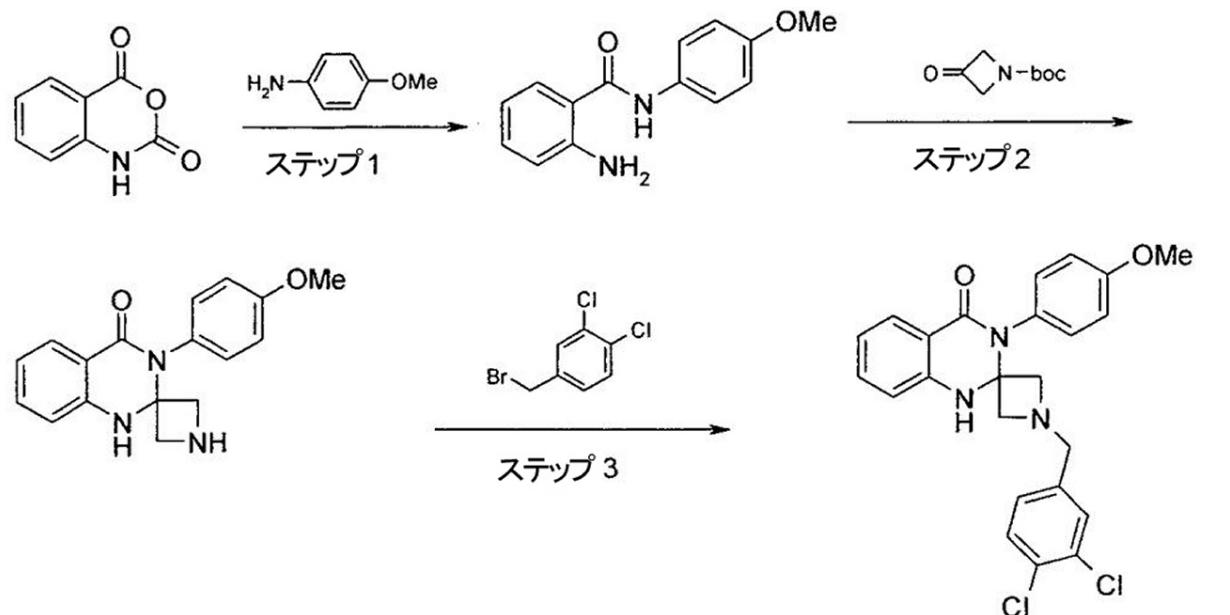
例 6 - 化合物 56 (1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 ' - (4 - メトキシフェニル) - 1 ' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) の合成

10

20

30

【化16】



ステップ1：例1、ステップ1と同一の手順に従って製造した。

【0239】

ステップ2：丸底フラスコに、2-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド(1.45g、6.0mmol)、3-オキソ-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.0g、6.0mmol)、パラ-トルエンスルホン酸一水和物(1.1g、6.0mmol)およびトルエン(30mL)を投入した。混合物を、140の浴温度で1時間加熱し、それによって沈殿物が生成した。混合物を冷却し、濾過し、沈殿物を酢酸エチル中に懸濁させ、濾過し、真空下で乾燥して、3'--(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(2.0g; 71%)のトシレート塩を得た；

【0240】

LCMS (ESI) 296 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.81 - 7.85 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 - 7.15 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 4.42 (d, J=12.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J=12.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

【0241】

ステップ3：シンチレーションバイアルに、3'--(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オンのトシレート塩(117mg、0.25mmol)、炭酸セシウム(243mg、0.75mmol)および乾燥アセトニトリル(2.5mL)を投入した。この混合物に、4-ブロモメチル-1,2-ジクロロ-ベンゼン(60mg、0.25mmol)を加えた。反応を、室温で3時間放置した。それを、次にジクロロメタン(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(aq)(30mL)に加え、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。物質を、ヘプタン/酢酸エチル(0~50%)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物1-(3,4-ジクロロベンジル)-3'--(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(84mg; 74%)を得た；

【0242】

LCMS (ESI) 454 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 - 7.02 (m, 4H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.32 (br.s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.18 (d, J=8.5 Hz, 2H).

10

20

30

40

50

【0243】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物92 (1 - ベンジル - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 386 (M + H)

化合物84 (1 - (2 - フルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 404 (M + H)

化合物93 (1 - (3 - フルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 404 (M + H) 10

化合物101 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 404 (M + H)

化合物76 (1 - (3 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 420 (M + H)

化合物112 (1 - (4 - エチルベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 414 (M + H) 20

【0244】

化合物98 (1 - ((5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 426 (M + H)

化合物94 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチルベンジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 400 (M + H)

化合物89 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - メチルベンジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 400 (M + H) 30

化合物72 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 400 (M + H)

化合物81 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 464 (M + H)

【0245】

化合物50 (1 - (2 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 420 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 3.25 - 3.31 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.43 (br.s., 1H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J=7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 5H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H) 7.94 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H)

化合物85 (1 - (4 - クロロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 420 (M + H)

化合物86 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 436 (M + H)

化合物90 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 50

1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LC
MS (ESI) 436 (M + H)

化合物 95 (1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) -
1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LC
MS (ESI) 422 (M + H)

【 0246 】

化合物 65 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベ
ンジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オ
ン) ; LCMS (ESI) 470 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 3.21 - 3.27 (10
m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.36 (s, 1H), 6.80 - 6.
84 (m, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 4H), 7.25
- 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 7.81, 1.56 Hz, 1H)

化合物 35 (メチル 1 - ベンジル - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 4' - オキソ - 3
' , 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 7' - カ
ルボキシレート) ; LCMS (ESI) 444 (M + H) ; ¹H NMR (CHLOROFORM-d) ppm: 7.99 (d, J
= 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.59 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 3H), 7.07 - 7.19 (m, 4H), 7.0
0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.82 - 3.98 (m, 6H), 3.36 - 3.48 (m, 4H), 3.1
6 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

【 0247 】

化合物 119 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベン
ジル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 440 (M + H) 20

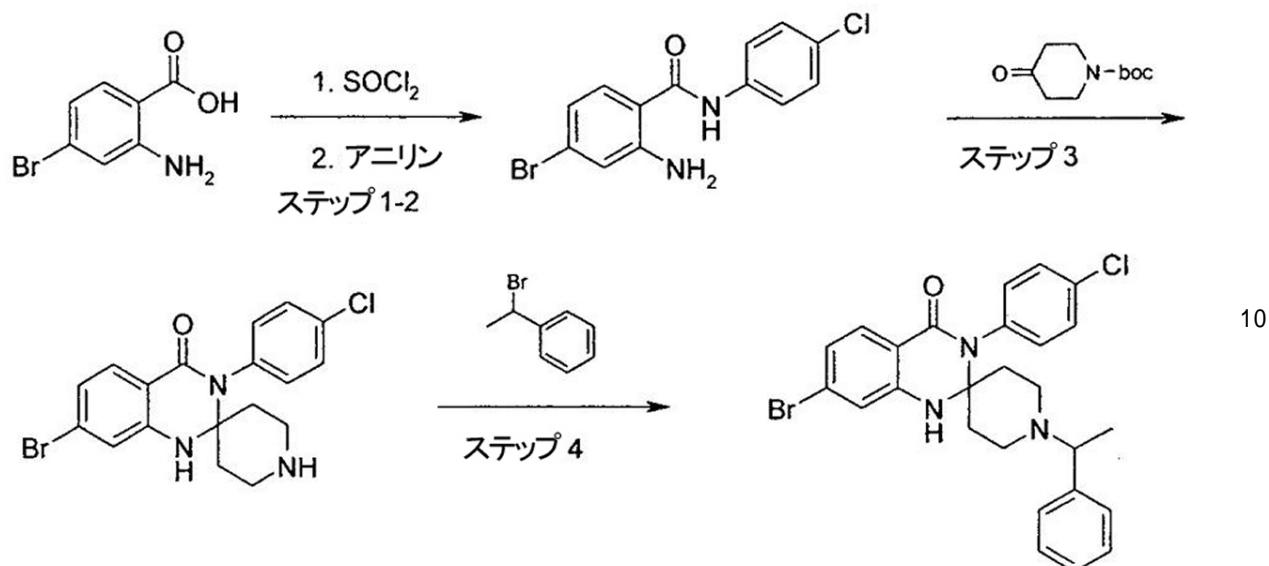
化合物 124 (1 - (2 - クロロベンジル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (2 - メト
キシエトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4
' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.
02 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 4H), 7.
18 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 8
.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (d, J = 8
.2 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)

化合物 123 (1 - (4 - クロロベンジル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (2 - メト
キシエトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2' - キナゾリン] - 4
' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 482 (M + H) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 30
ppm: 8.02 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8
Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 10.7, 2.4
Hz, 1H), 6.58 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H),
3.42 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 4H)

【 0248 】

例 7 - 化合物 26 (7' - ブロモ - 3' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - フェニル
エチル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オ
ン) の合成 40

【化17】



ステップ1～2：丸底フラスコに、2-アミノ-4-ブロモ-安息香酸(864mg、4.0mmol)、塩化チオニル(10mL)および触媒的なジメチルホルムアミド(1滴)を投入した。反応を80で1時間加熱し、冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた油を、ジクロロメタン(5mL)に溶解した。装備した個別の丸底フラスコに、ピリジン(948mg、12mmol)、4-クロロ-フェニルアミン(508mg、4.0mmol)およびジクロロメタンを投入し、0に冷却した。この混合物に、塩化アシルを滴加し、反応を1時間にわたって室温に放置して加温した。それを飽和NaHCO₃(aq)(50mL)に加え、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。物質を、ヘプタン/酢酸エチル(0～50%)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、2-アミノ-4-ブロモ-N-(4-クロロ-フェニル)-ベンズアミド(910mg；70%)を白色固体として得た；

【0249】

LCMS (ESI) 325 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.66 (br.s., 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H).

