

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-515476

(P2007-515476A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

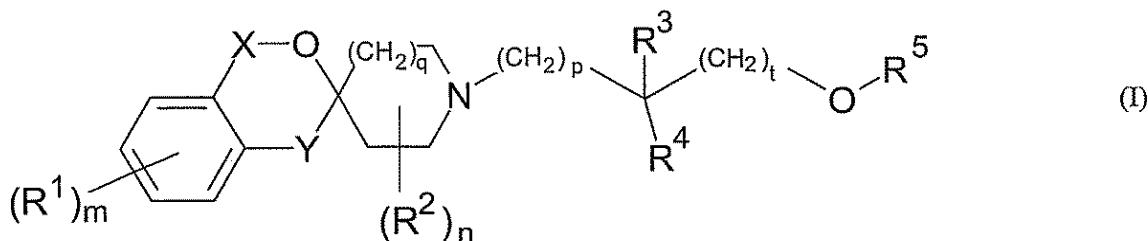
(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 9 1 / 1 0 7 (2006.01)	C O 7 D 4 9 1 / 1 0 7 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 3 1 / 4 3 8 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 8	4 C O 8 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 8	
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9	
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁)	最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2006-546906 (P2006-546906)	(71) 出願人 391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成16年12月20日 (2004.12.20)	(74) 代理人 100062144 弁理士 青山 葉
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月18日 (2006.8.18)	(74) 代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/SE2004/001938	(72) 発明者 ナフィザル・ホサイン スウェーデン、エス-221 87ルンド 、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ ・ルンド
(87) 國際公開番号	W02005/061499	
(87) 國際公開日	平成17年7月7日 (2005.7.7)	
(31) 優先権主張番号	0303541-7	
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)	
(33) 優先権主張國	スウェーデン(SE)	
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ケモカイン受容体活性のモジュレーターとしての新規三環式スピロ誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)：

【化1】



10

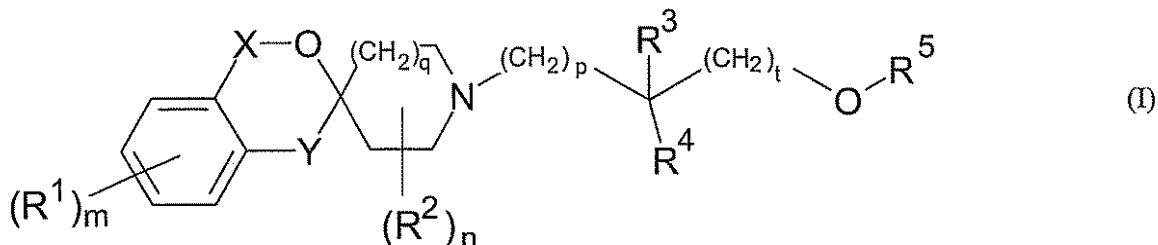
[式中、m、R¹、n、R²、q、p、X、Y、R³、R⁴、t、およびR⁵は、本明細書中で定義した通りである]の化合物、その製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるその使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



10

20

30

30

40

50

[式中、

mは、0、1、2、3または4であり；

それぞれのR¹は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルスルホニル、またはスルホンアミド(-SO₂NH₂)を表し；Xは、結合または-CH₂-を表し、そしてYは結合または-CH₂-を表し、ただし、XおよびYは、両方ともが同時に結合または-CH₂-を表すことはなく；

nは、0、1、または2であり；

それぞれのR²は、独立して、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、またはC₁ - C₆ハロアルキルを表し；

qは、0または1であり；

pは、0、1、または2であり；

R³は、ハロゲン、NR⁶R⁷、カルボキシル、またはC₁ - C₆アルキルから選択される基を表し、該C₁ - C₆アルキルは、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルの1個以上によって置換されており；R⁴は、水素、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、またはハロゲンを表し；

tは、0、1、または2であり、ただし p および t は両方ともが0ではなく；

R⁵は、飽和もしくは不飽和の5員から10員の環系を表し、該環系は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでもよく、また該環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、-C(O)H、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NHC(O)R¹²、-NH₂SO₂R¹³、-SO₂NR¹⁴R¹⁵、-NHC(O)NR¹⁶R¹⁷から独立して選択される1個以上の置換基か、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルチオ、C₁ - C₆アルキルスルホニル、C₁ - C₆ハロアルキル、-C₁ - C₆アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、および飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の複素環式環(窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む)から選択される1個の基によって置換されており、それぞれの基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、およびC₁ - C₆アルコキカルボニルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆アルキルおよびC₁ - C₆アルキルカルボニルから選択される基を表し、それぞれは、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、カルバモイル、またはC₁ - C₆アルコキカルボニルから選択される1個以上の置換基によって置換されているか、またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和

複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、カルバモイル、またはC₁ - C₆アルコキシカルボニルから選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆アルキルもしくはC₃ - C₆シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されているか、または

R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されており；

R¹²は、水素、またはC₁ - C₆アルキルもしくはC₃ - C₆シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシもしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R¹³は、C₁ - C₆アルキルもしくはC₃ - C₆シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシもしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆アルキルもしくはC₃ - C₆シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、もしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されているか、または

R¹⁴およびR¹⁵、またはR¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一体となって、それぞれ独立して、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆アルコキシ、N-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆アルキル)アミノ、カルボキシ、もしくはカルバモイルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されている]の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項2】

Xが結合を表し、そしてYが-C H₂-を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

qが1である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

mが0または1であり、そしてR¹がハロゲンを表す、請求項1から3の何れか1項に記載の化合物。

【請求項5】

nが0である、請求項1から4の何れか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R³が、ハロゲン、-NR⁶R⁷、またはC₁ - C₆アルキル(所望によりハロゲン、アミノもしくはヒドロキシルから選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されている)を表す、請求項1から5の何れか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁴が水素を表す、請求項1から6の何れか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

R^5 が、飽和もしくは不飽和の 5 員から 10 員の環系を表し、該環系は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の環へテロ原子を含んで もよく、また該環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシリ、カルボキシリ、 $-C(O)H$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ から独立して選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個の置換基、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、および飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員の複素環式環(窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも 1 個の環へテロ原子を含む)から選択される 1 個の基で置換されており、それぞれの基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシリ、カルボキシリ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから独立して選択される 1 個以上の置換基によって置換されている、請求項 1 から 7 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁵ がフェニルを表し、該フェニルが、所望により - NHC(O)R¹⁻²、- NHC(O)NR¹⁻⁶R¹⁻⁷、ヒドロキシリもしくはC₁-C₆アルコキシから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されているか、または該フェニルが、所望によりハロゲン、ヒドロキシリもしくはカルボキシリから独立して選択される、1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロピル] オキシ} - 4 - メトキシフェニル) アセトアミド：

N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2,4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロピル] オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩) :

N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾ
フラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロピル] オキシ} - 4 - メトキシフェニル) ア
セトアミド :

N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロピル] オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド ピク (トリフルオロ酢酸塩) (塩) :

アセトアミドビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩)；
 N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (1 'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド；
 N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (1 'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド
 ビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩)；

N - (2 - {[(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (5 - フルオロ - 1 'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド :

N - { 2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1 'H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル } アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩) :

N - { 2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 1 'H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル } アセトアミド ビス (フルオロオロ酢酸塩)

ン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ]フェニル}尿素 ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ]フェニル}尿素 ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N - {2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩(塩)；

N - {2 - [2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩；

5 - {[[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロビル]オキシ} - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4H) - オン；

8 - {[[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロビル]オキシ}キノリン - 2 (1H) - オン；

5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸；

2 - [2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸；

5 - クロロ - 2 - [3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - (メチルアミノ)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸；

5 - クロロ - 2 - [3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸；

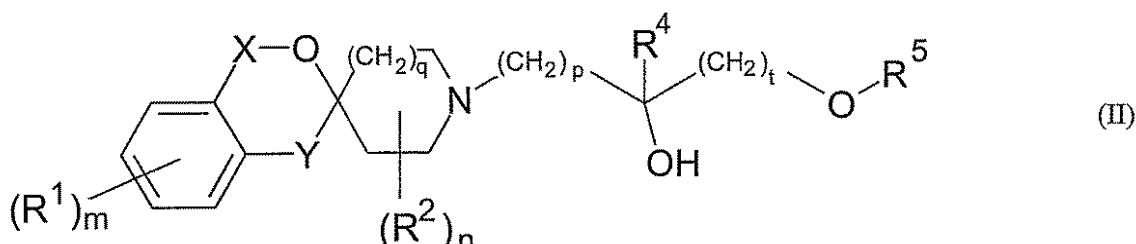
およびその何れか 1 つの薬学的に許容される塩および溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を製造する方法であって、

(a) 式(II)：

【化 2】



[式中、R¹、m、X、Y、R²、n、q、p、R⁴、t、およびR⁵は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、式(I)の化合物に変換すること；または

(b) 式(III)：

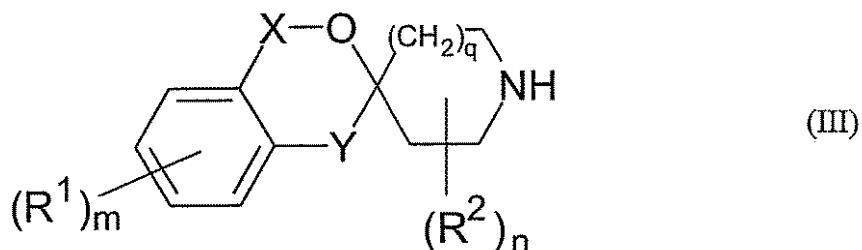
10

20

30

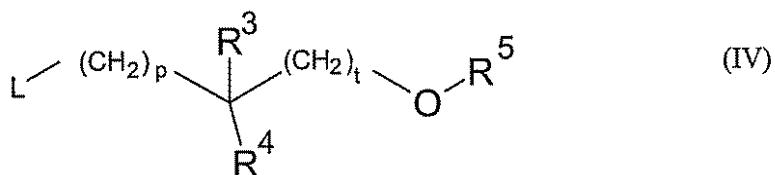
40

【化3】



[式中、 R^1 、 m 、 X 、 Y 、 R^2 、 n および q は、式(I)で定義した通りである]の化合物 10
を、式(IV)：

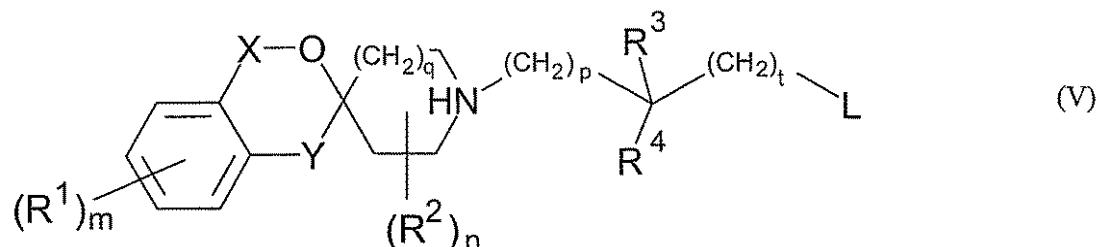
【化4】



[式中、 L は脱離基であり、そして p 、 R^3 、 R^4 、 t および R^5 は式(I)で定義した通 20
りである]の化合物と反応させること；

(c) 式(V)：

【化5】



[式中、 R^1 、 m 、 X 、 Y 、 R^2 、 n 、 q 、 p 、 R^3 、 R^4 および t は、式(I)で定義し 30
た通りである]の化合物を、式(VI)：

【化6】



[式中、 L は脱離基であり、 R^5 は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させること；

そして所望によりその後、必要であれば、

(i) 式(I)の化合物を、別の式(I)の化合物に変換すること；

(ii) 保護基を除去すること；または

(iii) 薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成すること；

を含む方法。 40

【請求項12】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わせた、請求項1から10の何れか1項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項13】

請求項1から10の何れか1項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合することを含む、請求項12に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項14】

治療に使用するための請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 15】

ケモカイン受容体活性の調節が有益である、ヒトの疾患もしくは状態を処置する医薬の製造における、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

【請求項 16】

リウマチ性関節炎の処置に使用する医薬の製造における、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

10

【請求項 17】

慢性閉塞性肺疾患の処置に使用する医薬の製造における、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

【請求項 18】

喘息の処置に使用する医薬の製造における、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

【請求項 19】

多発性硬化症の処置に使用する医薬の製造における、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

20

【請求項 20】

炎症性疾患を処置する方法であって、該処置が必要な患者に、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を、治療有効量で投与することを含む方法。

【請求項 21】

気道疾患を処置する方法であって、該処置が必要な患者に、請求項 1 から 10 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を、治療有効量で投与することを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、その製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるその使用に関する。特に、本発明は、新規スピロ環化合物、その製造および使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ケモカインは、喘息やアレルギー性疾患、および例えばリウマチ性関節炎やアテローム性硬化症のような自己免疫性病状を含む様々な疾患で、免疫応答や炎症応答において重要な役割を果たしている。これらの分泌性小分子は、保存された 4 つのシステインモチーフによって特徴付けられる 8 - 14 kDa のタンパク質の増大しつつあるスーパーファミリーである。ケモカインスーパーファミリーは、特徴的な構造モチーフ、Cys-X-Cys (C-X-C) ファミリーおよび Cys-X-Cys (C-C) ファミリーを示す 2 つの主要なグループに分類され得る。これらは、NH に隣接するシステイン残基のペアの間への 1 個のアミノ酸残基の挿入、および配列の相同性に基づいて特徴づけられる。

