

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4478013号  
(P4478013)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F 1

**C07D 207/16** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/4035** (2006.01)  
**A61K 31/438** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)

**C07D 207/16** C S P  
**A61K 31/40**  
**A61K 31/4035**  
**A61K 31/438**  
**A61K 31/445**

請求項の数 10 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-507476 (P2004-507476)  
 (86) (22) 出願日 平成15年5月26日 (2003.5.26)  
 (65) 公表番号 特表2005-535599 (P2005-535599A)  
 (43) 公表日 平成17年11月24日 (2005.11.24)  
 (86) 國際出願番号 PCT/FR2003/001579  
 (87) 國際公開番号 WO2003/099819  
 (87) 國際公開日 平成15年12月4日 (2003.12.4)  
 審査請求日 平成18年5月23日 (2006.5.23)  
 (31) 優先権主張番号 02/06560  
 (32) 優先日 平成14年5月29日 (2002.5.29)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 399050909  
 サノフィー・アベンティス  
 フランス 75013 パリ、アヴニュ・ドウ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 ボヴィ、フィリップ、エル  
 フランス、エフ-78750 マレーユ  
 マレリー、リュ・ドウ 4 セプタンブル  
 、13  
 (72) 発明者 セッチ、ロベルト  
 イタリア、アイ-26900 ロディ、ビ  
 アツツア・ピー、ゴベッティ、1ディー

最終頁に続く

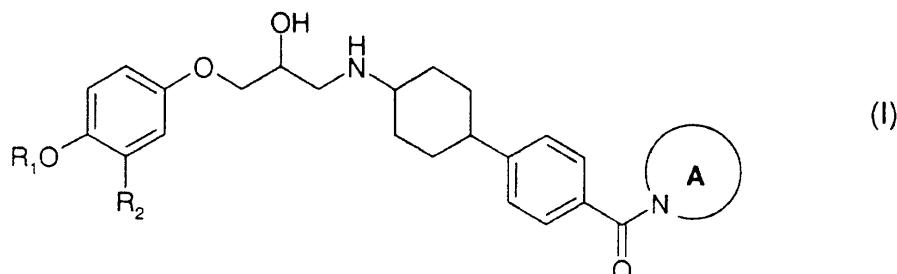
(54) 【発明の名称】オキソフェニルシクロヘキシリルプロパノールアミン誘導体、それらの製造法、およびそれらの治療的適用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I) :

## 【化 1】



10

[式中、R<sub>1</sub>は水素原子または(C1-C4)アルキル基、-CO(C1-C4)アルキル基、(C1-C4)アルキルフェニル基または-CO-フェニル基(該フェニルは、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基から、それぞれ互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)を表す; R<sub>2</sub>は以下の基:

・水素原子、

・ハロゲン原子、

・-S(O)<sub>z</sub>R<sub>3</sub>基、

20

- ・ $\text{-NHSO}_2\text{R}_3$ 基、
- ・ $\text{-NHSO}_2-$ フェニル基、または
- ・ $\text{-NHSO}_2-(\text{C1-C4})$ アルキルフェニル基

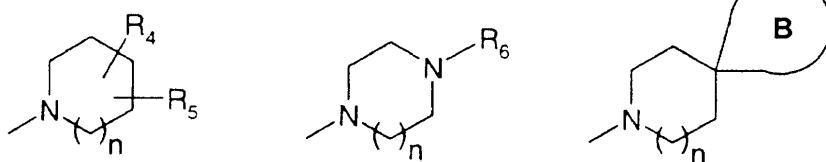
(ここで、zは0、1または2であり、 $\text{R}_3$ は(C1-C4)アルキル基を表し、フェニルはハロゲン原子、(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基からそれぞれ互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)

のうちの一つから選択され；そして

Aは、式：

**【化2】**

10



(式中、

- ・nは0、1または2であり、
- ・ $\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、それらが結合する環の異なる炭素原子かまたは同一の炭素原子のどちらかに結合しており、次の基：水素原子、(C1-C4)アルキル、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、ピペリジル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}-$ フェニル、 $-\text{COOR}_3$ （ここで、 $\text{R}_3$ は上で定義されたとおりである）、 $-\text{CH}(\text{フェニル})(\text{OH})$ および $-\text{C}(\text{フェニル})_2(\text{OH})$ 基からそれぞれ互いに独立して選択され、 $\text{R}_4$ または $\text{R}_5$ のうちの少なくとも一方は水素原子でない、

20

- ・あるいは $\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、それらが結合する環の隣接する炭素原子に結合しており、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、1~3の(C1-C4)アルキルまたは(C1-C4)アルコキシ基で任意に置換されていてよい6員芳香環を形成し、

- ・ $\text{R}_6$ は水素原子または(C1-C4)アルキル、フェニルもしくはベンジル基を表し、そして
- ・Bは、飽和または不飽和の、1または2の窒素原子を任意に含んでいてよい、5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基は、それ自体がフェニル基と縮合していてよく、またはフェニルおよびカルボニル基から選択される1~3の基で置換されていてよい）

30

の基のうちの一つから選択される]

に相当し、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある化合物。

**【請求項2】**

$\text{R}_1$ が水素原子を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1に記載の式(I)の化合物。

**【請求項3】**

$\text{R}_2$ が $-\text{SO}_2\text{R}_3$ または $-\text{NHSO}_2\text{R}_3$ 基（ここで、 $\text{R}_3$ は請求項1で定義されたとおりである）を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

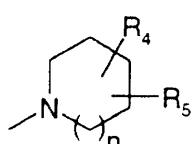
40

**【請求項4】**

Aが以下の基

- ・式

**【化3】**



50

(式中、nは0または1であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それらが結合している環の異なる炭素原子または同一の炭素原子のどちらかに結合しており、以下の基：