【0250】

ステップ3：丸底フラスコに、2-アミノ-4-ブロモ-N-(4-クロロ-フェニル)-ベンズアミド(650mg、2.0mmol)、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(398mg、2.0mmol)、パラ-トルエンスルホン酸一水和物(380mg、2.0mmol)およびトルエン(20mL)を投入した。混合物を140で1時間加熱し、それによって沈殿物が生成した。混合物を冷却し、濾過し、沈殿物を酢酸エチルに懸濁させ、濾過し、真空下で乾燥して、7'-ブロモ-3'-(4-クロロフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オントシレート塩(1.0g；85%)を白色固体として得た；LCMS (ESI) 406 (M+H)。

【0251】

ステップ4：シンチレーショナバイアルに、7'-ブロモ-3'-(4-クロロフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オントシレート塩(116mg、0.2mmol)、炭酸セシウム(195mg、0.6mmol)および乾燥アセトニトリル(4mL)を投入した。この混合物に、(1-ブロモ-エチル)-ベンゼン(93mg、0.4mmol)を加えた。反応を、50で2時間加熱し、次にジクロロメタン(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(aq)(30mL)に加え、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合われた有機相を、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、溶媒を、減圧下で蒸発させた。物質を、ヘプタン / 酢酸エチル (0 ~ 40 %) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 7 ' - ブロモ - 3 ' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オンを白色固体として得た (77 mg ; 76 %) ;

【 0 2 5 2 】

LCMS (ESI) 511 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.67 (brs., 2H), 7.52 (br.s., 1H), 7.43 (br.s., 3H), 7.31 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 6.19 (br.s., 1H), 4.52 (br.s., 1H), 3.69 (br.s., 2H), 3.53 (br.s., 1H), 3.03 (br.s., 1H), 2.86 (br.s., 1H), 2.48 (br.s., 1H), 2.34 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.15 (d, J=15.3 Hz, 1H), 1.89 (d, J=6.0 Hz, 3H). 10

【 0 2 5 3 】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物 52 (7 ' - ブロモ - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 566 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 3H), 7.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.95 (br.s., 1H), 4.74 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.93 - 2.31 (m, 4H), 1.67 - 1.87 (m, 2H) 20

化合物 7 (7 ' - ブロモ - 3 ' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル)エチル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 546 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.00 - 7.20 (m, 5H), 6.95 (d, J=1.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.34 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.93 - 2.16 (m, 4H), 1.80 (td, J=13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.69 (td, J=12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.7 Hz, 3H)

【 0 2 5 4 】

化合物 23 (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - メトキシフェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 468 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 1.78 - 1.89 (m, 2H), 2.06 (d, J= 11.6 Hz, 2H), 2.14 (t, J= 11.7 Hz, 2H), 2.71 - 2.80 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 6.47 (dd, J= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (td, J= 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 3H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 7.97 (dd, J= 8.6, 6.4 Hz, 1H) 30

化合物 64 (3 ' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - フルオロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 472 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 1.57 (td, J= 12.8, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (d, J= 12.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J= 11.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J= 11.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.55 (td, J= 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J= 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 4.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 5H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.70 (dd, J= 8.7, 6.7 Hz, 1H) 40

化合物 69 (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 522 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.96 (dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 6H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.65 (m, 1H), 6.49 (dd, J=9.7, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.78 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.05 - 2.20 (m, 3H), 1.80 (td, J=12.8, 4.4 Hz, 2H)

【 0 2 5 5 】

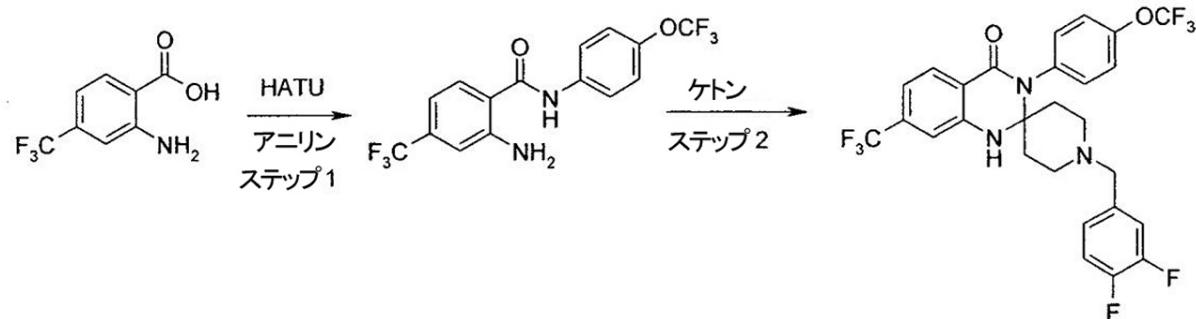
化合物 61 (7' - プロモ - 3' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - フェニルプロピル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 524 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=5.7, 2.7 Hz, 2H), 7.32 (q, J=6.7 Hz, 3H), 7.11 - 7.19 (m, 4H), 6.99 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.17 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.03 - 2.14 (m, 2H), 1.78 - 1.99 (m, 4H), 1.63 - 1.73 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)

化合物 33 (7' - プロモ - 3' - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) プロピル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 560 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 3H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 6.91 (d, J=1.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.12 (dd, J=8.9, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.77 - 2.00 (m, 4H), 1.57 - 1.72 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0256】

例 8 - 化合物 16 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 7' - (トリフルオロメチル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オンの合成

【化18】



ステップ 1 : シンチレーションバイアルに、2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (410 mg、2.0 mmol)、4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミン (531 mg、3.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL、6.0 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド (10 mL) を投入した。この混合物に、HATU (760 mg、2.0 mmol) を加え、反応を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、2 - アミノ - N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (65 mg; 90%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) 365 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 7.77 (br.s., 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 5.70 (br.s., 1H).

【0257】

ステップ 2 : 丸底フラスコに、2 - アミノ - N - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (110 mg、0.3 mmol)、1 - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - オン (68 mg、0.3 mmol)、パラ - トルエンスルホン酸一水和物 (6 mg、0.03 mmol) およびトルエン (10 mL) を投入した。反応混合物を、140 の浴温度で 4 時間加熱した。反応を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和 Na₂CO₃ (aq) に加え、相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。物質を、ヘプタン / 酢酸エチルを溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 7' - (トリフルオロメチル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' -

20

30

40

50

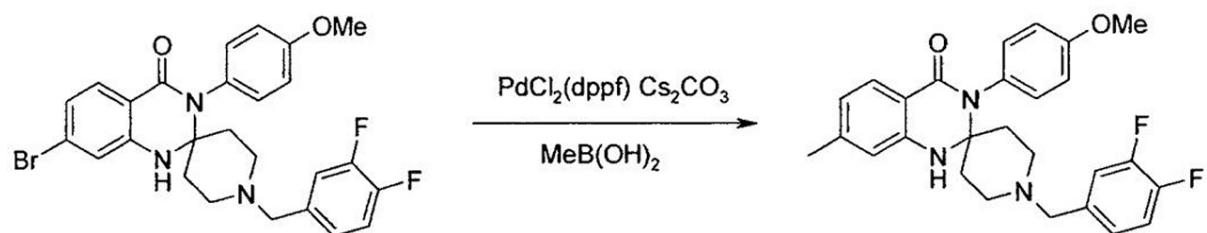
キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (140 mg; 82%) を白色固体として得た；
【0258】

LCMS (ESI) 572 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.29 (m, 3H), 7.03 - 7.18 (m, 4H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.79 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.82 (td, $J=12.8, 4.4$ Hz, 2H).

【0259】

例9 - 化合物60 (1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3'-(4-メトキシフェニル)-7'-メチル-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3' H)-オン) の合成

【化19】



7' - ブロモ - 1 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1'H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン、化合物17 (50 mg、0.094 mmol) およびメチルボロン酸 (11 mg、0.189 mmol) を、密閉した管中に採取した。ジオキサン (3 mL) および水 (0.5 mL) を、反応混合物に加え、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 mg、0.004 mmol) および炭酸セシウム (92 mg、0.283 mmol) を加えた。反応混合物を、70度で20時間加熱した。反応を、室温に冷却し、水 (5 mL)、ブライン (5 mL) および酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / ジクロロメタン (0% ~ 80%) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3'-(4-メトキシフェニル)-7'-メチル-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3' H)-オン (31 mg; 71%) を白色固体として得た；

【0260】

LCMS (ESI) 464 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 1.76 - 1.89 (m, 2H), 2.00 - 2.22 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.67 - 2.79 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.91 - 7.00 (m, 3H), 7.02 - 7.19 (m, 4H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H).

【0261】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物63 (1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7'-エチル-3'-(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3' H)-オン) ; LCMS (ESI) 478 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.76 - 1.89 (m, 2H), 2.02 - 2.21 (m, 4H), 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 6.62 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 3H), 7.01 - 7.19 (m, 4H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)

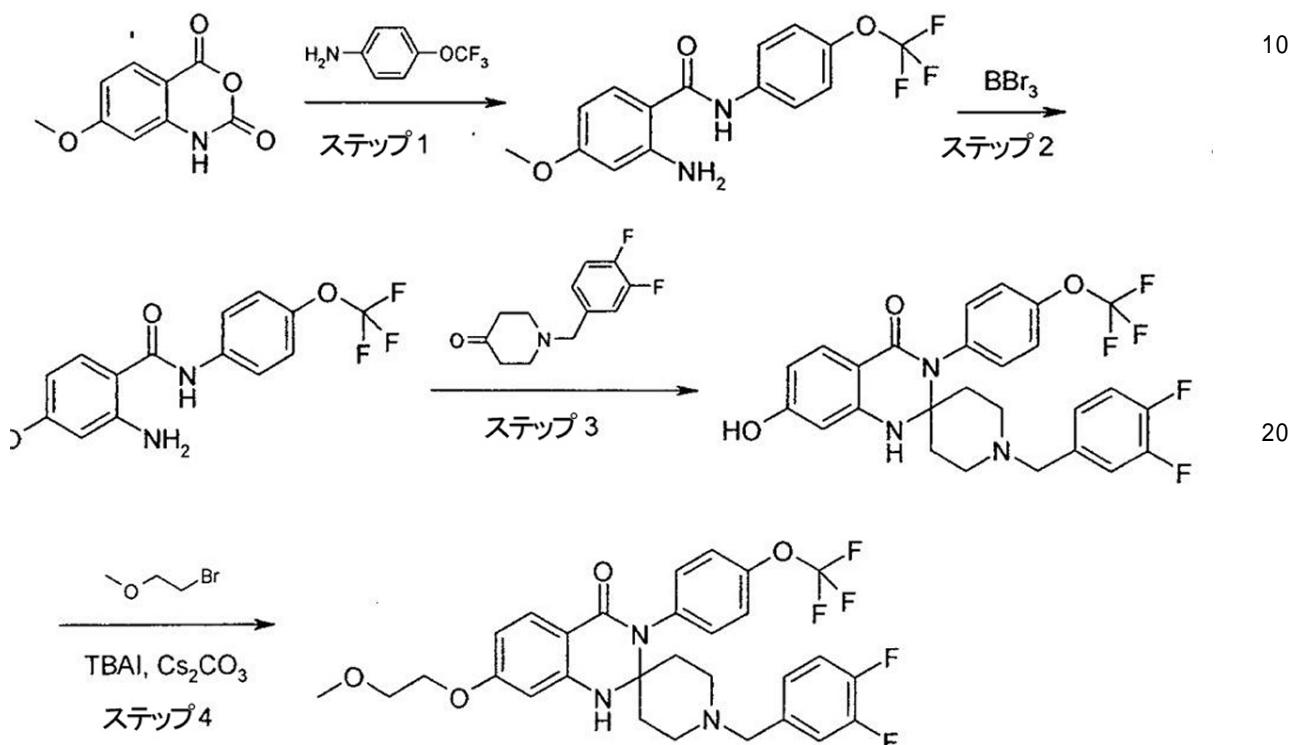
化合物19 (1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3'-(4-メトキシフェニル)-7'-フェニル-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3' H)-オン) ; LCMS (ESI) 526 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 1.86 (t, $d, J=12.8, 4.3$ Hz, 2H), 2.06 - 2.23 (m, 4H), 2.76 (dt, $J=11.9, 2.1$ Hz, 2H), 3.