40

【0003】

C-X-C ケモカインは、インターロイキン-8 (IL-8)、および好中球活性化ペプチド 2 (NAP-2) のような、幾つかの強力な化学誘引物質 および アクチベーターを含む。

C-C ケモカインは、ヒトの単球の走化性タンパク 1-3 (MCP-1、MCP-2、および MCP-3)、RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and

50

Secreted)、エオタキシン、およびマクロファージ炎症性タンパク 1 および 1 (MIP - 1 および MIP - 1)のような、単球およびリンパ球の、しかし好中球のではない、強力な化学誘引物質を含む。

【0004】

研究は、ケモカインの作用が、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、およびCXCR4と名付けられた受容体であるG-タンパク結合受容体のサブファミリーによって媒介されることを示している。該受容体は、該受容体を調節する薬剤が、上記のような疾患の処置に有用であることから、薬物の開発において良い標的を表す。

10

【0005】

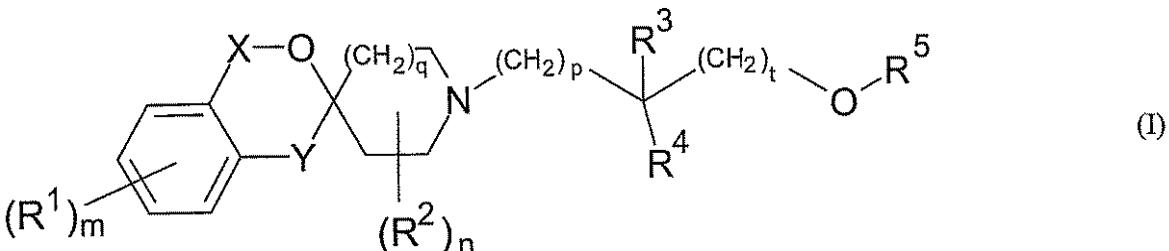
麻酔薬および精神安定剤として活性を有するスピロ(ジヒドロベンゾフラン)ピペリジンおよびピロリジンが、US 4,166,119 に記載されている。とりわけ抗精神病薬および脳虚血薬としての、対象のスピロ(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,4-ピペリジン-1-イル)誘導体が、EP 0 351 282 B に記載されている。

【発明の開示】

【0006】

本発明によると、式(I):

【化1】



20

[式中、

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

それぞれの R¹ は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、またはスルホンアミド(-SO₂NH₂)を表し；

X は、結合または -CH₂- を表し、そして Y は結合または -CH₂- を表し、ただし、X および Y は、両方ともが同時に結合または -CH₂- を表すことなく；

n は、0、1、または 2 であり；

それぞれの R² は、独立して、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ ハロアルキルを表し；

q は、0 または 1 であり；

p は、0、1、または 2 であり；

【0007】

R³ は、ハロゲン、NR⁶R⁷、カルボキシル、または C₁ - C₆ アルキルから選択される基を表し、該 C₁ - C₆ アルキルは、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルの 1 個以上によって置換されており；

R⁴ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、またはハロゲンを表し；

t は、0、1、または 2 であり、ただし p および t は両方ともが 0 ではなく；

R⁵ は、飽和もしくは不飽和の 5 員から 10 員の環系を表し、該環系は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含んでもよく、また該環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、-C(O)H、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NHCO₂R¹²、-NH₂SO₂R¹³、-SO₂NR¹⁴R¹⁵、-NHCO₂NR¹⁶R¹⁷ から独立して選択される 1 個以上

40

50

の置換基か、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、-C₁ - C₆ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、および飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の複素環式環(窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環へテロ原子を含む)から選択される1個の基によって置換されており、それぞれの基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、およびC₁ - C₆ アルコキシカルボニルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R⁶ およびR⁷ は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆ アルキルおよびC₁ - C₆ アルキルカルボニルから選択される基を表し、それぞれは、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、カルバモイル、またはC₁ - C₆ アルコキシカルボニルから選択される1個以上の置換基によって置換されているか、または

R⁶ およびR⁷ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、カルバモイル、またはC₁ - C₆ アルコキシカルボニルから選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されているか、または

R¹⁰ およびR¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されており；

【0008】

R¹² は、水素、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシもしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R¹³ は、C₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシもしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されており；

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁷ は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルから選択される基を表し、それぞれの基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、もしくはカルバモイルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されているか、または

R¹⁴ およびR¹⁵、またはR¹⁶ およびR¹⁷ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、それぞれ独立して、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルコキシ、N-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N-ジ-(C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、もしくはカルバモイルから選択される少なくとも1個の置換基で置換されている]の化合物、もしくはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物が提供される。

【0009】

別記しない限り、“アルキル”という用語は、単独でもしくは組み合わせて用いられる場合、直鎖もしくは分枝鎖のアルキル部分を言う。 $C_1 - C_6$ アルキル基は、1から6個の炭素原子を有し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどを含む。“ $C_1 - C_4$ アルキル”という記載は、従って、1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖のアルキル部分を意味すると理解される。個々のアルキル基についての記載、例えば“プロピル”は、直鎖の形態のみに特定され、個々の分枝鎖のアルキルについての記載、例えば“イソプロピル”は、分枝鎖の形態のみについて特定される。

10

【0010】

同様に、“ $C_1 - C_6$ アルコキシ”および“ $C_1 - C_4$ アルコキシ”という用語は、単独でもしくは組み合わせて用いられる場合、それぞれ1から6個の、もしくは1から4個の炭素原子を有する、直鎖もしくは分枝鎖を言うと理解され、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、n-ペントキシ、またはn-ヘキソキシといった基を含む。

【0011】

“ $C_2 - C_6$ アルケニル”は、2から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖を言い、例えばビニル、イソプロペニル、アリル、およびブタ-2-エニルを言う。 $C_2 - C_6$ アルキニルは、適切には、エチニル、1-プロピニル、およびプロピン-2-イルである。

20

【0012】

“シクロアルキル”という用語は、単独でもしくは組み合わせて用いられる場合、3から6個の炭素原子を有する飽和脂環式部分を言い、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含む。 $C_3 - C_6$ シクロアルキルメチルは、適切には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである。

【0013】

本明細書中で用いられる場合、“ハロゲン”という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

30

ハロアルキル置換基は、少なくとも1個のハロゲン原子、例えば1個、2個、3個、4個もしくは5個のハロゲン原子を含む。適切なものは、トリフルオロメチル、またはペンタフルオロエチルを含む。

【0014】

$C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基は、適切には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、またはn-ヘキシルスルホニルである。

【0015】

$C_1 - C_6$ アルキルチオに対する適切なものは、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、またはn-ヘキシルチオを含む。

40

【0016】

N-($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基の例は、メチルアミノおよびエチルアミノを含む。N,N-ジ-($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基の例は、ジ-N-メチルアミノ、ジ-N-エチルアミノ、およびN-エチル-N-メチルアミノを含む。

$C_1 - C_6$ アルコキカルボニルは、適切には、メトキカルボニル、エトキカルボニル、n-およびtert-ブトキカルボニルである。

【0017】

$C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基の例は、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-

50

プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n - ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、t e r t - ブチルカルボニル、n - ペンチルカルボニル、またはn - ヘキシリカルボニルを含む。

【0018】

“所望により置換されている”は、何れかの適切な利用可能な位置で、特記された基(複数を含む)によって、所望により置換されていることを示すために、本明細書中で用いられる。

R^2 によって置換されている環において、 R^2 は、 $(C H_2)_q$ の炭素原子を含む何れかの適切な環炭素原子に結合していてもよい。

【0019】

“ヘテロ原子”は、窒素、硫黄または酸素原子である。環が窒素原子を含むならば、これらは、窒素の結合の要請を満たす必要に応じて置換されていてもよく、また窒素原子によって残りの構造と結合していてもよい。窒素原子はまた、N - オキシドの形態であってもよい。硫黄原子は、S、S(O)もしくはSO₂の形態であってもよい。

【0020】

“飽和もしくは不飽和の5員から10員の環系(ここで、該環系は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでもよい)”は、単環式もしくは多環式(例えば、二環式)の、脂環式環もしくは芳香環の、炭素環もしくは複素環式環系(5個から10個の環原子を含む)を言うと理解される。特記しない限り、複素環式環は、炭素もしくは窒素で結合していてもよい。適切な環系の例は、1個以上のシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキソリル、イソキノリニル、キノリニル、1,2-ジヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾオキサジニル、キナゾリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルを含む。

【0021】

飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の複素環式環を言う場合、これは、5個もしくは6個の環原子を含む脂環式環もしくは芳香環を言うと理解され、その代表例は上記に挙げたものである。

【0022】

“4員から7員の飽和複素環式環”は、1個以上の環炭素が、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、4から7個の環原子を有する飽和单環式環系を言う。特記しない限り、複素環式環は、炭素もしくは窒素で結合していてもよい。例は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルおよびピペラジニルを含む。

【0023】

mは、適切には2、3、または4であるが、好ましくは0または1である。

R^1 は、シアノ、ヒドロキシル、C₁ - C₆、好ましくはC₁ - C₄アルキル(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル、n - ペンチルもしくはn - ヘキシル)、C₁ - C₆、好ましくはC₁ - C₄アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、t e r t - ブトキシ、n - ペントキシもしくはn - ヘキソキシ)、C₁ - C₆、好ましくはC₁ - C₄アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n - プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n - ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、t e r t - ブチルスルホニル、n - ペンチルスルホニルもしく

10

20

30

40

50

は n - ヘキシリスルホニル)、またはスルホンアミドであってもよいが、好ましくはハロゲン(例えば塩素、フッ素、臭素もしくはヨウ素)、または C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 ハロアルキル(例えばトリフルオロメチルもしくはペンタフルオロエチル)である。

【0024】

1つの態様において、それぞれの R^1 は、独立して、ハロゲン、特にフッ素または塩素を表す。

別の望ましい態様において、 m は 1 であり、そして R^1 はハロゲン、特にフッ素または塩素を表す。

X は $-CH_2-$ を表してもよく、好ましくは X は結合を表し、そして Y は $-CH_2-$ を表す。

10

【0025】

適切には、それぞれの R^2 は、独立して、ハロゲン(例えば塩素、フッ素、臭素もしくはヨウ素)、 C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 アルキル(例えばメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、 n - ペンチルもしくは n - ヘキシル)、または C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 ハロアルキル(例えばトリフルオロメチルもしくはペンタフルオロエチル)を表してもよい。

n は 2 であってもよいが、好ましくは 0 または 1、特に 0 である。

【0026】

別の態様において、 n は 1 であり、そして R^2 はハロゲン、特にフッ素を表す。

q は、好ましくは 1 である。

20

1つの態様において、 p は 0 である。

t は、好ましくは 1 である。

【0027】

R^3 は、適切には、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、 $-NR^6$ 、 R^7 、カルボキシル、または C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 アルキル(例えばメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、 n - ペンチルもしくは n - ヘキシル)であってもよく、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、 C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソプロポキシ、 n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、 n - ペントキシもしくは n - ヘキソキシ)、 $N-(C_1-C_6\text{ アルキル})\text{アミノ}$ (例えばメチルアミノおよびエチルアミノ)、 $N,N-\text{ジ-}(C_1-C_6\text{ アルキル})\text{アミノ}$ (例えばジ - N - メチルアミノ、ジ - N - エチルアミノおよび N - エチル - N - メチルアミノ)、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される 1 個以上の(例えば、1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の)置換基によって置換されている。

30

【0028】

1つの態様において、 R^3 は、ハロゲン(好ましくはフッ素もしくは塩素)、 $-NR^6$ 、 R^7 、または C_1 - C_6 、好ましくは C_1 - C_4 アルキル(特にメチル)を表し、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、またはヒドロキシルから選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されている。

40

【0029】

さらなる態様において、 R^3 は、メチル、塩素、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOC_3$ 、または $-CH_2NH_2$ を表す。

R^4 は、適切には、ハロゲン、または所望により置換されている C_1 - C_6 アルキルを表すが、好ましくは R^4 は水素を表す。

【0030】

R^5 は、飽和もしくは不飽和の 5 員から 10 員の環系であり、該環系は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子(例えば、1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の環ヘテロ原子)を含んでもよく、また該環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $-C(O)H$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{14}$

50

$R^{1\sim 5}$ 、 $-NHC(O)NR^{1\sim 6}R^{1\sim 7}$ から独立して選択される1個以上の置換基(例えば、1個、2個もしくは3個の置換基)か、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の複素環式環(窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む)から選択される1個の基によって置換されており、それぞれの基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシリル、カルボキシリル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、および $C_1\sim C_6$ アルコキシカルボニルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されている。

10

【0031】

1つの態様において、 R^5 は、単環式もしくは多環式(例えば二環式)の不飽和の、5から10個の、好ましくは6から10個の環原子を含む環系(該環系は、窒素および酸素から独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含んでもよい)(例えばキノリニル、1,2-ジヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾオキサジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ベンゾフラニル、ピリミジニル、イソキノリニルおよびキナゾリニル)であり、該環系は、所望により上記の通り置換されている。

20

【0032】

さらなる態様において、 R^5 は、単環式もしくは多環式(例えば、二環式)の不飽和の、5から10個の、好ましくは6から10個の環原子を含む炭素環式環系であり、該環系は、所望により上で挙げた1個、2個もしくは3個の置換基で置換されている。

20

【0033】

特定の態様において、 R^5 は、所望により $-NHC(O)R^{1\sim 2}$ 、 $-NHC(O)NR^{1\sim 6}R^{1\sim 7}$ 、ヒドロキシリル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニルを表す。

30

【0034】

さらなる特定の態様において、 R^5 は、所望によりハロゲン、ヒドロキシリル、またはカルボキシリルから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているフェニルを表す。

30

【0035】

さらなる態様において、 R^5 は、10個の環原子を含む二環式の不飽和環系であり、該環系は、窒素および酸素から独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子で置換され、該環系は、所望によりオキソで置換されている。

40

【0036】

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ 、好ましくは $C_1\sim C_4$ アルキルを表してもよく、該基は、所望により上記で挙げた1個以上の置換基によって置換されているか、または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望により上記で挙げた少なくとも1個の置換基で置換されており、好ましくは、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、または $C_1\sim C_6$ アルキルカルボニル(所望により上記で挙げた1個もしくは2個の置換基によって置換されている)を表す。

【0037】

本発明の1つの態様において、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素、または $C_1\sim C_6$ 、好ましくは $C_1\sim C_4$ アルキル、または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択される基を表し、該基は、所望によりハロゲンもしくは $C_1\sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されている。

【0038】

別の態様において、 $R^{1\sim 0}$ および $R^{1\sim 1}$ は、それぞれ独立して、水素、または $C_1\sim C_6$ アルキルもしくは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルを表し、所望によりハロゲン、アミノ、ヒ

50

ドロキシリル、C₁ - C₆ アルコキシ、N - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N - ジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されているか、またはR¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望により上記で挙げた少なくとも1個の置換基で置換されている。

【0039】

R¹²およびR¹³は、それぞれ独立して、好ましくはC₁ - C₆ アルキルまたはC₃ - C₆ シクロアルキルを表し、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシリル、C₁ - C₆ アルコキシ、N - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N - ジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されている。

10

【0040】

R¹⁴およびR¹⁵は、それぞれ独立して、好ましくは、水素、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルを表し、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシリル、C₁ - C₆ アルコキシ、N - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N - ジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されているか；またはR¹⁴およびR¹⁵は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望により上記に挙げた少なくとも1個の置換基で置換されている。

20

【0041】

別の態様において、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して、水素、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはC₃ - C₆ シクロアルキルを表し、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシリル、C₁ - C₆ アルコキシ、N - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、N,N - ジ - (C₁ - C₆ アルキル)アミノ、カルボキシ、またはカルバモイルから独立して選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されているか；またはR¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員から7員の飽和複素環式環を形成し、該環は、所望により上記で挙げた少なくとも1個の置換基で置換されている。

【0042】

本発明の式(I)の化合物の望ましい基において、

mが、0または1であり；

30

R¹がハロゲンであり；

Xが結合を表し、そしてYが-C H₂-を表し；

qが1であり；

nが0であり；

R³が、ハロゲン、-NR⁶R⁷、またはC₁ - C₆ アルキルであり、該基は、所望によりハロゲン、アミノ、またはヒドロキシリルから選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されており；

40

R⁴が水素であり；

R⁵が5から10個の環原子を含む不飽和環式であり、該環系は、窒素および酸素から独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含んでもよく、また該環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシリル、カルボキシリル、-C(O)H、-NR⁸R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NHC(O)R¹²、-NH₂SO₂R¹³、-SO₂NR¹⁴R¹⁵、-NHC(O)NR¹⁶R¹⁷から独立して選択される1個以上の置換基、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、および飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員の複素環式環(窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む)から選択される1個の基によって置換されており、それぞれの基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシリル、カルボキシリル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、およびC₁ - C₆

50

アルコキシカルボニルから独立して選択される1個以上の置換基によって置換されている。

【0043】

この群の中の特定の望ましい化合物は、R⁵が、所望により-NHC(O)R¹²、-NHC(O)NR¹⁶R¹⁷、ヒドロキシリ、またはC₁-C₆アルコキシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニルを表す化合物であるか、またはR⁵が、所望によりハロゲン、ヒドロキシリ、またはカルボキシリから独立して選択される、1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているフェニルを表す化合物であるか、またはR⁵は、10個の環原子を含む二環式不飽和環系であり、該環系は、窒素および酸素から独立して選択される1個もしくは2個の環ヘテロ原子で置換され、また該環系は、所望によりオキソで置換されている化合物である。

【0044】

本発明の化合物において、環上の置換基の数および性質は、立体的に望ましくない組み合わせを避けるように選択されると認識されるであろう。

【0045】

本発明の望ましい化合物の例は、

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)アセトアミド；

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩)；

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(5-フルオロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)アセトアミド；

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(5-フルオロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩)；

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)アセトアミド；

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)(塩)；

N-(2-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)-3-(5-フルオロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)アセトアミド；

N-{2-[3-アミノ-2-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-4-メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N-{2-[3-アミノ-2-(5-フルオロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-4-メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N-{2-[3-アミノ-2-(1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-4-メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N-{2-[3-アミノ-2-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]フェニル}尿素 ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N-{2-[3-アミノ-2-(5-フルオロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]フェニル}尿素 ビス(トリフルオロ酢酸塩)；

N-{2-[2-クロロ-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,

10

20

30

40

50

4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩(塩) ;

N - {2 - [2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩 ;

5 - {[[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ] - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3(4H) - オン ;

8 - {[[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ}キノリン - 2(1H) - オン ;

5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ;

2 - [2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ;

5 - クロロ - 2 - [3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - (メチルアミノ)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ;

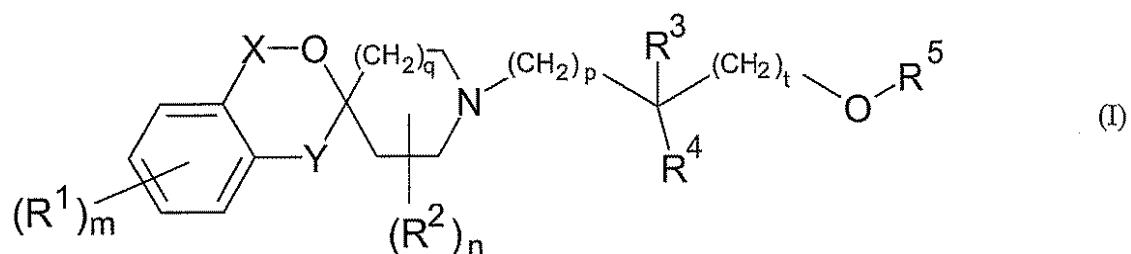
5 - クロロ - 2 - [3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ;

およびそれらの何れか 1 つの薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。

【0046】

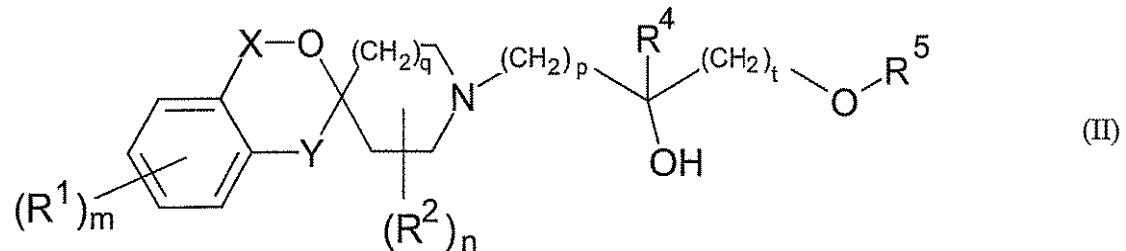
本発明は、さらに、上記で定義した式(I) :

【化2】



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法であって
(a) 式(II) :

【化3】



[式中、R¹、m、X、Y、R²、n、q、p、R⁴、t および R⁵ は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、式(I)の化合物に変換すること；または

【0047】

(b) 式(III) :

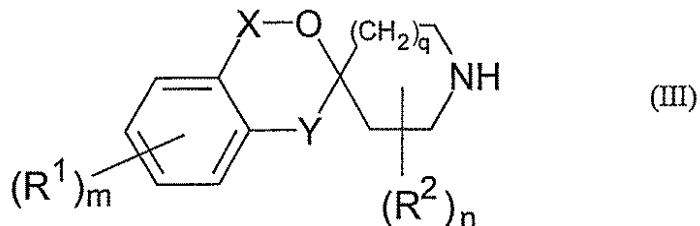
10

20

30

40

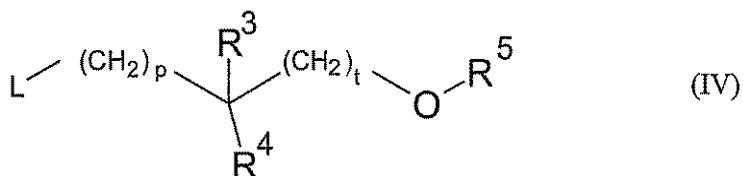
【化 4】



[式中、 R^1 、 m 、 X 、 Y 、 R^2 、 n および q は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、式(IV)：

10

【化 5】



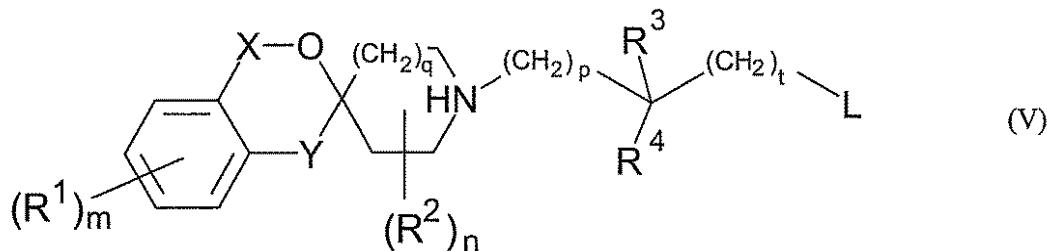
[式中、Lは、脱離基(例えばヒドロキシル基もしくはメチルスルホニルオキシ基)であり、そしてp、R³、R⁴、tおよびR⁵は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させること；

20

[0 0 4 8]

(c) 式 (V) :

【化 6】



30

[式中、 R^1 、 m 、 X 、 Y 、 R^2 、 n 、 q 、 p 、 R^3 、 R^4 および t は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、式(VI)：

【化 7】



[式中、 L は脱離基(例えばメチルスルホニルオキシ基もしくはニトロベンゼンスルホニルオキシ基)であり、そして R^5 は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させること;

そして所望によりその後、必要であれば、

- (i) 式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換すること;
 - (ii) 保護基を除去すること; または
 - (iii) 薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成すること; を含む方法を提供する。

【 0 0 4 9 】

本発明の方法は、便宜的に、溶媒、例えば有機溶媒、例えばアルコール(例えばメタノールもしくはエタノール)、炭化水素(例えばトルエン)もしくはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジクロロメタンもしくはアセトニトリル中で、例えば0もしくはそれ以上、例えば0、5、10、15もしくは20から、100、110もしくは120の範囲の温度で行ってもよい。

【 0 0 5 0 】

方法(a)に従って、式(II)の化合物を式(I)の化合物に変換することは、望ましい置換基R³を式中に示されるヒドロキシルに置換することを含む。これは、当業界で既知の方法を用いて行われ、例えば実施例に例示されている。アミノ基は、例えば適切なカップリング試薬(例えばトリフェニルホスフィンおよびジエチル アゾジカルボキシレート)、および適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)の存在下、対応するヒドロキシ誘導体を、ジ-tert-ブチル イミドジカルボネートと反応させることによって導入され得る。

【0051】

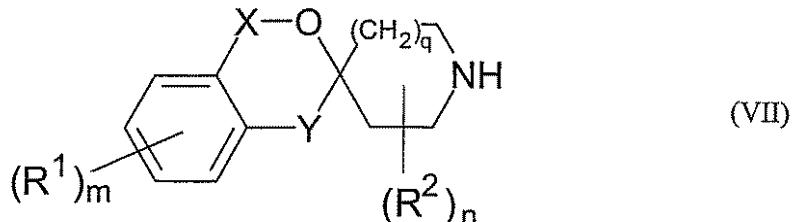
式(II)、(III)、および(IV)、(V)、および(VI)の化合物は、市販されているか、文献において既知であるか、または既知の方法を用いて製造され得る。特定のこれらの化合物の製造方法の例は、下記の実施例に示される。

10

【0052】

pが1である式(II)の化合物は、例えば式(VII)：

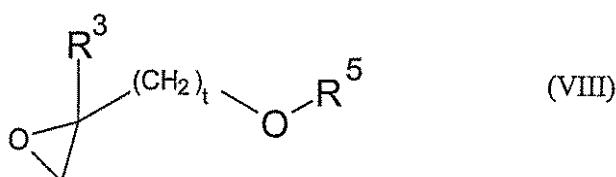
【化8】



20

[式中、R¹、m、X、Y、R²、nおよびqは、式(I)で定義した通りである]の化合物を、式(VIII)：

【化9】



30

[式中、R³およびR⁵は、式(I)で定義した通りであり、そしてtは1または2である]の化合物と反応させることによって製造され得る。

【0053】

式(VII)および(VIII)の化合物は、それ自身市販されているか、文献において既知であるか、または既知の方法を用いて製造され得る。

【0054】

本発明の方法において、試薬における特定の官能基、例えばヒドロキシル基もしくはアミノ基は、保護基によって保護される必要があることが、当業者に認識されるであろう。従って、式(I)の化合物の製造は、適切な段階で、1個以上の保護基の除去を含んでもよい。