86 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 3H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

(0 2 6 2)

例 10 - 化合物 121 (1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7'-(2-メトキシエトキシ)-3'-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4-2',-キナゾリン-1-4'-(3'H)-オン)の合成

【化 20】



ステップ1：例1、ステップ1と同一の手順に従って製造して、2-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(79mg; 66%)を得た; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.85 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) ppm: -57.45 (br.s., 3 F).

(0 2 6 3)

ステップ2：シンチレーションバイアルに、2-アミノ-4-メトキシ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(0.13g, 0.39mmol)および乾燥ジクロロメタン(3mL)を加えた。反応バイアルを、0℃に冷却し、その後三臭化ホウ素の溶液(1.16mL, 1.16mmol)を、ゆっくり滴加した。反応を、96時間にわたって室温に放置して加温した。反応を、次に0℃に再冷却し、10mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止した。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、ヘプタン/酢酸エチル(0%~50%)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、2-アミノ-4-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(79mg; 66%)をベージュ色固体として得た;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.85(s, 1H), 9.65(s, 1H), 7.75-7.81(m, 2H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30(d, J=8.3Hz, 2H), 6.49(s, 2H), 6.12(d, J=2.4Hz, 1H), 6.03(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) ppm: -57.44(br.s., 3F).

[0 2 6 4]

ステップ3：例4、ステップ3と同一の手順に従って製造して、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7'-ヒドロキシ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(4.7mg; 36%)を得た; LCMS (ESI) 520 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 9.88 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 4H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.31 - 2.41 (m, 2H), 1.96 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: -141.93 - 141.70 (m, 1F) -139.76 - 139.53 (m, 1F) -57.18 (br.s., 3F).

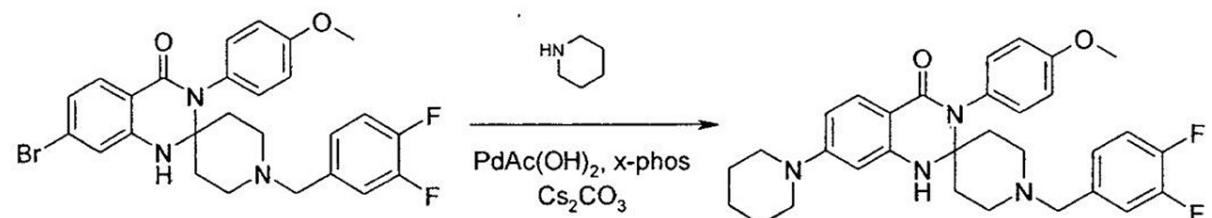
【0265】

ステップ4：丸底フラスコに、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7'-ヒドロキシ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(2.1mg, 0.04mmol)および乾燥ジメチルホルムアミド(3mL)を投入した。1-ブロモ-2-メトキシ-エタン(4.8μL, 6.8mg, 0.05mmol)を加え、続いてテトラブチルアンモニウムヨージド(18.1mg, 0.05mmol)および炭酸セシウム(53mg, 0.16mmol)を加え、反応混合物を60℃で16時間加熱した。反応を、室温に冷却し、水(10mL)および酢酸エチル(10mL)で希釈した。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ジクロロメタンを溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物1-(3,4-ジフルオロベンジル)-7'--(2-メトキシエトキシ)-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(1.3mg; 56%)を淡黄色固体として得た; LCMS (ESI) 578 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 3H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 3.65 - 3.69 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.55 - 2.61 (m, 2H), 2.31 - 2.40 (m, 2H), 1.98 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.59 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: -141.97 - 141.69 (m, 1F) -139.81 - 139.50 (m, 1F) -57.18 (br.s., 3F).

【0266】

例11-化合物83(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3'--(4-メトキシフェニル)-7'--(ピペリジン-1-イル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン)の合成

【化21】



密閉した管に、7'-ブロモ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3'--(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン、化合物17(50mg, 0.09mmol)、ピペリジン(14μL, 0.14mmol)、ジシクロヘキシル-(2',4',6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン(14mg, 0.03mmol)、炭酸セシウム(93mg, 0.28mmol)を投入し、次にジオキサンを、反応混合物に加えた。窒素ガスを、反応混合物を通して2分間吹き込み、酢酸パラジウム(II)(4.3mg, 0.02mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で2分間さらに脱気し、その後管を密閉し、反応

10

20

30

40

50

混合物を 90 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、酢酸エチル / ジクロロメタン (0 % ~ 80 %) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 1 - (3,4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (ピペリジン - 1 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オンを浅黄色固体として得た (25 mg; 50 %) ; LCMS (ESI) 533 (M + H)。

【0267】

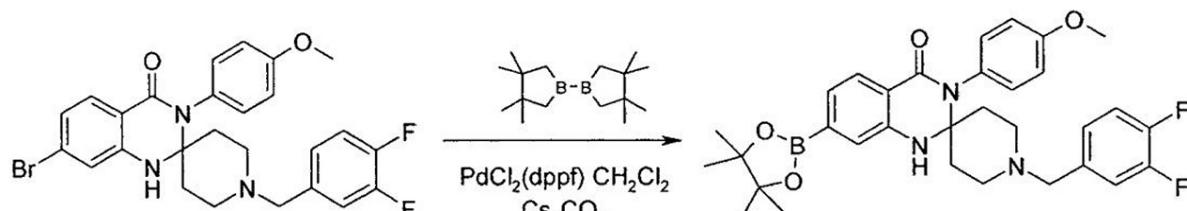
以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物 21 (1 - (3,4 -ジフルオロベンジル) - 7' - モルホリノ - 3' - (4 - トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 589 (M + H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 4H), 7.06 (ddd, J = 6.5, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.76 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.16 - 3.22 (m, 4H), 2.57 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.31 - 2.40 (m, 2H), 1.97 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.90 - -141.66 (m, 1F) -139.73 - -139.51 (m, 1F) -57.18 (br.s., 3F)

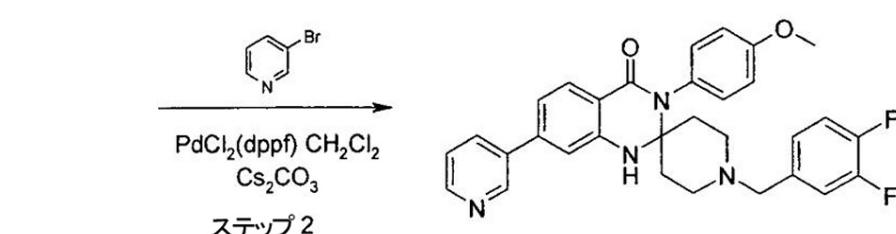
【0268】

例 12 - 化合物 40 (1 - (3,4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (ピリジン - 3 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化22】



ステップ1



ステップ2

ステップ1 : シンチレーションバイアルに、7' - ブロモ - 1 - (3,4 -ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン、化合物 17 (264 mg, 0.50 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5' - オクタメチル - [2,2'] ビ [[1,3,2] ジオキサボロラニル] (127 mg, 0.50 mmol)、酢酸カリウム (245 mg, 2.50 mmol) およびジオキサン (10 mL) を投入した。混合物を、窒素で脱気し、次に PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (41 mg, 0.05 mmol) を加え、混合物を、さらに脱気し、次に 90 °C で 18 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を DCM および水に溶解した。水相を DCM で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、ヘプタン / 酢酸エチル (0 % ~ 100 %) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、1 - (3,4 -ジフルオロベン

10

20

30

40

50

ジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (189 mg; 66%) を得た;

【0269】

LCMS (ESI) 576 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.95 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.7 Hz, 3H), 4.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.01 - 2.17 (m, 4H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 1.37 (s, 11H).

【0270】

ステップ2: シンチレーションバイアルに、1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (29 mg, 0.05 mmol), 3 - ブロモピリジン (16 mg, 0.10 mmol), Pd C 1₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (4 mg, 0.01 mmol)、炭酸セシウム (49 mg, 0.15 mmol)、水 (1 mL) およびジオキサン (3 mL) を投入した。反応混合物を、窒素で10分間脱気し、80°で30分間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、残留物をDCMおよび水に溶解した。相を分離し、水相をDCMでさらに抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア (95 : 4.5 : 0.5) (0% ~ 50%) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (ピリジン - 3 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (20 mg; 76%) を得た;

【0271】

LCMS (ESI) 527 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.02 - 7.14 (m, 3H), 6.92 - 7.01 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.19 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.10 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H).

【0272】

以下の化合物を、同様の方式において合成した:

化合物73 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (ピリジン - 2 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン)

化合物20 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 7' - (ピリジン - 4 - イル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン); LCMS (ESI) 527 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 3H), 7.02 - 7.13 (m, 3H), 6.92 - 7.01 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.18 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.10 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.87 (td, J=12.8, 4.3 Hz, 2H)

化合物11 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - (フラン - 2 - イル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン); LCMS (ESI) 516 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 3H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 3H), 6.76 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.75 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.18 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.08 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.84 (td, J=12.8, 4.2 Hz, 2H)

【0273】

10

20

30

30

40

50

化合物 6 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - (フラン - 2 - イル) - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 570 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHL OROFORM-d) ppm: 1.77 (d, J=4.3 Hz, 2H), 2.10 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.74 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 6.54 (dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.24 (m, 4H), 7.25 - 7.38 (m, 4H), 7.55 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H)

化合物 14 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - メトキシフェニル) - 7 ' - (チアゾール - 2 - イル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 533 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 10 ppm: 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.02 - 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 3H), 4.84 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.76 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.04 - 2.21 (m, 4H), 1.85 (td, J=12.8, 4.2 Hz, 2H)

化合物 45 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - メトキシフェニル) - 7 ' - (チアゾール - 5 - イル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 533 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.77 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.19 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.04 - 2.12 (m, 2H), 1.86 (td, J=12.9, 4.2 Hz, 2H) 20

【0274】

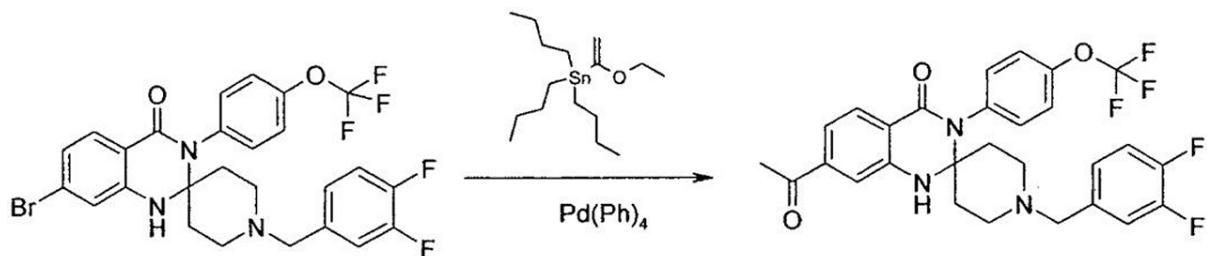
化合物 41 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - (フラン - 2 - イル) - 3 ' - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 532 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICHLOROMET HANE-d₂) ppm: 1.81 (dd, J=12.8, 4.3 Hz, 2H), 2.07 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.18 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.73 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.98 (br.s., 1H), 7.02 - 7.23 (m, 5H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H) 30

化合物 9 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 ' - (ピリミジン - 4 - イル) - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) ; LCMS (ESI) 582 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 3H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.60 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.42 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.02 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.59 (td, J=12.7, 4.4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.76 (d, J=8.7 Hz, 1F), -139.75 - -139.52 (m, 1F), -57.18 (br.s., 3F) 40

【0275】

例 13 - 化合物 77 (7 ' - アセチル - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン) の合成

【化23】



7' - ブロモ - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン、化合物 32 (100 mg, 0.17 mmol) 、トリブチル - (1 - エトキシ - ビニル) - スタンナン (66 μ L, 0.19 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 mg, 3.5 μ mol) を、トルエン (2 mL) 中に合わせた。反応混合物を、窒素で 10 分間脱気し、一晩還流させた。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン / 酢酸エチル (0 % ~ 20 %) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 7' - アセチル - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン (43 mg; 46 %) を黄色固体として得た；

【0276】

10

LCMS (ESI) 546 (M+H); 1 H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE - d₂) ppm: 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 2H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.06 (d, J=11.1 Hz, 2H), 1.78 (d, J=4.3 Hz, 2H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.36 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 2H).