40

【0055】

官能基の保護および脱保護は、'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) および 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) に記載されている。

【0056】

上記の式(I)の化合物は、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に、好ましくは酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩に変換され得る。

50

【0057】

式(I)の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(I)の化合物の幾何および光学異性体(アトロブ異性体を含む)、およびラセミ体を含むそれらの混合物の使用を含むと理解される。互変異性体およびその混合物の使用はまた、本発明の態様を形成する。エナンチオマーとして純粋な形態が特に望ましい。

【0058】

式(I)の化合物は、医薬として活性を有し、特にケモカイン受容体(特にMIP-1ケモカイン受容体)活性のモジュレーターとして活性を有し、そして自己免疫性、炎症性、増殖性および過剰増殖性疾患、および移植された臓器もしくは組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群(AIDS)を含む免疫介在疾患の処置に用いられ得る。

10

【0059】

これらの状態の例は、

(1) [呼吸管]

以下を含む気道疾患：慢性閉塞性肺疾患(COPD)、例えば不可逆性COPD；喘息、例えば気管支性喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、および塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば遅発性喘息および気道過剰応答)；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎、および慢性鼻炎(乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎、および薬物性鼻炎を含む)；クループ性鼻炎、フィブリン性鼻炎、および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎、および腺病性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む季節性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎；サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、類肺纖維症(fibroid lung)、および特発性間質性肺炎；

20

(2) [骨および関節]

リウマチ性関節炎、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライターナー病を含む)、ベーチェット病、シェーグレン症候群、および全身性硬化症；

(3) [皮膚]

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、および春季結膜炎；

(4) [胃腸管]

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹；

30

(5) [その他の組織および全身性疾患]

多発性硬化症、アテローム硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫性らい、セザリー症候群、および特発性血小板減少性紫斑；

40

(6) [同種移植片拒絶反応]

例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚、および角膜の移植後の急性および慢性拒絶反応；および慢性移植片対宿主病；

40

(7) 癌、特に非肺小細胞癌(NSCLC)および扁平上皮肉腫；

(8) 血管新生がケモカインレベルの上昇と関連する疾患；および

(9) 囊胞性線維症、卒中、心臓、脳、末梢肢における再灌流傷害、および敗血症；である。

【0060】

従って、本発明は、治療に使用するための、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を提供する。

【0061】

さらなる態様において、本発明は、治療に使用する医薬の製造における、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

50

【0062】

本発明の明細書の内容において、“治療”という用語はまた、特定の記載に反しない限り、“予防”を含む。“治療の”および“治療上”という用語は、それに従って解釈されるべきである。

【0063】

本発明はまた、炎症性疾患(例えばリウマチ性関節炎)を処置する方法であって、該処置が必要な患者に、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を治療上有効量で投与することを含む方法を提供する。

【0064】

本発明は、さらに、気道疾患(例えば喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患)を処置する方法であって、該処置が必要な患者に、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を治療有効量で投与することを含む方法を提供する。 10

【0065】

上記の治療的使用において、投与される用量は、用いられる化合物、投与方法、望ましい処置、および適応される疾患に伴って、当然に変化される。式(I)の化合物の1日用量は、0.001mg/kgから30mg/kgの範囲であり得る。

【0066】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、それ自身で用いられ得るが、一般的に、式(I)の化合物／塩／溶媒和物(活性成分)が、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わされている医薬組成物の形態で投与される。投与方法によって、医薬組成物は、好ましくは0.05から99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05から80%w、いっそうより好ましくは0.10から70%w、さらにより好ましくは0.10から50%wの活性成分を含む。全ての重量パーセントは、組成物の総量に基づく。 20

【0067】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わされた、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0068】

本発明は、さらに、本発明の医薬組成物の製造方法であって、上記で定義した式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合することを含む方法を提供する。 30

【0069】

医薬組成物は、例えばクリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアゾール、および乾燥粉末製剤の形態で、局所に(例えば皮膚に、または肺および/または気道に)；または全身に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、粉剤、もしくは顆粒の形態で経口投与によって；または溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸投与によって；または皮下投与によって；または坐剤の形態で直腸投与によって；または経皮で投与され得る。

【0070】

本発明は、さらに、下記の非限定的実施例によって説明される。

¹ H-NMRスペクトルは、Varian Unity Inova 400で測定した。クロロホルム-d(_H 7.27ppm)、アセトン-d₆(_H 2.05ppm)、DMSO-d₆(_H 2.50ppm)、またはメタノール-d₄(_H 4.87ppm)の溶媒ピークの中心を、内部標準として用いた。 40

【0071】

低分解能質量スペクトルおよび精密質量決定を、APCI/EIイオン化チャンバーを備えたHewlett-Packard 1100 LC-MS systemで測定した。

全ての溶媒および市販の試薬は、研究用等級であり、購入品をそのまま用いた。

本化合物に用いた命名は、ACD/NameおよびACD/Name Batchで行った。

【0072】

50

20

30

40

50

実施例で用いられる略号もしくは用語は、下記の意味を有する。

【表1】

DEAD	: ジエチル アゾジカルボキシレート
DMF	: N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
THF	: テトラヒドロフラン
TMSCl	: クロロトリメチルシリラン

【実施例】

10

【0073】

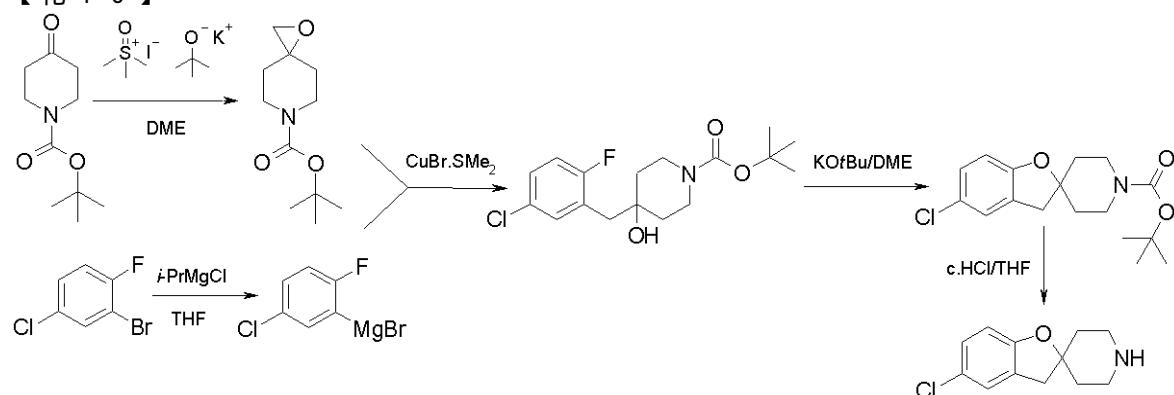
中間体化合物：5-クロロ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]

方法A：この化合物を、Effland, R. R; Gardner, B. A; Strupczewski, J. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 811-814に記載された通りに製造した。

【0074】

方法B：

【化10】



【0075】

30

段階I

tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートカリウム tert-ブトキシド(31 g)を、1,2-ジメトキシエтан(250 ml)中のヨウ化トリメチルスルホキソニウム(60.8 g)の懸濁液に、攪拌しながら、20で加えた。1時間後、混合物を、30分にわたって、1,2-ジメトキシエтан(50 ml)中の4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(50 g)の溶液に、攪拌しながら、0で滴下した。さらに2時間後、水(500 ml)を加え、混合物をtert-ブチルメチルエーテル(2×500 ml)で抽出した。有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(250 ml)で別個に洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。油状残渣をトルエン(100 ml)と共に共沸し、副題化合物を固体として得た(43.25 g)。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.75-3.70 (m, 2H); 3.47-3.38 (m, 2H); 2.69 (s, 2H); 1.84-1.75 (m, 2H); 1.48-1.43 (m, 2H); 1.46 (s, 9H).

【0076】

段階II

tert-ブチル 5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

塩化イソプロピルマグネシウムのテトラヒドロフラン(THF)溶液(2 M, 106 ml)を、15分にわたって、無水テトラヒドロフラン(250 ml)中の2-ブロモ-4-クロロ-1-フルオロベンゼン(42.5 g)の溶液に、攪拌しながら、0で窒素下で滴下した。さらに15分後、無水テトラヒドロフラン(50 ml)中のtert-ブチル 1-オキサ-

50

6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート(43.2 g)の溶液を、次に臭化銅(I) - ジメチルスルフィド錯体(0.4 g)を加えた。混合物を40で18時間攪拌し、20まで冷却し、水(300 ml)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(2×300 ml)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。油状残渣を1,2-ジメトキシプロパン(200 ml)に溶解した。カリウムtert-ブトキシド(22.8 g)を加え、混合物を40で16時間、次に50で24時間攪拌した。さらにカリウムtert-ブトキシド(5.7 g)を加え、攪拌を50で2時間、次に55で4時間続けた。水(500 ml)を加え、混合物をtert-ブチルメチルエーテル(2×300 ml)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、副題化合物を油状物として得た(47.45 g)。

10

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.10 (s, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 3.80-3.65 (m, 2H); 3.39 (dt, 2H); 2.94 (s, 2H); 1.93-1.85 (m, 2H); 1.67 (dt, 2H); 1.47 (s, 9H).

【0077】

段階III

5 - クロロ - 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]

濃塩酸(23 ml)を、テトラヒドロフラン(230 ml)中の、tert-ブチル5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート(46.43 g)の溶液に加えた。混合物を50で6時間攪拌し、20まで冷却し、水(230 ml)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(2×230 ml)で抽出した。50%wtの水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、水相をpH > 10に調節し、tert-ブチルメチルエーテル(3×300 ml)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。油状残渣をテトラヒドロフラン(240 ml)に溶解し、濃塩酸(12 ml)を加え、混合物を20で16時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、水(100 ml)に溶解した。50%wtの水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、溶液をpH > 10に調節し、tert-ブチルメチルエーテル(3×100 ml)で抽出し、表題化合物を固体として得た(13.3 g)。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.13 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 3.03-2.98 (m, 4H); 2.84-2.78 (m, 2H); 1.87-1.83 (m, 2H); 1.76-1.69 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 224(MH⁺) .

30

【0078】

中間体化合物：5 - フルオロ - 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]

方法A :

段階I

1' - ベンジル - 5 - フルオロ - 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]

ジエチルエーテル(7 ml)中のマグネシウム片(763 mg)の懸濁液に、ヨウ素(結晶1個)を、次に0.4 mlの2-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼンを、窒素下で加えた。反応をヒート・ガンで開始させ、ジエチルエーテル(7 ml)中の2-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼン(5.0 g, 24.25 mmol)をゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を100分間還流し、室温まで冷却した。この反応混合物に、ジエチルエーテル(12 ml)中の1-ベンジルピペリジン-4-オン(4.57 g, 24.24 mmol)の溶液を、激しく攪拌しながら滴下した。添加完了後、混合物を室温で終夜放置した。飽和NH₄C₁水溶液(過剰量)を加え、加水分解が完了するまで室温で攪拌し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~1%メタノール, 0.2% NH₄OH)によって精製し、中間体：1 - ベンジル - 4 - (2, 5 - デフルオロベンジル)ピペリジン - 4 - オール(2.74 g)(大量の不明の不純物を含む)を得た。トルエン(10 ml)中のNaH(55%, 1.12 g, 26.0 mmol)の懸濁液に、トルエン(15 ml)中の1 - ベンジル - 4 - (2, 5 - デフルオロベンジル)ピペリジン - 4 - オールの溶液をゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を110で(予め加熱

40

50

した油浴中で)攪拌し、5分後、D M F (9mI)を加え、混合物を2時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水(20mI)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~1.5%メタノール、0.2%NH₄OH)によって精製し、副題化合物を得た(190mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.39-7.26 (m, 5H); 6.88-6.76 (m, 2H); 6.67 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.59 (s, 2H); 2.99 (s, 2H); 2.68-2.47 (m, 4H); 2.03-1.94 (m, 2H); 1.86-1.76 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 298(MH⁺) .