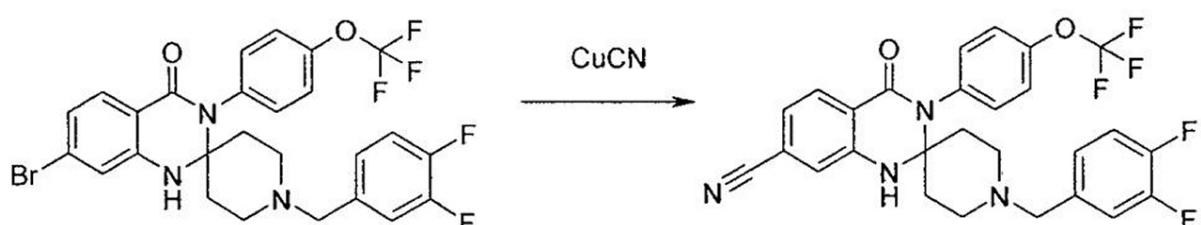
【0277】

20

例 14 - 化合物 79 (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボニトリル) の合成

【化24】

30



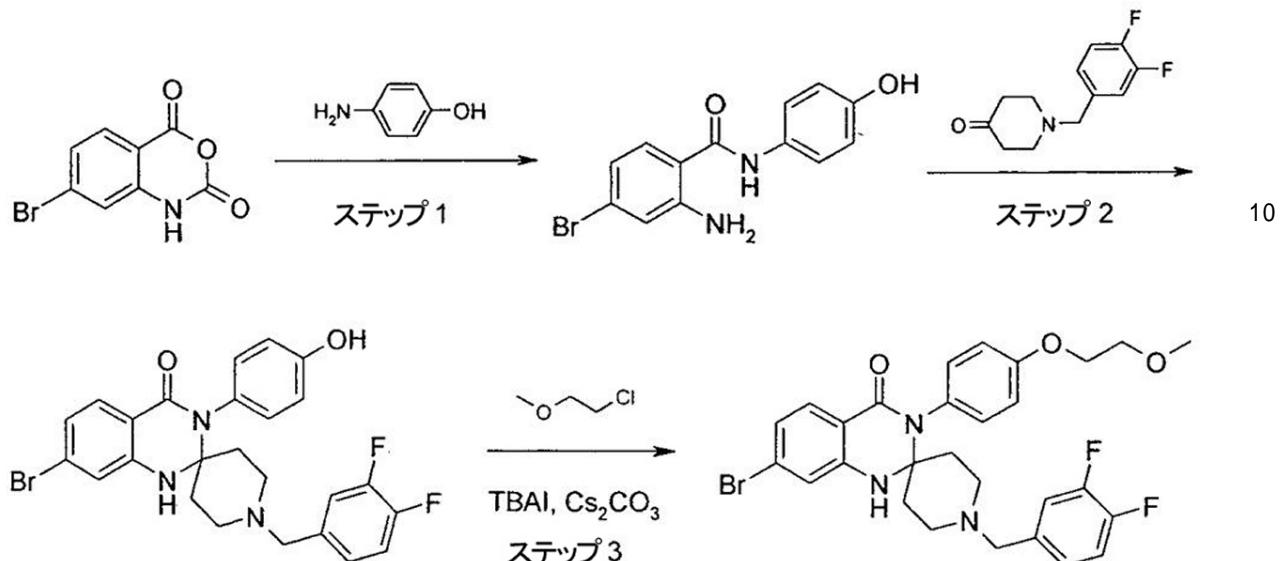
シンチレーションバイアルに、7' - ブロモ - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 ' - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 4 ' (3 ' H) - オン、化合物 32 (291 mg, 0.50 mmol) 、シアノ化銅 (90 mg, 1.00 mmol) および 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (1 mL) を投入した。反応混合物を窒素で脱気し、140 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水中に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄した。沈殿物を DCM / MeOH に溶解し、不溶性の銅を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、ヘプタン / 酢酸エチル (0 % ~ 30 %) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボニトリル (50 mg; 19 %) を得た；LCM (ESI) 529 (M+H) 。

【0278】

50

例 15 - 化合物 37 (7' - プロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オンの合成

【化 25】



ステップ 1 : 例 1、ステップ 1 と同一の手順に従って製造して、2 - アミノ - 4 - プロモ - N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンズアミド (0.49 g; 76%) を黄色固体として得た; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.82 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 6.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 3H), 6.53 (s, 2H). 20

【0279】

ステップ 2 : 例 4、ステップ 2 と同一の手順に従って製造して、7' - プロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (0.35 g; 55%) を白色固体として得た; LCMS (ESI) 514 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 9.60 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.76 - 6.82 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.57 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.90 (dd, $J=12.6, 1.0$ Hz, 2H), 1.54 - 1.64 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) ppm: -141.82 (br.s., 1F) -139.77 - -139.51 (m, 1F). 30

【0280】

ステップ 3 : 例 10、ステップ 4 と同一の手順に従って製造して、表題化合物 7' - プロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (0.35 g; 55%) を白色固体として得た; LCMS (ESI) 572 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.03 - 7.12 (m, 3H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.10 - 4.15 (m, 2H), 3.66 - 3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.93 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.59 (td, $J=13.1, 4.7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) ppm: -141.89 - -141.69 (m, 1F) -139.75 - -139.50 (m, 1F). 40

【0281】

以下の化合物を、同様の方式において合成した:

化合物 106 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン); LCMS (ESI) 512 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

10

20

30

40

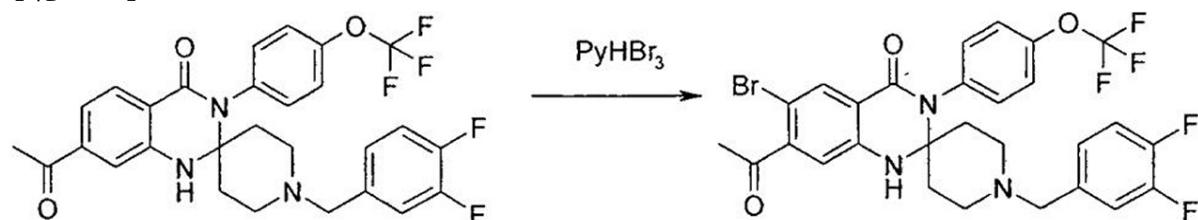
50

ppm: 7.69 (dd, $J=8.7, 6.7$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J=11.7, 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 - 7.12 (m, 3H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=11.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (td, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.10 - 4.15 (m, 2H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.58 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.59 (td, $J=12.9, 4.6$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm: -141.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1F) -139.73 - -139.49 (m, 1F) -107.18 (br.s., 1F)

【0282】

例 16 - 化合物 12 (7' - アセチル - 6' - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成 10

【化26】



7' - アセチル - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン、化合物 77 (51 mg, 0.09 mmol) をエタノール (1.6 mL) および水 (0.4 mL) に溶解した溶液に、ピリジニウムトリブロミド (43 mg, 0.14 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解した溶液を、30 分の期間にわたり滴加した。反応溶液を、次に2時間攪拌し、その後チオ硫酸ナトリウムの10%溶液を加えた。pHを、次に重炭酸ナトリウムの飽和溶液でpH = 8に調整した。水性混合物を、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、表題化合物を得た。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、表題化合物 7' - アセチル - 6' - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オンを得た； 20

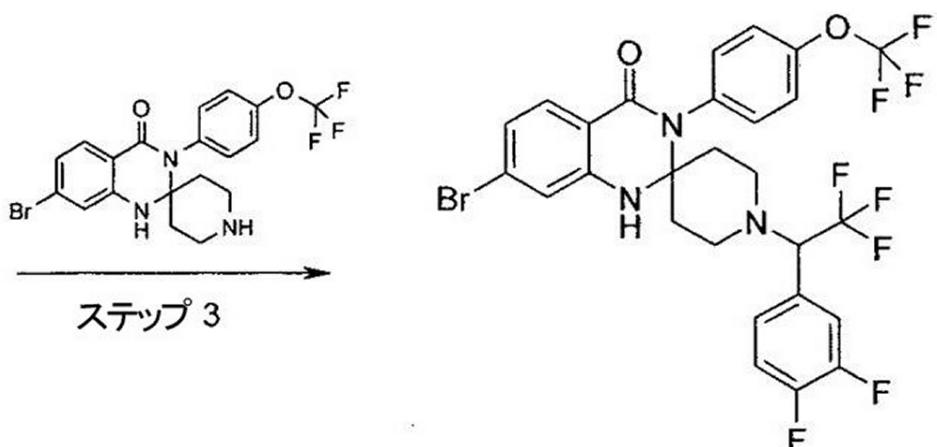
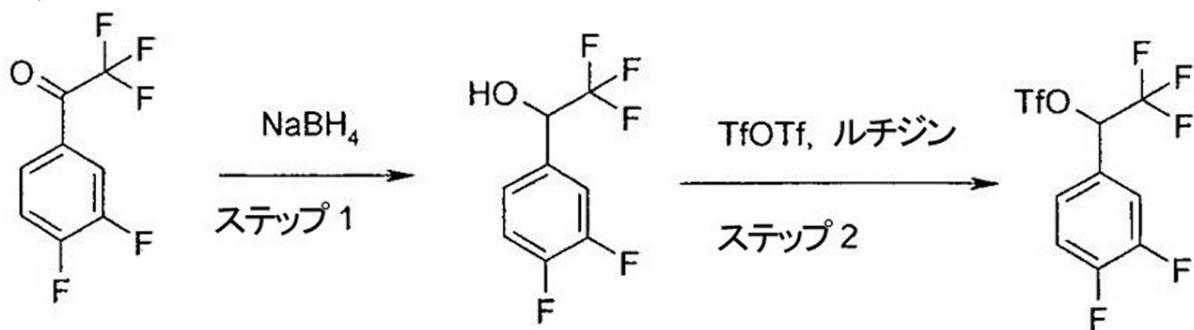
【0283】

LCMS (ESI) 625 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE - d₂) ppm: 8.09 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 3H), 7.02 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.73 (d, $J=11.6$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.17 (br.s., 3H), 2.05 (d, $J=11.6$ Hz, 3H), 1.78 (br.s., 3H). 30