【0079】

段階II

5 - フルオロ - 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]

エチル クロロホルムート(65.6 mg, 0.604 mmol)を、トルエン(2mI)中の1' - ベンジル - 5 - フルオロ - 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](150 mg, 0.504 mmol)の溶液に加え、混合物を終夜還流し、室温まで冷却し、トルエン(10mI)を添加することによって希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で、そして水で、連続して洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をエタノール(3.5mI)に溶解し、水性KOH(800 mg, 0.8mIのH₂O中KOH)を加え、混合物を終夜還流し、室温まで冷却し、エタノールを真空で除去した。水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせたエーテル層を、3Nの水性HClで洗浄した。3Nの水性NaOHの添加によって、水層のpHを10に調節した。塩基性溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をHPLC(H₂O中10~55%CH₃CN, 0.1%NH₄OH)によって精製し、表題化合物を得た(49mg)。

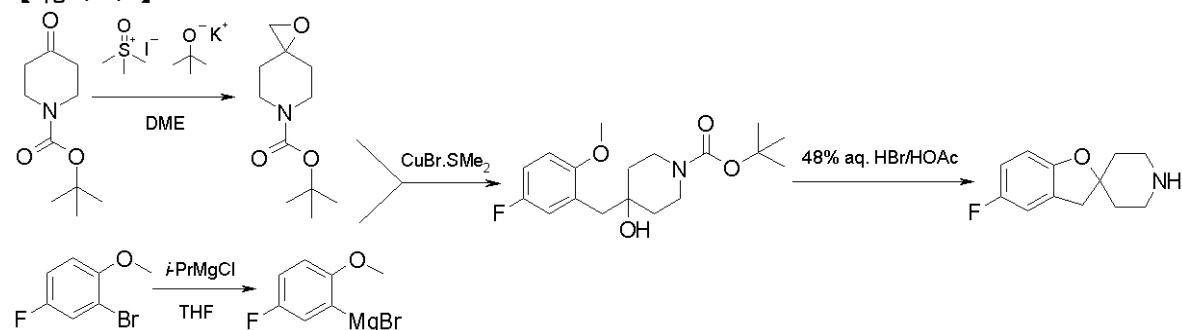
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 6.92-6.87 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 1H); 6.64 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.08-2.98 (m, 4H); 2.89-2.81 (m, 2H); 1.91-1.83 (m, 2H); 1.78-1.69 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 208(MH⁺) .

【0080】

方法B:

【化11】



【0081】

段階I

t e r t - ブチル 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

塩化イソプロピルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(2M, 130mI)を、30分にわたって、無水テトラヒドロフラン(400mI)中の2 - プロモ - 4 - フルオロアニソール(34.2mI)の溶液に、攪拌しながら、30で窒素下で滴下した。30でさらに16時間後、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(0.4 g)を、次に無水テトラヒドロフラン(110mI)中のt e r t - ブチル 1 - オキサ - 6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - カルボキシレート(56.2 g)の溶液を添加した。30でさらに3時間後、溶液を2

10

20

30

40

50

0まで冷却し、水(600ml)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(600ml)で、次に酢酸エチル(600ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗製の副題化合物を固体として得た(86g)。

APCI-MS: m/z 240 [M+H-(CH₃)₂CCH₂-CO₂]⁺

【0082】

段階II

5-フルオロ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]

臭化水素酸(48%, 60ml)を、酢酸(300ml)中の粗製のtert-ブチル4-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(86g)の溶液に加えた。混合物を5時間還流した。さらに臭化水素酸(48%, 60ml)を加え、還流を24時間続けた。混合物を室温まで冷却し、水(2L)に添加し、tert-ブチルメチルエーテル(2×500ml)で抽出した。50%wtの水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、水相をpH>10に調節し、tert-ブチルメチルエーテル(2L+1L)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。固体残渣を、テトラヒドロフラン/tert-ブチルメチルエーテル(4:1, 500ml)から結晶化し、表題化合物を得た(20g)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 6.92-6.87 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 1H); 6.64 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.08-2.98 (m, 4H); 2.89-2.81 (m, 2H); 1.91-1.83 (m, 2H); 1.78-1.69 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 208(MH⁺).

20

【0083】

実施例1

N-(2-{[(2S)-2-アミノ-3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)アセトアミド

段階I

(2R)-2-[(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン

CH₂Cl₂(150ml)中の、5-メトキシ-2-ニトロフェノール(2.11g, 12.5mmol)、および2(S)-オキシラン-2-イルメタノール(0.926g, 12.5mmol)の溶液に、攪拌しながら、ポリマーに結合したトリフェニルホスフィン(6.2g, 18.7mmol)を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、次に0まで冷却し、DEAD(3.65g, 18.7mmol)を滴下した。添加完了後、反応混合物を0で2時間攪拌した。次に氷浴を除き、反応混合物を室温で週末にわたって攪拌した。ポリマーに結合した試薬をセライトで濾過することによって除いた。ろ液を真空で濃縮し、tert-ブチルメチルエーテル(100ml)を加え、室温で30分間攪拌し、沈殿と澄明な溶液を得た。沈殿物を濾過して除き、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。ろ液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)によって精製し、副題化合物を得た(1.45g)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.55 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H); 4.42 (dd, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H); 4.13 (dd, J = 5.1, 11.2 Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.41 (m, 1H); 2.92 (m, 2H).

【0084】

段階II

(2R)-1-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-3-(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)プロパン-2-オール

エタノール(5ml)中の、5-クロロ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン](396mg, 1.77mmol)、および(2R)-2-[(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン(400mg, 1.77mmol)の混合物を、88で4時間攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~2%メタノール, 0.2% NH₄OH)によって精製し、副題化合物

50

を得た(700mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.07 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.55 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H); 4.26-4.12 (m, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 2.98-2.65 (m, 6H); 2.06-1.82 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 449(MH⁺) .

【0085】

段階III

N - (2 - {[(2R) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

(2R) - 1 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ)プロパン - 2 - オール(700mg, 1.56mmol)を、酢酸エチル(35ml)に溶解し、P t / C(5%, 121mg)を加え、室温で大気圧で3時間水素化した。水素化完了後、無水酢酸(0.22ml, 2.34mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。触媒を濾過して除き、ろ液を真空中で濃縮し、残渣をメタノール(10ml)に溶解し、2滴の濃水性NaOHを加え、混合物を3時間還流し、室温まで冷却した。水性塩酸の添加によって、反応混合物のpHを2に調節し、濃縮し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~4%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、副題化合物を得た(620mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 8.10 (br.s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.08 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.57-6.50 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.06 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1H); 3.96 (dd, J = 5.5, 10.2 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.02 (s, 2H); 2.96 (m, 2H); 2.82-2.58 (m, 4H); 2.22 (s, 3H); 2.00 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 461(MH⁺) .

【0086】

段階IV

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

THF(6ml)中の、N - (2 - {[(2R) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド(610mg, 1.32mmol)、トリフェニルホスフィン(692mg, 2.64mmol)、およびジ-tert-ブチルイミドジカーボネート(574mg, 2.64mmol)の混合物に、THF(4ml)中のDEAD(460mg, 2.64mmol)を、0で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空中で除去し、残渣を水性トリフルオロ酢酸(7.6mlのCF₃CO₂H中0.4mlのH₂O)で、室温で15分間処理した。揮発成分を真空中で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~3%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、表題化合物を得た(81mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.49 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.10 (dd, J = 3.3, 9.6 Hz, 1H); 3.90 (dd, J = 6.5, 9.6 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.38 (m, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.75-2.46 (m, 6H); 2.16 (s, 3H); 1.98-1.77 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 460(MH⁺) .

【0087】

また、N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミ

10

20

30

40

50

ドを副生成物として得た(84mg)。実施例8を参照のこと。

【0088】

実施例2

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

C H₂ C l₂ 中(3mI)のN - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド(65mg, 0.141mmol)の冷却(氷 - 水)した溶液に、BBr₃ のC H₂ C l₂ 溶液(1M, 0.42mI, 0.42mmol)を、窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を0℃で3.5時間攪拌し、さらに1MのBBr₃ のC H₂ C l₂ 溶液(0.2mI)を加え、混合物を同じ温度でさらに1時間攪拌し、メタノール(2mI)をゆっくりと加え、攪拌を0℃で20分間続けた。揮発成分を真空で除去し、残渣をメタノール(5mI)に溶解し、濃水性NH₄OH(1mI)を加え、5分後、揮発成分を真空で除去し、残渣をHPLC(水中10~65%アセトニトリル, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(31mg)。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): 7.27(d, J = 8.6Hz, 1H); 7.18(m, 1H); 7.08(dd, J = 2.2, 8.6Hz, 1H); 6.70(d, J = 8.6Hz, 1H); 6.54(d, J = 2.4Hz, 1H); 6.45(dd, J = 2.4, 8.6Hz, 1H); 4.35(dd, J = 3.3, 10.9Hz, 1H); 4.19(dd, J = 5.9, 10.9Hz, 1H); 4.04(br.s, 1H); 3.28-2.98(m, 8H); 2.15(s, 3H); 2.16-2.01(m, 4H).
APCI-MS: m/z 446(MH⁺).

【0089】

実施例3

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

段階I

(2R)-2-[(5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン

THF(10mI)中の(2S)-オキシラン - 2 - イルメタノール(445mg, 6.0mmol)、5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール(1.02g, 6.0mmol)、およびトリフェニルホスフィン(1.57g, 6.0mmol)の混合物に、THF(5mI)中のDEAD(0.95mI, 6.0mmol)を、0℃で滴下した。添加完了後、氷浴を除き、混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(石油スピリット中0~40%酢酸エチル)によって精製し、副題化合物を得た(820mg)。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.00(d, J = 9.1Hz, 1H); 6.60(d, J = 2.5Hz, 1H); 6.54(dd, J = 2.5, 9.1Hz, 1H); 4.41(dd, J = 2.7, 11.3Hz, 1H); 4.12(dd, J = 5.0, 11.3Hz, 1H); 3.88(s, 3H); 3.41(m, 1H); 2.92(m, 2H).
APCI-MS: m/z 226(MH⁺).

【0090】

段階II

N - {4 - メトキシ - 2 - [(2R)-オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル}アセトアミド

酢酸エチル(25mI)中の、(2R)-2-[(5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン(620mg, 2.75mmol)、Pd/C(10%, 250mg)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン(0.94mI, 5.5mmol)、および無水酢酸(0.52mI, 5.5mmol)の混合物を、大気圧で室温で40分間水素化した。触媒を濾過して除き、ろ液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(石油スピリット中0~60%酢酸エチル)によって精製し、副題化合物(155mg)と、204mgのN - [2 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル]アセトアミドを得た(実施例14を参照のこと)。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.64 (br.s, 1H); 6.55-6.49 (m, 2H); 4.34 (dd, J = 2.5, 11.3 Hz, 1H); 3.94 (dd, J = 6.1, 11.3 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.39 (m, 1H); 2.96 (t, J = 4.5 Hz, 1H); 2.78 (dd; J = 2.6, 4.8 Hz, 1H); 2.20 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 238(MH⁺).

【0091】

段階III

N - (2 - {[(2R) - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

10

エタノール(3ml)中の、5 - フルオロ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](250mg, 1.02mmol)、およびN - {4 - メトキシ - 2 - [(2R) - オキシラ - 2 - イルメトキシ]フェニル}アセトアミド(150mg, 0.632mmol)の混合物を、80で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~1.5%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、副題化合物を得た(266mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.90 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.65-6.60 (m, 2H); 6.51 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.09 (dd, J = 3.4, 9.9 Hz, 1H); 3.96 (dd, J = 6.2, 9.9 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.01 (s, 2H); 2.70 (br.s, 4H); 2.61 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.97-1.81 (m, 4H). APCI-MS: m/z 445(MH⁺).

20

【0092】

段階IV

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

THF(3ml)中の、N - (2 - {[(2R) - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド(260mg, 0.58mmol)、トリフェニルホスフィン(228mg, 0.87mmol)、およびジ - tert - プチル イミドジカーボネート(189mg, 0.87mmol)の混合物に、THF(1.5ml)中のDEAD(0.137ml, 0.87mmol)を、0で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣を水性トリフルオロ酢酸(3.8mlのCF₃CO₂H中0.2mlのH₂O)で、室温で30分間処理した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~2%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、表題化合物を得た(45mg)。

30

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.89 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.62 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.50 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.10 (dd, J = 3.3, 9.7 Hz, 1H); 3.90 (dd, J = 6.6, 9.7 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.38 (m, 1H); 3.01 (s, 2H); 2.76-2.46 (m, 6H); 2.15 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.82 (m, 2H).

40

APCI-MS: m/z 444(MH⁺).

【0093】

この反応混合物から、N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド(22mg)を、副生成物として得た(実施例9を参照のこと)。

【0094】

実施例4

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル)

50

アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

C H₂ C l₂ (2 ml)中の、N - (2 - {[[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド(43 mg, 0.097 mmol)の冷却(氷 - 水)した溶液に、BBr₃ のC H₂ C l₂ 溶液(1 M, 0.29 ml, 0.29 mmol)を、窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を0℃で3時間攪拌し、メタノール(1 ml)をゆっくりと加え、攪拌を0℃で30分間続けた。揮発成分を真空で除去し、残渣をメタノール(5 ml)に溶解し、濃水性NH₄ OH(1 ml)を加え、5分後、揮発成分を真空で除去し、残渣をHPLC(水中10~70%アセトニトリル, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(25 mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.94 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H); 6.81 (m, 1H); 6.67 (dd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1H); 6.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.45 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H); 4.35 (dd, J = 3.4, 10.9 Hz, 1H); 4.20 (dd, J = 5.9, 10.9 Hz, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.30-3.00 (m, 8H); 2.15 (s, 3H); 2.12-2.01 (m, 4H). APCI-MS: m/z 430(MH⁺).

【0095】

実施例5

N - (2 - {[[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (1'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド
段階I

(2R)-1-(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)-3-(1'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン-2-オール

エタノール(5 ml)中の、3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]¹ (335 mg, 1.77 mmol)、および(2R)-2-[(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン(400 mg, 1.77 mmol)の混合物を、88℃で5時間攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~2%メタノール, 0.2%NH₄ OH)によって精製し、副題化合物を得た(533 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 6.84 (m, 1H); 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.54 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H); 4.28-4.12 (m, 3H); 3.89 (s, 3H); 3.02 (s, 2H); 2.96 (m, 1H); 2.90-2.64 (m, 5H); 2.04 (m, 2H); 1.89 (m, 2H). APCI-MS: m/z 415(MH⁺).

¹ : 参考文献 ; Effland, R. R; Gardner, B. A; Strupczewski, J. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 811-814.

【0096】

段階II

N - (2 - {[[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド
(2R)-1-(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)-3-(1'H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン-2-オール(530 mg, 1.28 mmol)を、大気圧で、室温で、酢酸エチル(30 ml)中のPt/C(5%, 100 mg)の存在下で、4時間水素化した。無水酢酸(0.182 ml, 1.92 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。触媒を濾過して除き、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール(10 ml)に溶解し、濃水性NaOH(4滴)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。水性HClの添加によって、混合物のpHを2に調節した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~3%メタノール, 0.2%NH₄ OH)によって精製し、副題化合物を得た(466 mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 6.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.

10

20

40

50

61 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 6.51 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.10 (dd, J = 3.4, 10.0 Hz, 1H); 3.97 (dd, J = 6.3, 10.0 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.01 (s, 2H); 2.72 (br.s, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).
APCI-MS: m/z 427(MH⁺).

【0097】

段階III

N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド
THF (5 ml)中の、N - (2 - {[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド (460 mg, 1.08 mmol)、トリフェニルホスフィン (566 mg, 2.16 mmol)、およびジ - tert - プチル イミドジカーボネート (469 mg, 2.16 mmol)の混合物に、THF (3 ml)中のDEAD (376 mg, 2.16 mmol)を、0°で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣を、水性トリフルオロ酢酸 (7.6 mlのCF₃CO₂H中の0.4 mlのH₂O)で、室温で15分間処理した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~3%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、表題化合物を得た (85 mg)。
10

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 6.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.50 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.11 (dd, J = 3.4, 9.7 Hz, 1H); 3.91 (dd, J = 6.5, 9.7 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.01 (s, 2H); 2.78-2.48 (m, 6H); 2.15 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).
APCI-MS: m/z 426(MH⁺).

【0098】

また、この反応混合物から、N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド (55 mg)を副生成物として得た。実施例10を参照のこと。

【0099】

実施例6
N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド
ビス(トリフルオロ酢酸塩)
CH₂Cl₂ (3 ml)中の、N - (2 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド (75 mg, 0.176 mmol)の冷却(氷 - 水)した溶液に、BBr₃のCH₂Cl₂溶液 (1 M, 1.0 ml, 1.0 mmol)を、窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を0°で3.5時間攪拌し、メタノール (2 ml)をゆっくりと加え、攪拌を0°で20分間続けた。揮発成分を真空で除去し、残渣をメタノール (5 ml)に溶解し、濃水性NH₄OH (1 ml)を加え、5分後、揮発成分を真空で除去し、残渣をHPLC (水中10~55%アセトニトリル, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た (45 mg)。
30

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 6.44 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H); 4.35 (dd, J = 3.5, 10.9 Hz, 1H); 4.19 (dd, J = 5.8, 10.9 Hz, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.30-3.00 (m, 8H); 2.16 (s, 3H); 2.08 (m, 4H).
APCI-MS: m/z 412(MH⁺).

【0100】

実施例7

N - (2 - {[(2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 3 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド

T H F (1 . 5 m l)中の、N - (2 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド(1 3 mg, 0 . 0 2 9 mmol)の溶液に、ピリジン(0 . 3 m l)を、次に無水酢酸(0 . 1 5 m l)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次に0 . 5 m lのH₂Oを加え、混合物を室温で30分間攪拌した。揮発成分を真空で除去し、トルエンで共沸した。残渣をメタノール(3 m l)に溶解し、水性3 M NaOHの添加によって、pHを14に調節した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~1.5%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、表題化合物を得た(9 mg)。
10

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.89 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.64-6.59 (m, 2H); 6.50 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H); 4.47 (m, 1H); 4.10 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1H); 4.05 (dd, J = 5.7, 9.6 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 2.74-2.52 (m, 6H); 2.16 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 1.93 (m, 2H); 1.81 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 486(MH⁺) .

【0101】

実施例8

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー後(実施例1段階IVより)、この化合物をHPLC(H₂O中10~65%CH₃CN, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(9.5 mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.71-6.66 (m, 2H); 6.57 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H); 4.34 (d, J = 5.0 Hz, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.54 (m, 1H); 3.42-3.24 (m, 2H); 3.18-2.95 (m, 6H); 2.13 (s, 3H); 2.02 (m, 4H).
30

APCI-MS: m/z 460(MH⁺) .

【0102】

実施例9

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー後、この化合物(実施例3段階IVより)を、HPLC(H₂O中10~70%CH₃CN, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(1.6 mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.92 (dd, J = 2.7, 8.2 Hz, 1H); 6.82-6.75 (m, 1H); 6.69-6.64 (m, 2H); 6.57 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H); 4.34-4.23 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.42 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.08-2.79 (m, 6H); 2.13 (s, 3H); 2.07-2.84 (m, 4H).
40

APCI-MS: m/z 444(MH⁺) .

【0103】

実施例10

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)

シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー後、この化合物(実施例5段階IIIより)を

10

20

30

40

50

、HPLC(H₂O中10~65%CH₃CN, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(55mg)。

¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz): 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.58 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H); 4.32 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.48 (m, 1H); 3.40-3.22 (m, 2H); 3.14-2.88 (m, 6H); 2.13 (s, 3H); 2.00 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 426(MH⁺).

【0104】

実施例11

10

N - {2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ]フェニル}尿素 ビス(トリフルオロ酢酸塩)

段階I

N - (2 - ヒドロキシフェニル)尿素

2 - アミノフェノール(1.09g, 10.0mmol)を、水性HCl(1M, 10mI)に溶解し、次に酢酸アンモニウムをpHが5になるまで加え、H₂O(3mI)中のカリウムイソシアネート(892mg, 11.0mmol)を、勢いよく攪拌しながら室温で加えた。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。沈殿物を濾過して取り、水で洗浄し、沈殿物を集め、副題化合物を得た(1.3g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 10.00 (br.s, 1H); 8.00 (br.s, 1H); 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.80-6.65 (m, 3H); 6.22 (br.s, 2H).

APCI-MS: m/z 153(MH⁺).

【0105】

段階II

N - {2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル}尿素

THF(10mI)中の、(2S) - オキシラン - 2 - イルメタノール(296mg, 4.0mmol)、N - (2 - ヒドロキシフェニル)尿素(609mg, 4.0mmol)、およびトリフェニルホスフィン(1.05g, 4.0mmol)の混合物に、THF(3mI)中のDEAD(697mg, 4.0mmol)を、室温で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(石油スピリット中0~80%酢酸エチル)によって精製し、副題化合物を得た(336mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.08 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.24 (br.s, 2H); 4.37 (dd, J = 2.5, 11.7 Hz, 1H); 3.89 (dd, J = 6.6, 11.7 Hz, 1H); 3.38 (m, 1H); 2.87 (t, J = 4.7 Hz, 1H); 2.75 (dd, J = 2.7, 5.0 Hz, 1H).

30

【0106】

段階III

N - (2 - {[(2R) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル}オキシ)フェニル)尿素

エタノール(2mI)中の、5 - クロロ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](161mg, 0.72mmol)、およびN - {2 - [(2R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル}尿素(150mg, 0.72mmol)の混合物を、88℃で5時間攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~2%メタノール, 0.2%NH₄OH)によって精製し、副題化合物を得た(220mg)。

40

¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz): 7.95 (m, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 7.00-6.86 (m, 3H); 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.23-4.16 (m, 1H); 4.09 (dd, J = 3.8, 9.9 Hz, 1H); 4.00 (dd, J = 6.1, 9.9 Hz, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.78-2.55 (m, 6H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 432(MH⁺).

【0107】

50

段階IV

N - { 2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] フェニル } 尿素 ビス (トリフルオロ酢酸塩)

T H F (3 m l) 中の、 N - (2 - { [(2 R) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) 尿素 (190 mg , 0.439 mmol) 、トリフェニルホスフィン (173 mg , 0.658 mmol) 、およびジ - t e r t - ブチル イミドジカーボネート (143 mg , 0.658 mmol) の混合物に、 T H F (2 m l) 中の D E A D (115 mg , 0.658 mmol) を、 0 °C で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣を水性トリフルオロ酢酸 (3.8 m l の C F 3 CO 2 H 中 0.2 m l の H 2 O) で、室温で 20 分間処理した。揮発成分を真空で除去し、残渣を H P L C (H 2 O 中 10 ~ 70 % C H 3 CN , 0.1 % C F 3 CO 2 H) によって精製し、表題化合物を得た (10 mg).

¹H-NMR (CD 3 OD , 400 MHz): 7.63 (m , 1H); 7.17-6.95 (m , 5H); 6.68 (d , J = 8.4 Hz , 1H); 4.44-4.28 (m , 2H); 3.50 (m , 1H); 3.31 (m , 3H); 3.18-2.87 (m , 5H); 2.02 (m , 4H).

APCI-MS: m/z 431 (M +).

【 0108 】

実施例 12

N - { 2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] フェニル } 尿素 ビス (トリフルオロ酢酸塩)

段階 I

N - (2 - { [(2 R) - 3 - (5 - フルオロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) 尿素

エタノール (2 m l) 中の、 5 - フルオロ - 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] (182 mg , 0.88 mmol) 、および N - { 2 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] フェニル } 尿素 (183 mg , 0.88 mmol) を 88 °C で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 2 % メタノール , 0.2 % NH 4 OH) によって精製し、副題化合物を得た (250 mg).

¹H-NMR (CD 3 OD , 400 MHz): 7.94 (m , 1H); 7.00-6.87 (m , 4H); 6.78 (m , 1H); 6.63 (dd , J = 4.2, 8.8 Hz , 1H); 4.23-4.16 (m , 1H); 4.10 (dd , J = 3.8, 9.9 Hz , 1H); 4.00 (dd , J = 6.1, 9.9 Hz , 1H); 3.02 (s , 2H); 2.78-2.55 (m , 6H); 1.93 (m , 2H); 1.83 (m , 2H).

APCI-MS: m/z 416 (M +).

【 0109 】

段階 II

N - { 2 - [3 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] フェニル } 尿素 ビス (トリフルオロ酢酸塩)

T H F (3 m l) 中の、 N - (2 - { [(2 R) - 3 - (5 - フルオロ - 1 'H , 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) 尿素 (200 mg , 0.48 mmol) 、トリフェニルホスフィン (189 mg , 0.72 mmol) 、およびジ - t e r t - ブチル イミドジカーボネート (156 mg , 0.72 mmol) の混合物に、 T H F (2 m l) 中の D E A D (125 mg , 0.72 mmol) を、 0 °C で滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣を水性トリフルオロ酢酸 (3.8 m l の C F 3 CO 2 H 中 0.2 m l の H 2 O) で、室温で 20 分間処理した。揮発成分を真空で除去し、残渣を H P L C (H 2 O 中 10 ~ 70 % C H 3 CN , 0.1 % C F 3 CO 2 H) によって精製し、表題化合物を得た (15 mg).

¹H-NMR (CD 3 OD , 400 MHz): 7.63 (dd , J = 1.2, 8.0 Hz , 1H); 7.15-7.05 (m , 2H); 6.97 (m , 1H); 6.91 (dd , J = 2.6, 8.2 Hz , 1H); 6.78 (m , 1H); 6.65 (dd , J = 4.2, 8.8 Hz , 1H); 4.37 (dd , J = 5.5, 10.7 Hz , 1H); 4.28 (m , 1H); 3.43 (m , 1H); 3.30 (m , 3H); 3.17-2.78 (m , 5H); 2.07-1.88 (m , 4H).

10

20

40

50

APCI-MS: m/z 415(MH⁺).

【0110】

実施例 13

N - { 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1 ' H , 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) プロポキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル} アセトアミド トリフルオロ酢酸塩(塩)

段階 I

(1Z) - 1 - (2,4 - ジヒドロキシフェニル)エタノン オキシム

1 - (2,4 - ジヒドロキシフェニル)エタノン(4.5 g, 29.6 mmol)を、ピリジン(17 mL)に溶解した。ヒドロキシリルアミン 塩酸塩(2.1 g, 29.6 mmol)を、少量ずつ10分にわたって加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルとH₂Oの層間に分配した。有機層を、H₂Oで、そして0.2 Mの水性HClで、それぞれ洗浄した。油状残渣をH₂Oで処理し、真空で蒸発させ、白色の半固体残渣を得た。それをトルエンで処理し、次に真空で蒸発させ、副題化合物を白色の固体として得た(4.8 g)。

APCI-MS: m/z 168(MH⁺).