【0284】

例 17 - 107 (7' - ブロモ - 1 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成、

【化27】



ステップ1：攪拌棒を装備した丸底フラスコに、1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(0.500 g, 2.38 mmol)および乾燥メタノール(10 mL)を投入した。この混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(0.135 g, 3.57 mmol)を分割して加えた。反応を、RTで1時間放置し、次に希薄HCl中に注いだ。10分後、それを、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、炭酸ナトリウムの溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(500 mg; 99%)を得た。当該物質を、次のステップにおいて現状のままで使用した。

【0285】

ステップ2：攪拌棒および窒素入口を装備した丸底フラスコに、1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノール(0.442 g, 2.08 mmol)、2,6-ルチジン(0.388 mL, 3.33 mmol)およびシクロヘキサン(10 mL)を投入した。反応混合物を、ブライン/氷浴中で-10℃に冷却した。トリフリック無水物(triflic anhydride)(3.13 mL, 3.13 mmol)を30分にわたって滴加し、反応を0~10℃の間で1.5時間放置して攪拌した。反応混合物を、シクロヘキサン(25 mL)および水(25 mL)で希釈した。有機相を、1N HCl(25 mL)および水(25 mL)で洗浄した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、トリフルオロメタンスルホン酸1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチルエステル(650 mg; 91%)を得た。

【0286】

ステップ3：例4、ステップ2と同一の手順に従って製造して、表題化合物7'-(プロモ-1-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-3'-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(22 mg; 22%)を得た；LCMS (ESI) 649 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24~7.4

10

20

30

40

50

7 (m, 5H), 7.21 (br.s., 1H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 6.94 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.32 (q, J=8.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 2.46 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 2H), 1.76 (td, J=12.7, 4.4 Hz, 2H).

【0287】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

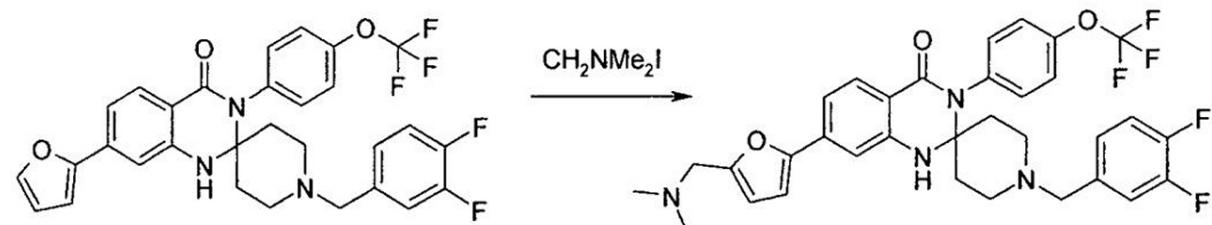
化合物43 (7' - ブロモ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロオロ - 1 - (3 - フルオロフェニル)エチル) - 3' - (4 - (トリフルオロオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 631 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 - 7.16 (m, 3H), 6.94 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J=8.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.96 (m, 2H), 2.67 - 2.77 (m, 1H), 2.46 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.08 (t, J=9.9 Hz, 2H), 1.76 (td, J=12.7, 4.5 Hz, 2H)

10

【0288】

例18 - 化合物117 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル)フラン - 2 - イル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化28】



20

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - (フラン - 2 - イル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン、化合物11 (14 mg, 0.026 mmol) をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解した溶液に、ジメチル - メチレン - アンモニウムヨージド (20 mg, 0.106 mmol) を加えた。反応を 60 で 16 時間加熱し、次に濃縮して乾燥させた。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) および飽和水性重炭酸ナトリウム (25 mL) で希釈し、暫くの間攪拌した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、酢酸エチル / メタノールを溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル)フラン - 2 - イル) - 3' - (4 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (5.8 mg; 38%) をオフホワイト泡状物質として得た；

30

【0289】

LCMS (ESI) 574 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE - d₂) ppm: 1.80 (dd, J=12.9, 4.2 Hz, 2H), 2.06 (d, J=12.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.72 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.36 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 3H), 7.03 - 7.22 (m, 6H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 1H).

40

【0290】

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物74 (1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7' - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル)フラン - 2 - イル) - 3' - (4 - (トリフルオロオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) ; LCMS (ESI) 627 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE - d₂) ppm: 1.76 (d, J=4.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.72 (br.s., 2H), 3.44

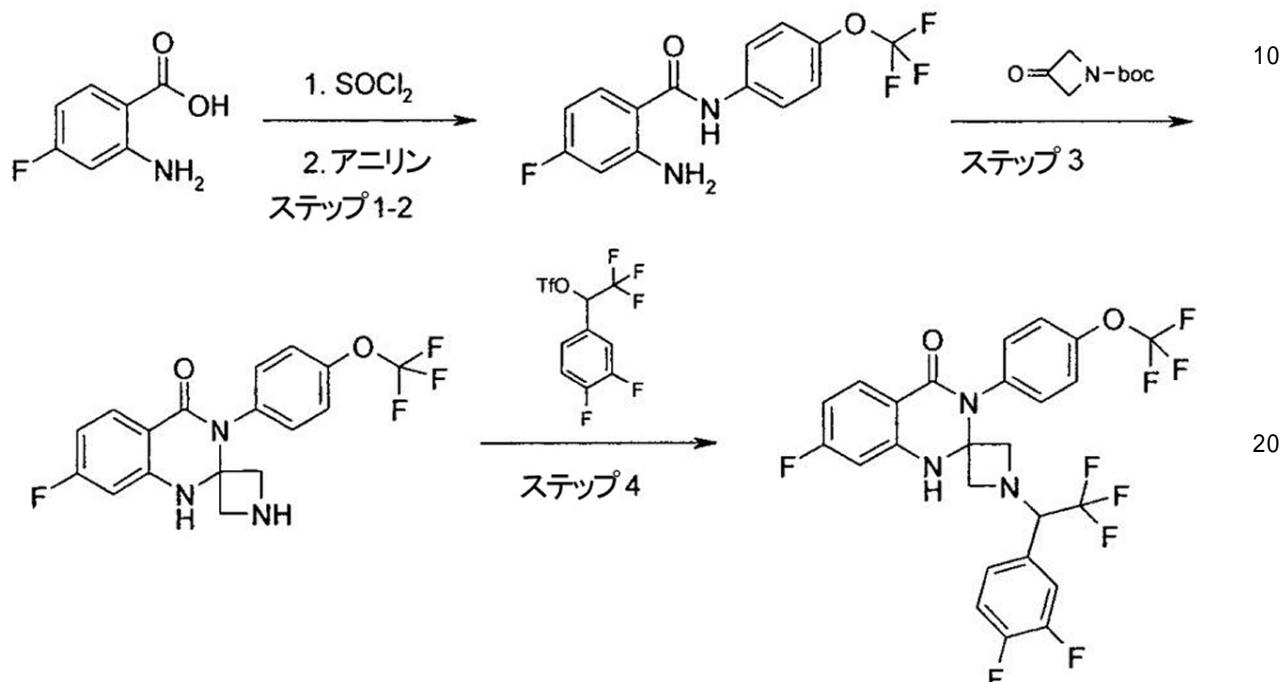
50

(s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.34 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.21 (m, 4H), 7.24 - 7.39 (m, 4H), 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)

【0291】

例19- 化合物78 (1 - (1 - (3,4 -ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3,2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化29】



例7、ステップ1～3および例26、ステップ3と同一の手順に従って製造して、表題化合物1 - (1 - (3,4 -ジフルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエチル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3,2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (3 mg; 2%)を得た；LCMS (ESI) 562 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.93 (dd, $J=8.6$, 6.2 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (br.s., 1H), 6.61 - 6.70 (m, 1H), 6.58 (dd, $J=9.5$, 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.54 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 1H), 3.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H). 30

【0292】

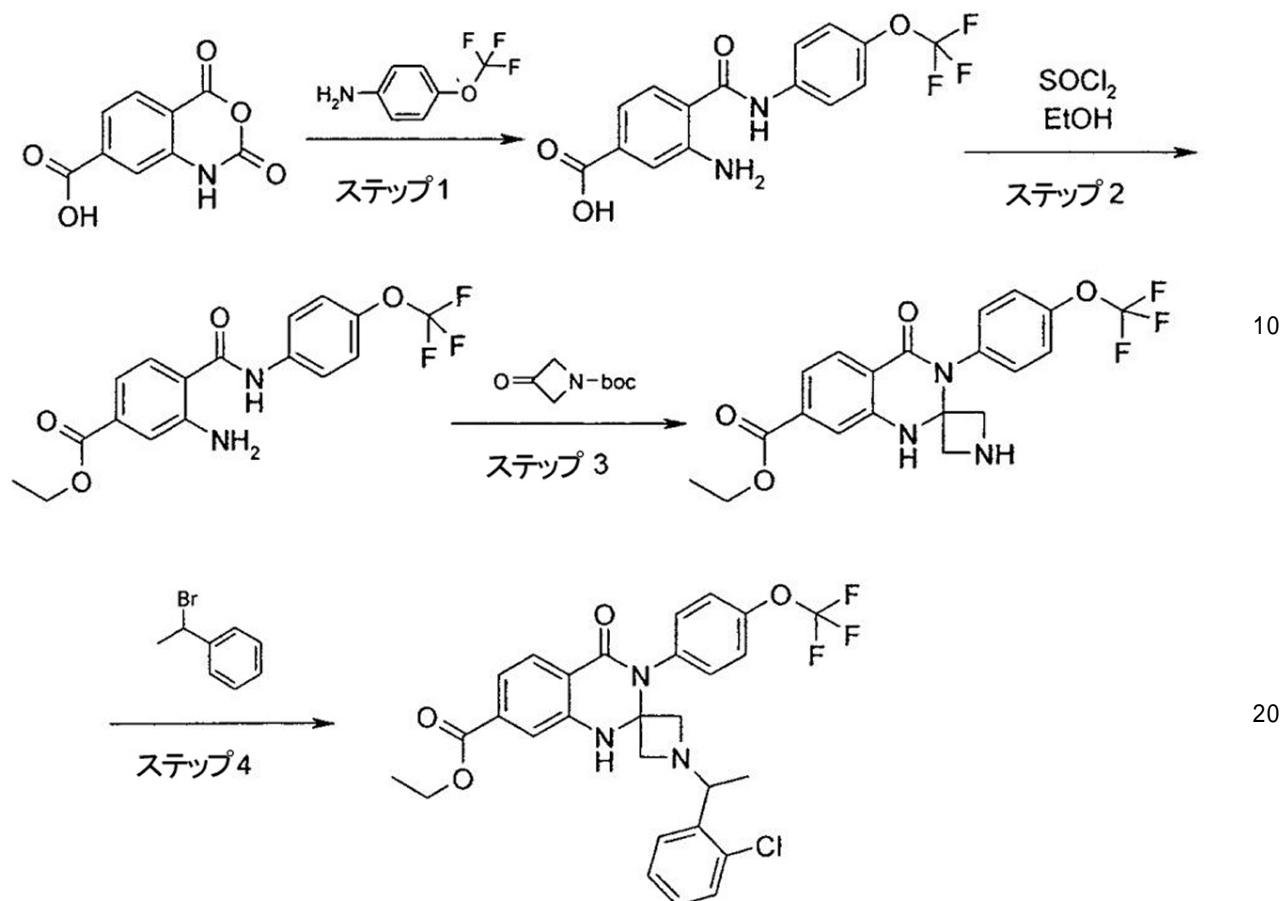
以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物53 (7' - フルオロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3,2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン)；LCMS (ESI) 544 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.92 (dd, $J=8.6$, 6.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 6H), 7.03 - 7.13 (m, 1H), 6.93 - 7.01 (m, 2H), 6.64 (td, $J=8.6$, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=9.6$, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 3.17 (d, $J=8.3$ Hz, 1H). 40