【0111】

段階 II

2 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 6 - オール

アセトニトリル(6.5 mL)中の(1Z) - 1 - (2,4 - ジヒドロキシフェニル)エタノン オキシム(9.7 g, 57.7 mmol)、およびジメチルアセトアミド(1.1 mL)の冷却した(氷 - 水)の溶液に、オキシ塩化リン(5.6 mL, 60.3 mmol)を滴下した。反応の間、温度は10°Cを超えないようにした。室温で1時間攪拌後、黄色のスラリーを水性NaHCO₃と氷の混合物に注いだ。得られた沈殿物を濾過して取り、乾燥し、副題化合物を得た(6.3 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.68 (br.s, 1H); 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 6.74 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H); 2.50 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 150(MH⁺).

【0112】

段階 III

2 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル アセテート

THF(15.0 mL)中の、2 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 6 - オール(7.1 g, 48.7 mmol)のスラリーを、10°Cに冷却し、トリエチルアミン(11.3 mL, 81.3 mmol)を一度に加え、次に塩化アセチル(5.8 mL, 81.3 mmol)を少量ずつ加えた。添加完了後、反応混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、副題化合物を得た(8.2 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.65 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 2.60 (s, 3H); 2.24 (s, 3H).

【0113】

段階 IV

4 - (アセチルアミノ) - 3 - ヒドロキシフェニル アセテート

THF(10.0 mL)中の、2 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル アセテート(5.05 g, 28.8 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸 / 水の混合物(4 mL / 10 mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液(15.0 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、副題化合物を粗生成物として得た(4.0 g)。

【0114】

段階 V

4 - (アセチルアミノ) - 3 - [(2S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル アセテート

1 - メチル - ピロリジノン(1.0 mL)中の、4 - (アセチルアミノ) - 3 - ヒドロキシフェニル

10

20

30

40

50

ニル アセテート(6.69 mg, 3.2 mmol)、(2S)-オキシラン-2-イルメチル 3-ニトロベンゼンスルホネート(7.48 mg, 2.9 mmol)、および $\text{C}_5\text{H}_8\text{CO}_3$ ((1.05 g, 3.2 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、黄色の油状物を得た。それをメタノール/ジエチルエーテルに懸濁した。沈殿物を濾過して取り、乾燥し、副題化合物を得た(2.96 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.40 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 6.78 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 2.98 (t, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.20 (s, 3H).

【0115】

段階VI

N - (2 - {[(2S)-3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド

エタノール(3 mL)中の、5 - クロロ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](3.355 mg, 1.5 mmol)、および 4 - (アセチルアミノ) - 3 - [(2S)-オキシラン - 2 - イルメトキシ]フェニル アセテート(3.98 mg, 1.5 mmol)を、80 で 24 時間攪拌した。揮発成分を真空で除去し、残渣を、シリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(ジクロロメタン中 0 ~ 3 % メタノール, 0.2 % NH_4OH)によって精製し、副題化合物を得た(3.02 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.04 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); 6.36 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H); 4.20-4.13 (m, 1H); 4.05 (dd, $J = 3.4, 9.8$ Hz, 1H); 3.93 (dd, $J = 6.2, 9.8$ Hz, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.77-2.55 (m, 6H); 2.14 (s, 3H); 1.93 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 447(MH^+).

【0116】

段階VII

N - {2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩(塩)

ジクロロメタン(1 mL)中の塩化オキサリル(2.2 mg, 0.173 mmol)の溶液に、ジクロロメタン(0.5 mL)中の DMSO (2.6 mg, 0.332 mmol)の溶液を、-78 でゆっくりと加えた。10 分後、ジクロロメタン(0.5 mL)中の N - (2 - {[(2S)-3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド(2.5 mg, 0.056 mmol)の溶液をゆっくりと加えた。25 分後、ジクロロメタン(0.5 mL)中の三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)(0.1 mL)の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を-78 で 4 時間攪拌し、 Et_3N (0.2 mL)を加え、5 分後に冷却浴を除き、反応混合物をジクロロメタン(5 mL)を添加することによって希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を HPLC(H_2O 中 10 ~ 70 % CH_3CN , 0.1 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)によって精製し、表題化合物を副生成物として得た(2 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.06 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H); 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); 6.41 (dd, $J = 2.5, 8.6$ Hz, 1H); 4.54 (br.s, 1H); 4.28 (d, $J = 5$ Hz, 2H); 3.24-2.83 (m, 8H); 2.13 (s, 3H); 1.98 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 465(MH^+).

【0117】

実施例 14

N - {2 - [2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジ

10

20

30

40

50

ン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
段階 I

N - [2 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル]アセトアミド

これを実施例 3 の段階 II の反応の際に、副生成物として得た(204 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.85 (br.s, 1H); 6.48 (m, 2H); 4.22 (m, 1H); 3.98 (dd, J = 2.9, 9.9 Hz, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 240(MH⁺).

【0118】

段階 II

10

N - {2 - [2 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - メトキシフェニル}アセトアミド

N - [2 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル]アセトアミド(92 mg, 0.38 mmol)を、ジクロロメタン(3 ml)に溶解し、0℃まで冷却し、Et₃N(0.076 ml, 0.547 mmol)を加え、次に塩化メタンスルホニル(52 mg, 0.456 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、ジクロロメタン(20 ml)を添加することによって希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で、そしてH₂Oで連続して洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をエタノール(3 ml)に溶かし、5 - クロロ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](85 mg, 0.38 mmol)を加え、混合物を40時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、揮発成分を真空で除去した。残渣を酢酸エチル(30 ml)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で、そして水で連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を、HPLC(H₂O中10~70%CH₃CN, 0.1%CF₃CO₂H)によって精製し、表題化合物を得た(35 mg)。

20

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.20 (m, 1H); 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.11 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.61 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H); 4.46 (dd, J = 3.4, 12.2 Hz, 1H); 4.36 (dd, J = 8.6, 12.2 Hz, 1H); 3.96 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.69-3.40 (m, 4H); 3.12 (s, 2H); 2.45-2.17 (m, 4H); 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 445(MH⁺).

30

【0119】

実施例 15

5 - {[[(2S)-2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロピル]オキシ} - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン

段階 I :

2 - アミノベンゼン - 1, 3 - ジオール

エタノール(100 ml)中の、2 - ニトロベンゼン - 1, 3 - ジオール(5 g, 32.2 mmol)、および10%Pd / 炭素(230 mg)の混合物を、H₂で、終夜大気圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過した。エタノールを蒸発によって除去し、副題化合物を得た(4 g, 99%)。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.81 (br.s, 2H), 6.24 (m, 3H), 3.81 (br.s, 2H).

APCI-MS: m/z 126.0 (MH⁺).

40

【0120】

段階 II:

2 - クロロ - N - (2, 6 - ジヒドロキシフェニル)アセトアミド

188 mlの蒸留水中のKH₂PO₄(17.2 g, 126.3 mmol)およびK₂HPO₄(8.2 g, 35.7 mmol)を、混合物にアルゴンを0.5時間通気することによって脱酸素した。2 - アミノベンゼン - 1, 3 - ジオール(1 g, 8.0 mmol)を、緩衝溶液に加え、塩化クロロアセチル(0.64 ml, 8.0 mmol)を、反応混合物にゆっくりと加えた。添加完了後

50

、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。水を凍結乾燥によって除き、残渣をDCM中20%MeOHに溶解した。不溶性の塩を濾過によって除き、溶媒を蒸発させ、副題化合物を得た。それを精製することなく次の段階に用いた。

APCI-MS: m/z 202.0 (MH⁺).

【0121】

段階III:

5-ヒドロキシ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

2-クロロ-N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)アセトアミド(1.99g, 9.88mmol)を、150mlの10%水性K₂CO₃に溶解し、溶液を40℃で45分間加熱した。

冷却後、2M HClで中性にし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。MgSO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させ、粗製の物質を得た(0.54g, 段階IIおよびIIIの全収率41%)。

APCI-MS: m/z 166.0 (MH⁺).

【0122】

段階IV

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(5-フルオロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-L-アラニン

ジクロロメタン(20ml)中の、5-フルオロ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン](1.03g, 5mmol)、およびメチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラネート(1.64g, 5mmol)の冷却(氷-水浴)した懸濁液に、トリエチルアミン(0.697ml, 5mmol)を加えた。透明な溶液を得た後、反応混合物を5℃で48時間保った。次にそれをジクロロメタン(50ml)の添加によって希釈し、水(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を、シリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(0.2%アンモニアを含むジクロロメタン中0~1.5%メタノール)によって精製し、副題化合物を得た(1.2g)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 6.85 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 6.64 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 5.40 (br.s, 1H); 4.35 (br.s, 1H); 3.76 (s, 3H); 2.99 (s, 2H); 2.80-2.43 (m, 6H); 1.93 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 1.48 (s, 9H).

APCI-MS: m/z 409 (MH⁺).

【0123】

段階V

tert-ブチル [(1S)-2-(5-フルオロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバメート

THF(10ml)中のLiBH₄(77mg, 3.51mmol)の懸濁液に、THF(15ml)中の、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(5-フルオロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-L-アラニン(1.2g, 2.93mmol)の溶液を、0℃で加えた。添加完了後、攪拌を、0℃で4時間、次に室温で終夜続けた。反応混合物を0℃に再度冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(15ml)をゆっくりと加えた。1時間後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィー(0.2%アンモニアを含むジクロロメタン中の0~1.5%メタノール)によって精製し、表題化合物を得た(376mg)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 6.90 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.62 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.56 (m, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.68 (br.s, 4H); 2.50 (m, 2H); 1.94 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.48 (s, 9H).

APCI-MS: m/z 381 (MH⁺).

【0124】

段階VI

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(5-フルオロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)プロピル 3-ニトロ

10

20

30

40

50

ベンゼンスルホネート

D C M (2 0 mI)中の、tert - ブチル [(1 S) - 2 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル)エチル]カルバメート (3 0 0 mg, 0 . 7 9 mmol)の溶液に、攪拌しながら、トリエチルアミン (1 2 0 mg, 1 . 1 8 mmol)を加えた。混合物を0まで冷却し、D C M (5 mI)中の塩化3 - ニトロベンゼンスルホニル (2 5 0 mg, 1 . 1 8 mmol)の溶液を加えた。混合物を0で4時間攪拌し、次に室温に至らしめ、終夜攪拌した。次に、反応混合物を、水 (3 0 mI)で、そして水性NaHCO₃ (1 M, 3 0 mI)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空で除去し、無色の油状物を得た (1 5 5 mg, 3 5 %)。それを精製することなく次の段階に用いた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.73 (m, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (br. d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.41 (s, 9H)

【0125】

段階VII

5 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ} - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン

乾燥 D M F (2 mI)中の、(2 S) - 2 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 3 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル 3 - ニトロベンゼンスルホネート (7 7 mg, 0 . 1 4 mmol)、5 - ヒドロキシ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン (2 3 mg, 0 . 1 4 mmol)、およびCs₂CO₃ (6 8 mg, 0 . 2 1 mmol)の混合物を、室温で3 6 時間攪拌した。次に混合物をD C M (5 0 mI)および水 (5 0 mI)の層間に分配し、層を分離した。有機層を水で洗浄し、溶媒を真空で除去した。残渣を、TFA (水中 9 5 %, 2 mI)に溶解し、溶液を室温で1時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル (3 0 mI)で希釈し、水性NaHCO₃ (1 M, 3 0 mI)で洗浄した。溶媒を真空で除去し、残渣をHPLC (H₂O中 1 0 ~ 4 0 % CH₃CN, 0 . 6 % NH₃)によって精製し、表題化合物を得た (1 2 mg, 2 1 %)。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 6.91 (m, 2H), 6.78 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.77 - 2.55 (m, 4H), 2.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 428 (MH⁺) .

【0126】

実施例 16

8 - {[(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1 ' H , 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロピル]オキシ}キノリン - 2 (1 H) - オン

段階 I :

8 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

無水酢酸 (2 0 0 mI)中のキノリン - 8 - オール 1 - オキシド (2 0 g, 1 2 4 mmol)を、9 0 で5時間攪拌した。次に反応混合物を水 / 氷混合物 (1 . 5 L)に注ぎ、水性濃NH₃を添加することによって中性にした。形成した沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄した。粗生成物をプロパン - 2 - オールに懸濁し、そして石油エーテルを添加することによって精製し、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 8 - イル アセテートを得た。2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 8 - イル アセテートを、水性濃HC1 (2 0 0 mI)中で、9 0 で4時間加熱した。反応混合物を氷 - 冷水 (4 0 0 mI)に注ぎ、形成した沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄した。プロパン - 2 - オール / 石油エーテルから再結晶し、副題化合物を得た (1 4 . 1 g, 7 0 %)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.46 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.5 Hz,

10

20

30

40

50

1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

APCI-MS: m/z 162 (MH⁺).

【0127】

段階II

8 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プロピル] オキシ} キノリン - 2 (1H) - オン
8 - ヒドロキシキノリン - 2 (1H) - オンから、5 - {[(2S) - 2 - アミノ - 3 - (5 - フルオロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プロピル] オキシ} - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4H) - オン (実施例 15 段階VI 10 I)について記載された通りに製造された。

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 424 (MH⁺).