【0293】

例20- 化合物30 (エチル1 - (1 - (2 - クロロフェニル)エチル) - 4' - オキソ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3,2' - キナゾリン] - 7' - カルボキシレート) の合成

【化30】



ステップ1：例4、ステップ1と同一の手順に従って製造して、3 - アミノ - 4 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバモイル) 安息香酸 (2 . 9 7 g ; 8 7 %) を得た。

【0294】

ステップ2：凝縮器および窒素入口を備えた丸底フラスコに、2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 7 - カルボン酸 (6 8 1 m g ; 2 . 0 0 m m o l) およびエタノール (5 0 m L) を投入した。塩化チオニル (1 . 5 m L ; 2 0 . 0 m m o l) を加え、反応混合物を 6 0 °C で 6 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、エチル 3 - アミノ - 4 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバモイル) ベンゾエート (7 1 5 m g ; 9 7 %) を得た。当該物質を、次のステップにおいて現状のままで使用した；LCMS (ESI) 369 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.81 (br.s. , 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz , 2H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H) , 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.59 (br.s. , 1H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7 . 1 Hz, 2H).

【0295】

ステップ3：例6、ステップ2と同一の手順に従って製造して、エチル 4 ' - オキソ - 3 ' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [アゼチジン - 3 , 2 ' - キナゾリン] - 7 ' - カルボキシレートトシレート塩 (5 8 6 m g ; 4 0 %) を得た；LCMS (ESI) 422 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm: 7.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 3H), 7.50 - 7.61 (m, 5H), 7.22 (d, J =8.0 Hz, 3H), 4.36 - 4.49 (m, 4H), 4.29 (d, J=13.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【0296】

ステップ4：例7、ステップ4と同一の手順に従って製造して、表題化合物エチル1-(1-(2-クロロフェニル)エチル)-4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-7'-カルボキシレート(45mg; 32%)を得た；LCMS (ESI) 560 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=4.1, 2.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 7H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.68 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H).

【0297】

10

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物34(エチル1-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-7'-カルボキシレート)

化合物87(エチル1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-7'-カルボキシレート)；LCMS (ESI) 544 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 3H), 7.10 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 1H), 3.15 - 3.21 (m, 1H), 3.03 - 3.11 (m, 2H), 2.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H)

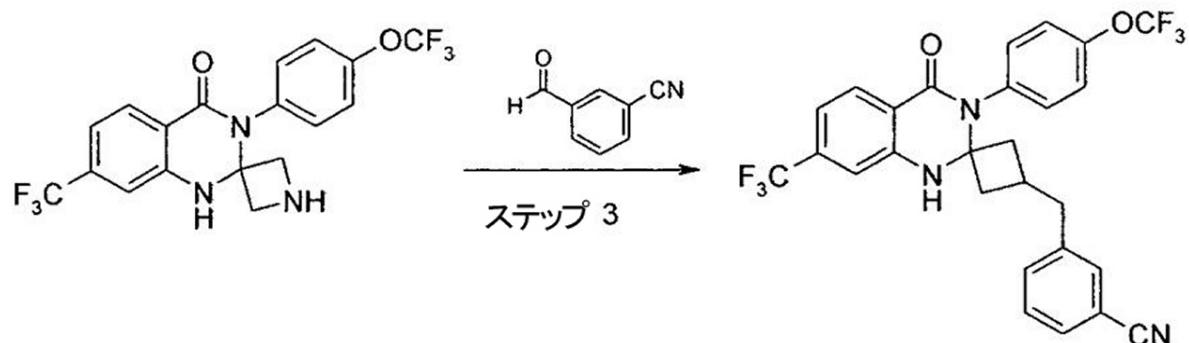
化合物18(エチル1-(2-クロロベンジル)-4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-7'-カルボキシレート)；LCMS (ESI) 546 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.29 (m, 3H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.27 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H)

【0298】

30

例21-化合物91(3-((4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7'--(トリフルオロメチル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-1-イル)メチル)ベンゾニトリル)の合成

【化31】



例8、ステップ1および例6、ステップ2と同一の手順に従って製造した。

【0299】

40

ステップ3：例7、ステップ4と同一の手順に従って製造して、表題化合物3-((4'-オキソ-3'--(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7'--(トリフルオロメチル)-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,2'-キナゾリン]-1-イル)メチル)ベンゾニトリル

50

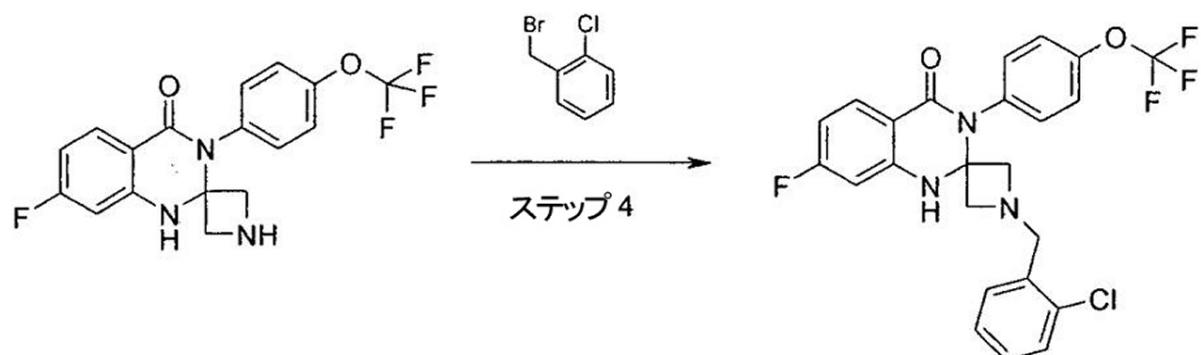
- 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (6.7 mg; 9.9%) を得た; ^1H NMR (400 MHz, D₂CHLOROMETHANE-d₂) ppm: 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 4H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.70 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.42 - 3.47 (m, 2H), 3.18 - 3.24 (m, 2H).

【0300】

例 22 - 化合物 70 (1 - (2 - クロロベンジル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化 32】

10



20

ステップ 3 を通じて例 19 と同一の手順に従って製造した。

【0301】

ステップ 4 : 例 7、ステップ 4 と同一の手順に従って製造して、表題化合物 1 - (2 - クロロベンジル) - 7' - フルオロ - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン (6.32 mg; 2.6%) を得た; LCMS (ESI) 492 (M+H)。

【0302】

以下の化合物を、同様の方式において合成した:

化合物 82 (7' - フルオロ - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3' - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1' H - スピロ [アゼチジン - 3, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン); LCMS (ESI) 490 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm: 7.93 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.59 - 6.66 (m, 1H), 6.55 (dd, J=9.7, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.50 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.08 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3H)

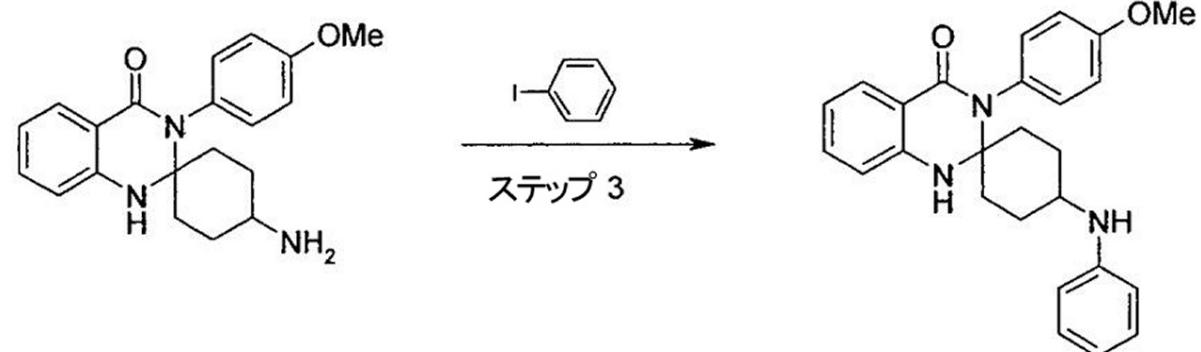
30

【0303】

例 23 - 化合物 44 (3' - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (フェニルアミノ) - 1' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 2' - キナゾリン] - 4' (3' H) - オン) の合成

【化 33】

40



50

ステップ2を通じて例1と同一の手順に従って製造した; LC/MS (ESI) 338 (M+H); ¹H NMR (METHANOL-d₄) : 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 3H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 7.08 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.25 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.91 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 2H).

【0304】

ステップ3: シンチレーションバイアルに、4-アミノ-3'-(4-メトキシフェニル)-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オントシレート塩(127mg、0.25mmol)、ヨードベンゼン(50mg、0.25mmol)、X-Phos(20mg、0.04mmol)、炭酸セシウム(244mg、0.75mmol)およびジオキサン(2.5mL)を投入した。反応混合物をN₂で脱気し、次にPd(OAc₂)(7mg、0.03mmol)を加えた。反応を、90で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(50mL)および水(50mL)を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル(2×5mL)で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。物質を、ヘプタン/酢酸エチル(0~50%)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物3'-(4-メトキシフェニル)-4-(フェニルアミノ)-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(10mg; 10%)を得た;

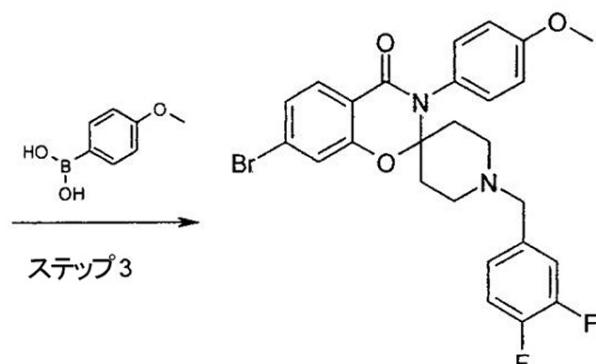
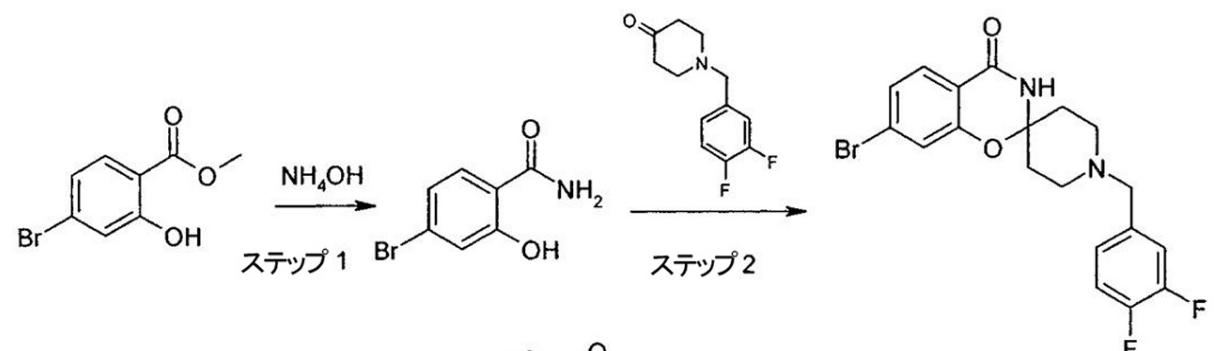
【0305】

LCMS (ESI) 414 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 7.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 4H), 6.90 - 7.01 (m, 3H), 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.49 - 6.56 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (br.s., 1H), 3.10 - 3.19 (m, 1H), 2.24 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.09 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.67 (td, J=13.6, 3.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H).