【0128】

実施例 17

5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸 20

段階I:

5 - クロロ - 2, 4 - ジヒドロキシ安息香酸メチル

2, 4 - ジヒドロキシ安息香酸メチルから、Anderson, W. K., et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 46 - 55 に記載された手順を用いて製造された。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.85 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)

【0129】

段階II:

5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] 安息香酸メチル 30
アセトン中の、5 - クロロ - 2, 4 - ジヒドロキシ安息香酸メチル (0.41 g, 2 mmol) の溶液に、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (0.32 g, 2 mmol)、およびK₂CO₃ (0.28 g, 2 mmol) を加えた。反応混合物を3日間還流し、次に室温まで冷却した。無機物質を濾過によって除去した。溶媒を真空で蒸留し、残渣をメタノールから再結晶し、白色の固体を得た (0.37 g, 60%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

【0130】

段階III:

5 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - [(2S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ] 安息香酸メチル 40

ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] 安息香酸メチル (0.37 g, 1.16 mmol)、(2S) - オキシラン - 2 - イルメチル 3 - ニトロベンゼンスルホネート (0.30 g, 1.16 mmol)、および炭酸セシウム (0.45 g, 1.4 mmol) の溶液を、室温で終夜攪拌した。混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機相を水で2回、そして塩水で1回洗浄し、最後に濃縮した。粗製の物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル / n - ヘプタン) によって精製し、表題化合物を得た (0.33, 74%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.91 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

= 6.7, 2.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 379 (MH⁺)

【0131】

段階IV

5 - クロロ - 2 - {[(2S) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸メチル トリフルオロ酢酸塩(塩)

エタノール(5ml)中の、5 - クロロ - 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン](100mg, 0.45mmol)、および5 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ] - 2 - [(2S) - オキシラン - 2 - イルメトキシ]安息香酸メチル(170mg, 0.45mmol)の溶液を、6時間還流した。溶媒を減圧下で蒸留して除いた。残渣をHPLC(溶出液: [アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA])によって精製し、無色の固体を得た(218mg, 67%)。

APCI-MS: m/z 602 (MH⁺)

【0132】

段階V:

5 - クロロ - 2 - {[(2S) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸 塩酸塩

エタノール(10ml)中の、5 - クロロ - 2 - {[(2S) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸メチル トリフルオロ酢酸塩(220mg, 0.3mmol)の混合物に、水酸化カリウム(4g)および水(4ml)の溶液を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、水性HC1(37%)でpHを1に調整し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発成分を真空で除去し、副題化合物を得た(180mg)。これはさらなる精製を必要としなかった。

APCI-MS: m/z 588 (MH⁺)

【0133】

段階VI:

5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸

乾燥THF(50ml)中の、5 - クロロ - 2 - {[(2S) - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸塩酸塩(0.623g, 1mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、塩化チオニル(0.187g, 1.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次に水(100ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×75ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空で除去した。残渣をHPLC(溶出液: [アセトニトリル / 水 + 0.1% TFA])によって精製し、副題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(134mg, 19%)。

APCI-MS: m/z 608 (MH⁺)

【0134】

段階VII:

5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - ヒドロキシ安息香酸

DCM(2ml)中の、5 - クロロ - 2 - [2 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 1'H, 3H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロポキシ] - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩(45mg, 0.062mmol)の溶液に

10

20

30

40

50

、トリフルオロ酢酸(水中 9.5 %, 1mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をHPLC(溶出液：[アセトニトリル／水 + 0.1 % TFA])によって精製し、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た(2.5 mg, 6.7 %)。

¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆)： 7.91 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (tt, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 13.7, 4.6 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.23 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 488 (MH⁺)

【0135】

10

実施例18

2-[2-アミノ-3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-5-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸

5-クロロ-2-[2-クロロ-3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩(実施例17段階VIを参照のこと)(3.5 mg, 0.048 mmol)を、NH₃のメタノール溶液(7 M, 1mL)に溶解し、室温で3日間攪拌した。揮発成分を真空中で除去し、残渣をDCM(1mL)に溶解し、TFA(水中 9.5 %, 0.5 mL)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、次に溶媒を真空中で除去した。残渣をHPLC(溶出液：[アセトニトリル／水 + 0.1 % TFA])によって精製し、表題化合物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(1.5 mg, 4.4 %)。

¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆)： 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 4H, 溶媒のシグナルと一部かぶさっている)。

APCI-MS: m/z 467 (MH⁺)

【0136】

20

実施例19

5-クロロ-2-[3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-(メチルアミノ)プロポキシ]-4-ヒドロキシ安息香酸

5-クロロ-2-[2-クロロ-3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)プロポキシ]-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩(実施例17段階VIを参照のこと)(3.5 mg, 0.048 mmol)を、メチルアミンのエタノール溶液(3.3 % w t., 1mL)に溶解し、室温で3日間、次に40℃で24時間攪拌した。揮発成分を真空中で除去し、残渣をDCM(1mL)に溶解し、TFA(水中 9.5 %, 0.5 mL)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、次に溶媒を真空中で除去した。残渣をHPLC(溶出液：[アセトニトリル／水 + 0.1 % TFA])によって精製し、表題化合物をビス(トリフルオロ酢酸塩)として得た(2.4 mg, 7.0 %)。

¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆)： 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 4H, 溶媒のシグナルと一部かぶさっている)。

APCI-MS: m/z 481 (MH⁺)

【0137】

40

実施例20

5-クロロ-2-[3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-ヒドロキシ安息香酸

5-クロロ-2-[2-クロロ-3-(5-クロロ-1'H, 3H-スピロ[1-ベンゾフ

50

ラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロポキシ] - 4 - [(4 - メトキシベンジル)オキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩(実施例 1 7 段階VIを参照のこと)(3 5 mg, 0 . 0 4 8 mmol)を、ジメチルアミンのエタノール溶液(3 3 % w t ., 1 ml)に溶解し、室温で 3 日間、次に 4 0 °C で 3 6 時間攪拌した。揮発成分を真空中で除去し、残渣を D C M (1 ml)に溶解し、T F A (水中 9 5 %, 0 . 5 ml)を加えた。溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に溶媒を真空中で除去した。残渣を H P L C (溶出液 : [アセトニトリル / 水 + 0 . 1 % T F A])によって精製し、表題化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た(1 9 mg, 5 4 %)。

¹H-NMR (400 MHz, アセトン - d₆): 7.90 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.20 - 2.86 (m, 6H), 2.01 - 1.86 (m, 4H). 10

APCI-MS: m/z 495 (M⁺)

【 0 1 3 8 】

T H P - 1 走化性アッセイ

まえおき

該アッセイは、ヒトの単球細胞株 T H P - 1 における M I P - 1 ケモカインによって誘発される走化性応答を測定する。標準濃度の M I P - 1 ケモカインに対する走化性応答を抑制する能力で化合物を評価する。

【 0 1 3 9 】

方法

T H P - 1 細胞の培養

細胞を冷凍したアリコートから 3 7 °C で素早く解凍し、抗生素質を含まない Glutamax と 1 0 % 熱不活性化ウシ胎児血清を加えた 5 ml の R P M I - 1 6 4 0 培地(R P M I + 1 0 % H I F C S)を含む 2 5 cm のフラスコ中に再度懸濁する。3 日後、培地を捨て、新しい培地に取り換える。

【 0 1 4 0 】

T H P - 1 細胞を、慣例の方法で、1 0 % 热不活性化ウシ胎児血清と glutamax を加えた 抗生素質を含まない R P M I - 1 6 4 0 培地 中で培養する。細胞の最適な成長には、細胞を 3 日毎に継代すること、および継代培養の最小密度が 4 × 1 0⁵ 個 / ml であることを要する。

【 0 1 4 1 】

走化性アッセイ

細胞をフラスコから取り、R P M I + 1 0 % H I F C S + glutamax 中で遠心分離することによって洗浄する。次に、細胞を、2 × 1 0⁷ 個 / ml で、calcein-AM (1 ml としたとき最終濃度 5 × 1 0⁻⁶ M となるストック溶液 5 μl)を加えた新しい培地(R P M I + 1 0 % H I F C S + glutamax)中で再度懸濁する。穏やかに混合した後、細胞を、CO₂ インキュベーター中、3 7 °C で 3 0 分間インキュベートする。次に細胞を培地で 5 0 ml に希釈し、4 0 0 × G で遠心分離することによって、2 回洗浄する。次に、ラベルされた細胞を、1 × 1 0⁺⁷ 個 / ml の細胞濃度で再度懸濁し、等容積の M I P - 1 アンタゴニスト(1 0⁻¹⁰ M から 1 0⁻⁶ M の最終濃度)で、加湿 CO₂ インキュベーター中、3 7 °C で 3 0 分間インキュベートする。

【 0 1 4 2 】

走化性を、8 μm のフィルターを用いた Neuroprobe 96-well chemotaxis plates (cat no. 101-8)を用いて行う。様々な濃度のアンタゴニストもしくはビークルを加えた 3 0 μl の化学誘引物質を、プレートの下のウェル 3 個に加える。次にフィルターを注意深く上に置き、そしてアンタゴニストもしくはビークルに対応する濃度で前もってインキュベートした 2 5 μl の細胞を、フィルター表面に加える。次に、プレートを加湿 CO₂ インキュベーター中、3 7 °C で 2 時間インキュベートする。表面上に残った細胞を吸着させることによって除き、そしてプレート全体を 2 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離する。次にフィルターを除き、下のウェルに移動した細胞を、calcein-AM を伴う細胞の蛍光によっ

20

30

40

50

て定量する。次に細胞の移動を、ブランクの値を引いた後、蛍光単位で表す。値は、その蛍光強度を既知の数のラベルされた細胞の蛍光強度と比較することによって、%移動度に標準化する。アンタゴニストの効果を、移動した細胞の数をピークルと比較した場合の%阻害として計算する。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/10, C07D221/20, C07D209/54 A61K31/438, A61K31/403, A61K31/407, A61P11/06, A61P11/08, A61P19/02, A61P29/00 IPC7: C07D 491/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9825605 A1 (MERCK & CO., INC.), 18 June 1998 (18.06.1998), see particularly examples 30-42 --	1-21
A	WO 0014086 A1 (LEUKOSITE INC.), 16 March 2000 (16.03.2000), see particularly examples 68-77 --	1-21
A	Eur J Med Chem, Vol. 31, 1996, MD Pujol et al: "Novel tricyclic spiropiperidines. Synthesis and adrenergic activity of spiro(1,3-benzodioxolopiperidines) and spiro(1,3-benzodioxanepiperidines)", page 889 - page 894 --	1-21

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--	--

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 31 March 2005	Date of mailing of the international search report 06-04-2005
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Eva Johansson/MP Telephone No. +46 8 782 25 00
--	---

International application No. PCT/SE 2004/001938

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0164213 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 7 Sept 2001 (07.09.2001) --	1-21
A	WO 9831364 A1 (MERCK & CO., INC.), 23 July 1998 (23.07.1998) --	1-21
A	EP 0004951 A1 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT), 31 October 1979 (31.10.1979) --	1-21
A	WO 02102387 A1 (H. LUNDBECK A/S), 27 December 2002 (27.12.2002) --	1-21
P,A	WO 2004005295 A1 (ASTRAZENECA AB), 15 January 2004 (15.01.2004) -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. SE 2004/001938

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos. 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20 and 21 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic . . . / . . .
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
SE 2004/001938

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/03/2005

International application No.
PCT/SE 2004/001938

WO	9825605	A1	18/06/1998	AU	737107 B	09/08/2001
				AU	4954297 A	29/05/1998
				AU	5803398 A	03/07/1998
				CA	2271146 A	14/05/1998
				EP	0937244 A	25/08/1999
				GB	9703005 D	00/00/0000
				NZ	335885 A	26/01/2001
				US	6387232 B	14/05/2002
				US	5962462 A	05/10/1999
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	0014086	A1	16/03/2000	AU	2464999 A	27/03/2000
				CA	2342882 A	16/03/2000
				EP	1109804 A	27/06/2001
				JP	2002524458 T	06/08/2002
				US	6288083 B	11/09/2001
				US	6288084 B	11/09/2001
				US	6503926 B	07/01/2003
				US	20020161005 A	31/10/2002
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	0164213	A1	07/09/2001	AU	4339401 A	12/09/2001
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	9831364	A1	23/07/1998	AU	6133098 A	07/08/1998
				CA	2278309 A	23/07/1998
				EP	1003743 A	31/05/2000
				GB	9707490 D	00/00/0000
				JP	2001508798 T	03/07/2001
				US	6124319 A	26/09/2000
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
EP	0004951	A1	31/10/1979	CA	1132988 A	05/10/1982
				CA	1132989 A	05/10/1982
				DE	2961804 D	00/00/0000
				ES	479368 A	16/07/1979
				JP	54145660 A	14/11/1979
				US	4166120 A	28/08/1979
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	02102387	A1	27/12/2002	NONE		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2004005295	A1	15/01/2004	AU	2002353713 A	00/00/0000
				CA	2462819 A	30/05/2003
				EP	1451356 A	01/09/2004
				SE	0202133 D	00/00/0000
				US	20050003361 A	06/01/2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 37/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スヴェトラーナ・イヴァノワ

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C050 AA04 AA07 BB07 CC16 DD10 EE01 FF01 GG02 HH04
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33
 ZA34 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07
 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZC35 ZC42 ZC55