【0306】

例24-化合物108(7-ブロモ-1'-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-メトキシフェニル)スピロ[ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4'-ピペリジン]-4(3H)-オン)の合成

【化34】



ステップ1: 4-ブロモ-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(4.62g、20.0mmol)をイソプロパノール(40mL)に溶解した溶液に、窒素の下で、水酸化

10

20

30

40

50

アンモニウム (80 mL) を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、4-プロモ-2-ヒドロキシ-ベンズアミド (2.6 g; 60%) を得た。当該物質を、次のステップにおいて現状のままで使用した。

【0307】

ステップ2：丸底フラスコに、4-プロモ-2-ヒドロキシ-ベンズアミド (864 mg、4.00 mmol)、1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-オン (901 mg、4.00 mmol)、トルエン-4-スルホン酸水和物 (76.1 mg、0.40 mmol) およびトルエン (10 mL) を投入した。混合物を、140 °C の浴温度で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウムの水溶液を加えた。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。当該物質を、ジクロロメタン-酢酸エチル (0~100%)、次にジクロロメタン/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア (95:4.5:0.5)、勾配0~100%を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、7-プロモ-1'-(3,4-ジフルオロベンジル)スピロ[ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4'-ピペリジン]-4(3H)-オン (800 mg、47%)を得た；

【0308】

LCMS (ESI) 423 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.62 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.45 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.93 (m, 2H).

【0309】

ステップ3：7-プロモ-1'-(3,4-ジフルオロベンジル)スピロ[ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4'-ピペリジン]-4(3H)-オン (106 mg、0.25 mmol)、(4-メトキシフェニル)ボロン酸 (76 mg、0.50 mmol)、酢酸銅 (90 mg、0.50 mmol)、4 A分子ふるいおよびジクロロメタン (5 mL) の混合物に、トリエチルアミン (50.6 mg、0.50 mmol) を加え、反応を、室温で一晩攪拌した。反応を、セライト(celite)を通して濾過し、溶媒を、減圧下で蒸発させた。当該物質を、ヘプタン/酢酸エチル (0~70%) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物7-プロモ-1'-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-メトキシフェニル)スピロ[ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4'-ピペリジン]-4(3H)-オン (16 mg; 12%)を得た；

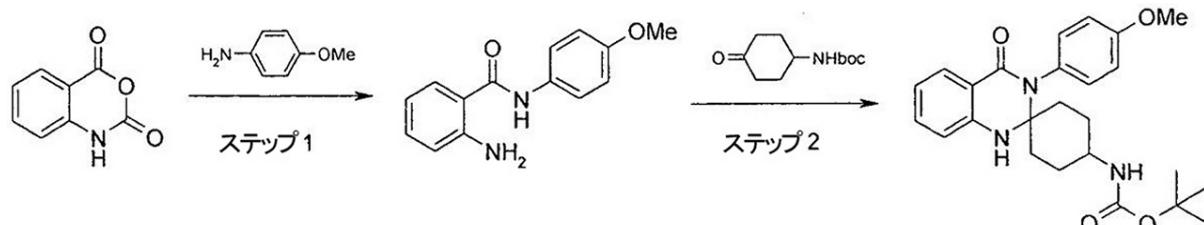
【0310】

LCMS (ESI) 529 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.02 - 7.16 (m, 4H), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.68 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.37 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.17 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.82 (td, J=12.9, 4.4 Hz, 2H).

【0311】

例25-化合物88 (tert-ブチル(3'-(4-メトキシフェニル)-4'-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-キナゾリン]-4-イル)カルバメート) の合成

【化35】



ステップ1：例1、ステップ1と同一の手順に従って製造した。

10

20

30

40

50

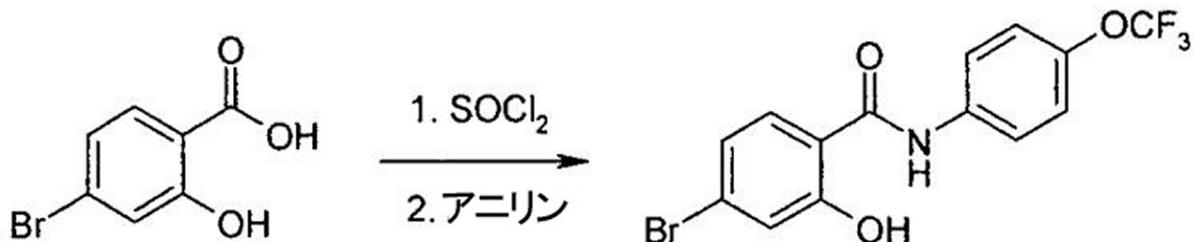
【0312】

ステップ2：例4、ステップ2と同一の手順に従って製造して、表題化合物tert-ブチル(3'-(4-メトキシフェニル)-4'-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-キナゾリン]-4-イル)カルバメートを得た；LCMS (ESI) 438 (M+H)；¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 7.98 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.90 - 6.98 (m, 3H), 6.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.40 (br.s., 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (br.s., 1H), 2.17 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (d, J=14.4 Hz, 2H).

【0313】

例26-化合物125(4-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド)の合成

【化36】



10

20

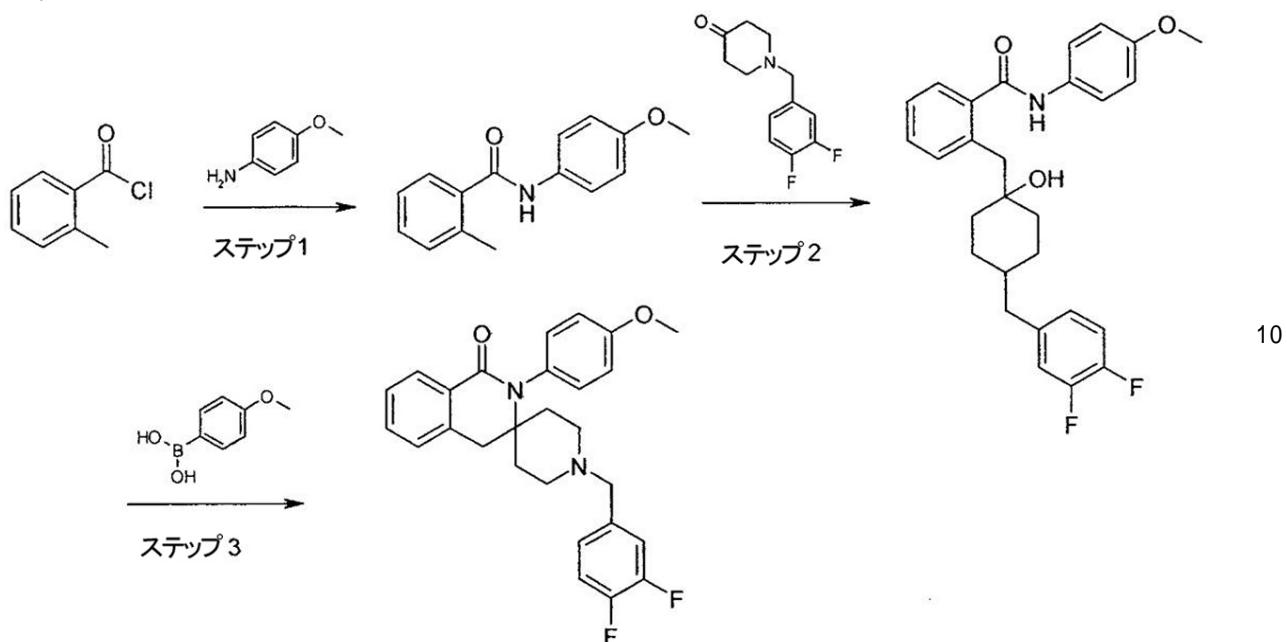
30

丸底フラスコに、2-アミノ-4-ブロモ-安息香酸(868 mg、4.0 mmol)、塩化チオニル(10 mL)および触媒的なジメチルホルムアミド(1滴)を投入した。反応を80°Cで3時間加熱し、冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、少量のトルエンを加えた後に第2の蒸発を後続させた。得られた油を、ジクロロメタン(20 mL)およびピリジン(1 mL、12 mmol)に溶解し、4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミン(709 mg、4.0 mmol)を加えた。反応を、室温で一晩攪拌した。それを、飽和水溶液 NaHCO_3 (50 mL)に加え、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。当該物質を、ヘプタン/酢酸エチル(0% ~ 50%)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物4-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ベンズアミド(800 mg、53%)を得た。

【0314】

例27-化合物126(1'-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-1H-スピロ[イソキノリン-3,4'-ピペリジン]-1-オン)の合成

【化37】



ステップ1：4 - メトキシ - フェニルアミン (2.46 g、20.0 mmol)、ジメチル - ピリジン - 4 - イル - アミン (24.4 mg、0.20 mmol) およびトリエチルアミン (6.07 g、60.0 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解した溶液に、2 - メチル - ベンゾイルクロリド (3.09 g、20.0 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌し、水中に注いだ。相を分離し、有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させて、N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - ベンズアミド (4.8 g; 99%) を得た。当該物質を、次のステップにおいて現状のままで使用した。

【0315】

ステップ2：N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - ベンズアミド (724 mg、3.00 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (30 mL) に溶解した溶液に、窒素の下で、n - ブチルリチウム 1.6 M (4.1 mL、6.60 mmol) の溶液を滴加した。反応を30分間攪拌し、1 - (3,4 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - オン (676 mg、3.00 mmol) を、THFに溶解した溶液として加えた。反応を、1時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア (95:4.5:0.5)、勾配0 ~ 100%を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、2 - [1 - (3,4 - ジフルオロ - ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンズアミド (520 mg; 37%) を得た；

【0316】

LCMS (ESI) 467 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 7.13 (m, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.64 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.39 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.74 (m, 2H).

【0317】

ステップ3：2 - [1 - (3,4 - ジフルオロ - ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンズアミド (467 mg、1.00 mmol) およびポリリン酸 (100 g、1021 mmol) の混合物を、85で1時間加熱した。反応を水酸化ナトリウムの15%水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で

10

20

30

40

50

蒸発させた。残留物を、ヘプタン / 酢酸エチル (40% ~ 80%) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 1' - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ [イソキノリン - 3, 4' - ピペリジン] - 1 - オン (244 mg; 54%) を得た；

【0318】

LCMS (ESI) 449 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 8.26 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 3H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.49 - 2.56 (m, 2H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 1.88 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H).

【0319】

10

以下の化合物を、同様の方式において合成した：

化合物 127 (1' - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ [イソキノリン - 3, 4' - ピペリジン] - 1 - オン) ; LCMS (ESI) 521 (M+H); ¹H NMR (CHLOROFORM-d) : 8.27 (dd, J=8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.22 (m, 7H), 6.87 - 6.97 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.75 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 2H), 2.11 (t, J= 0.5 Hz, 2H), 1.83 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.73 (m, 2H)

【0320】

【表27】

表 1

20

化合物番号	LC/MS RT (分)	LC/MS m/z [M+H]	hrmGluR4/HEK29 3T-hmGluR4 (EC ₅₀) A > 10 μM B = 1-10 μM C < 1 μM
1			C
2	1,70	552	C

30

【0321】

【表 2 8】

3			C
4			C
5	1,28	544	C
6	1,44	570	C
7	1,26	546	C
8	1,45	596	C
9	1,51	582	C
10	1,56	570	C
11	1,19	516	C
12	1,41	625	C
13	3,63	482	C
14	1,10	533	C
15	0,90	472	C
16	1,48	572	C
17	1,47	528	C
18	2,04	546	C
19			C
20	0,73	527	C
21	1,59	589	C
22	1,53	612	C
23			C
24	1,53	546	C

10

20

30

40

【表 2 9】

25	1,26	532	C
26	1,24	510	C
27	1,63	597	C
28	1,54	546	C
29	1,48	576	C
30	2,16	560	C
31	1,57	590	C
32	1,38	584	C
33			C
34			C
35	1,02	444	C
36	1,35	562	C
37	1,53	572	C
38	3,93	482	C
39	1,20	480	C
40	0,87	527	C
41	1,29	532	C
42	1,43	561	C
43	2,20	631	C
44	1,55	414	C
45	1,04	533	C
46	2,01	630	C

10

20

30

40

【表 3 0】

47	2,04	597	C
48	1,30	574	C
49	1,18	562	C
50	1,39	420	C
51	1,55	516	C
52	1,37	566	C
53	2,07	544	C
54	1,44	482	C
55	3,94	498	C
56	1,46	454	C
57	2,04	597	C
58	1,60	602	C
59	1,35	484	C
60			C
61	1,16	524	C
62	3,80	482	C
63			C
64			C
65	1,76	470	C
66	1,45	482	B
67	3,80	498	B
68	1,11	462	B

10

20

30

40

【表 3 1】

69	1,27	522	B
70	1,89	492	B
71	1,07	496	B
72	0,93	400	B
73			B
74	0,89	627	B
75	3,55	473	B
76			B
77	1,27	546	B
78	2,09	562	B
79	1,30	529	B
80	1,18	450	B
81	1,64	464	B
82	1,78	490	B
83			B
84	0,93	404	B
85	1,34	420	B
86	1,42	436	B
87	1,90	544	B
88	1,72	438	B
89	0,95	400	B
90	1,39	436	B

10

20

30

40

【表 3 2】

91			B
92	0,77	386	B
93	0,95	404	B
94	0,97	400	B
95	1,41	422	B
96	1,33	482	B
97	1,54	547	B
98	1,32	426	B
99	1,38	606	B
100	1,07	469	B
101	0,84	404	B
102	1,96	616	B
103	1,44	549	B
104	3,53	448	B
105	1,29	442	B
106	1,34	512	B
107	2,22	649	C
108	1,46	529	B
109	1,09	428	B
110	2,14	632	B
111	3,34	448	B
112	1,08	414	B

10

20

30

40

【表33】

113	1,54	550	B
114	0,73	432	B
115	3,59	482	B
116	2,99	439	B
117	0,60	574	B
118	1,42	547	B
119	1,60	440	B
120	1,45	549	B
121	1,59	578	B
122	0,93	466	B
123	3,95	482	B
124	3,85	482	B
125			C
126	1,12	449	B
127	1,61	521	B

10

20

30

【0327】

I I . 生物学的アッセイ

E C 2 0 L - グルタマートでの H E K - 2 9 3 m G l u R 4 細胞 c A M P アッセイ

m G l u R 4 懸濁液細胞フォーマットを使用して、10 μ M フォルスコリン（最終濃度）を使用して、c A M P の產生を誘発した。

本発明の化合物の正のアロステリック活性を、E C ₂ 0 (m G l u R 4 について 2 . 3 μ M および m G l u R 6 について 4 . 3 μ M) L - グルタマートで試験する、

c A M P ダイナミック 2 キットを、c A M P の直接の定量的決定について意図し、その原理は、H T R F 技術に基づく。

【0328】

試薬：

細胞 : Multispan からの HEK293T mGluR4 細胞、カタログ# C1191a、ロット# C1191a-040910
培養培地 : D M E M + G l u t a M a x 1 + 1 0 % 透析 F B S 、 1 0 0 m M ピルビン酸ナトリウム、1 u g / m l プロマイシン。

グルタミン飢餓培地 : 細胞を薄くための G l u t a M a x を有しない D M E M (一晩グルタミン飢餓)。フェノールレッド、グルタミンまたはピルビン酸ナトリウム + 1 0 % 透析 F B S 、 1 0 0 m M ピルビン酸ナトリウム、1 u g / m l プロマイシン、1 0 m M H e

40

50

pesを有しないD M E M高グルコース。

【0329】

Hanksの平衡塩類溶液、InvitrogenからのH B S S

Greiner 384ウェル白色低容積高ベースプレート(784075)

Cisbio Bioassaysからのc A M Pダイナミック2

グルタマート：L-グルタミン酸、一ナトリウム塩、一水和物、98%、Sigma-Aldrichから

細胞調製：80%～90%コンフルエンスで細胞を分割する。翌日、細胞を、G l u t a M a xを有しないD M E Mですすぎ、グルタミン飢餓培地に変更する。一晩インキュベートする。

【0330】

アッセイ：

化合物プレートを調製する：D M S Oをカラム1～24（カラム3および13を除く）に加えるBravo液体取扱プラットフォームプロトコル（化合物段階希釈）を使用して、化合物段階希釈（Matrix 4341プレートを使用する）を行う。カラム3および13中に位置する化合物を1：3比で段階希釈する；10ポイント（20 u l D M S O中への10 u lの3mM化合物）。Bravo液体取扱プラットフォームを使用して、段階希釈プレートからMatrix 4341プレート中に1 u lを移送して、スタンププレートを作成する。

【0331】

化合物希釈緩衝液を調製する：

H B S S緩衝液中の20のmM フォルスコリン（D M S O中）原液を希釈して、20 u M溶液（フォルスコリン緩衝液；2×溶液）を作成する。フォルスコリン緩衝液に、グルタマートを、8 u M（化合物希釈緩衝液；2×E C 2 0 グルタマートおよびフォルスコリン）の濃度に加える。

【0332】

マルチドロップを使用して、50 u l / ウェルの化合物希釈緩衝液を、2 u l化合物スタンププレートのカラム1～22に加える。カラム23および24は、400 u Mグルタマート（E C 1 0 0 グルタマート；2×溶液）を含むフォルスコリン緩衝液を受け取る。カラム1および2は、E C 2 0 グルタマートを含む化合物希釈緩衝液を受け取り、それは基礎の対照である。

【0333】

グルタマート用量応答を加えて、化合物プレートのPを整列させる。用量応答を、2mMグルタマート（2×）から開始してフォルスコリン緩衝液中の1：3比でグルタマートを段階希釈することにより調製する。グルタマートを9回希釈し、化合物プレートに移送する。

【0334】

細胞プレートを調製する：

収穫細胞：細胞を、あらかじめ加温したH B S S - 1 0 m M H E P E S (C a M gなし)ですすぎ、細胞をフラスコからウェルセンで解離させる。細胞を遠心分離し、上清を除去し、あらかじめ加温したH B S S + 1 0 m M H e p e sに懸濁させる。細胞を計数し、遠心分離する。上清を除去し、細胞をH B S S + H e p e s (C a M gあり)に、4 0 0 , 0 0 0 個の細胞 / m lの密度で懸濁させる。

【0335】

アッセイを行う：

希釈した化合物プレートからの5 u lを、Greiner低容積細胞プレート中に、Bravo液体取扱プラットフォームを使用して分配する。小さな管類カセットを備えたMultidropを使用して、5 u lの細胞（2 0 0 0 個の細胞 / ウェル）を、低容積プレート中に含まれる化合物上に分配する。細胞を37、5%CO₂で30分間、インキュベーター中でインキュベートする。

【0336】

10

20

30

40

50

cAMPについてのアッセイ：

cAMP-d2および抗cAMP-Cryptateを、2段階アッセイについての指示に従って調製し(Cisbioマニュアルを参照)、10u1の混合した試薬を、アッセイプレートの各々のウェルに、Multidropを使用して加える。室温で60分間インキュベートし、Envisionプレートリーダ上で、mGluR低容積cAMP HTRF 384ウェルプロトコルを使用して読み取る。読み出しあは、計算された蛍光比(665nM/615nM *10000)である。

本発明の化合物の測定された最大半量有効濃度(EC₅₀)を、表1に示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/527 (2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/527
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 A 6 1 P 43/00 1 2 1 A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 ブルガー, ナディア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02140、ケンブリッジ、ハスケル ストリート 7
- (72)発明者 ホドウス, ブライアン, エル.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139、ケンブリッジ、チェスナット ストリート 250
- (72)発明者 サットン, アマンダ, イー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02043、ヒンガン、トリップハンマー ロード 4
- (72)発明者 ポトニック, ジャスティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01720、アクトン、コナント ストリート 53
- (72)発明者 ジョンソン, テレサ, エル.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01970、セーレム、オーシャン アベニュー 63
- (72)発明者 リチャードソン, トーマス, イー.
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517、ダラム、オーカウッド ドライブ 60
- (72)発明者 ハクセル, トーマス フランシス ネルソン
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27560、モリスビル、アビー フィールズ ループ 532
- (72)発明者 ドーシー, ジェームズ, エム.
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27712、ダラム、プレスコット ドライブ 110
- (72)発明者 フォーグルソン, ロバート, ジェームス
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27712、ダラム、ヘイズン コート 6

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2004/022554 (WO, A1)

特開昭48-067287 (JP, A)

特開平04-217960 (JP, A)

特表2011-528034 (JP, A)

Database REGISTRY, 2011年, RN 1333804-19-5, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 19 April 2018

WANG X. -S., JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2010年 3月24日, V12 N4, P417-421

BIRCH H. L., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, 2005年, V15 N23, P533 5-5339

MASATOSHI YAMATO, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 日本, 1981年, V29 N12, P34 94-3498

Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1973年, Vol.21, No.5, pp.1005-1013

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 201/00 - 521/00

A 61 K 31/33 - 33/44

A 61 P 1/00 - 43/00

A 61 K 45/00

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