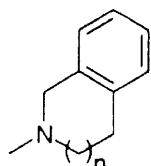
水素原子、(C1-C4)アルキル、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、ピペリジル、-CONH<sub>2</sub>、-COフェニル、-COOR<sub>3</sub>（ここで、R<sub>3</sub>は請求項1で定義されたとおりである）、-CH(フェニル)(OH)および-C(フェニル)<sub>2</sub>(OH)基からそれぞれ互いに独立して選択され、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>のうちの少なくとも一方は水素原子ではない

の基、

・式

【化4】

10



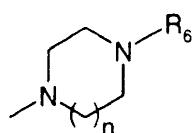
(式中、nは0または1であり、芳香環は、(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基からそれぞれ互いに独立して選択される1～3の基で任意に置換されていてもよい)

の基、

・式

【化5】

20



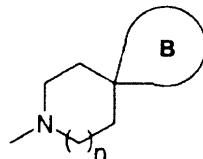
(式中、nは0または1であり、R<sub>6</sub>は水素原子またはベンジル基を表す)

の基、および

・式

【化6】

30



(式中、nは0または1であり、Bは任意に1または2の窒素原子を含んでいてもよい、飽和または不飽和の、5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基はそれ自体がフェニル基と縮合していてもよく、あるいはフェニルおよびカルボニル基から選択される1～3の基で置換されていてもよい)

の基；

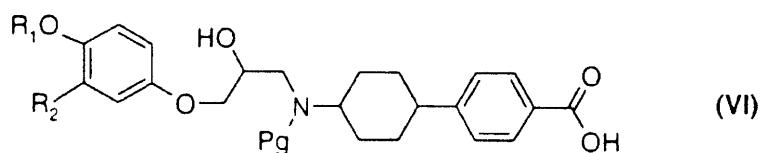
のうちの一つから選択されることを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1～3のいずれか一つに記載の式(I)の化合物。

40

【請求項5】

式(VI)：

【化7】



50

(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は請求項1～3のいずれか一つで定義されたとおりであり、Pgは保護基を表す)

の化合物を、式：

【化8】



(式中、Aは請求項1または4で定義されたとおりである)

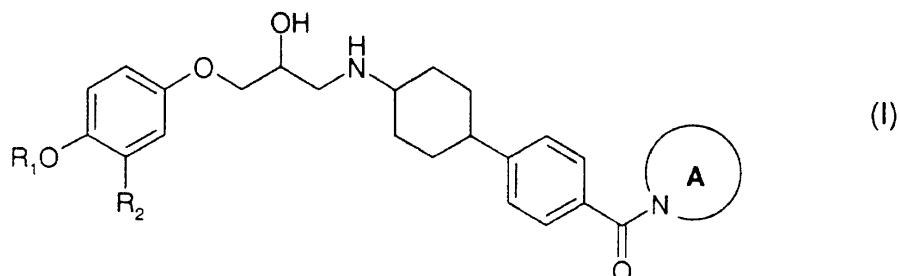
のアミンと、縮合剤および塩基の存在下に反応させ、そしてこのようにして得られる物質から保護基Pgを除去することを特徴とする、請求項1～4のいずれか一つによる式(I)の化合物の製造方法。

10

【請求項6】

式(I)：

【化9】



20

[式中、R<sub>1</sub>は水素原子を表し；

R<sub>2</sub>は-NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基

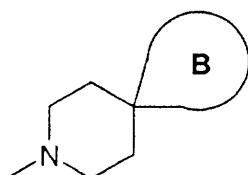
(ここで、R<sub>3</sub>は(C1-C4)アルキル基を表す)

を表し；そして

Aは、式：

【化10】

30



(式中、Bは飽和の5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基はそれ自体がフェニル基と縮合している)

の基を表す]

の化合物、またはこの化合物の医薬的に許容される酸との付加塩、あるいは式(I)の化合物の水和物もしくは溶媒和物を含むことを特徴とする医薬。

40

【請求項7】

請求項6に記載の式(I)の化合物、またはこの化合物の医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、および少なくとも一つの医薬的に許容される賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項8】

ベータ-3受容体が関係する疾患の治療剤である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

腸運動のモジュレーターとして、脂肪分解剤、抗肥満薬、抗糖尿病薬、抗線内障薬および瘢痕形成剤として、子宮収縮抑制剤として、早期陣痛の予防または遅延のための子宮收

50

縮抑制薬としての、過敏性腸症候群（IBS）または炎症性腸疾患（IBD）を含む胃腸疾患の治療剤、向精神薬または抗鬱剤としての、月経困難症の治療剤および／または予防剤、ならびに尿失禁の治療剤としての、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～4のいずれか一つに記載の化合物が、

- ・トランス N-[5-((2S)-3-[(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-2-ヒドロキシフェニル]メタノスルホンアミド；
- ・トランス N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[(4-{4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)アミノ]プロピル]オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド；
- ・トランス 4-{{(2S)-2-ヒドロキシ-3-({4-[(4-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)アミノ]プロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール；
- ・トランス 4-{{(2S)-3-({4-[(4-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルカルボニル)フェニル]シクロヘキシル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール；
- ・トランス 4-{{(2S)-3-({4-[(4-(1,3-ジヒドロ-1'H-スピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル]シクロヘキシル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール；または
- ・トランス 4-{{(2S)-3-({4-[(4-(3,4-ジヒドロ-1'H-スピロ[ナフタレン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル]シクロヘキシル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール；

である化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

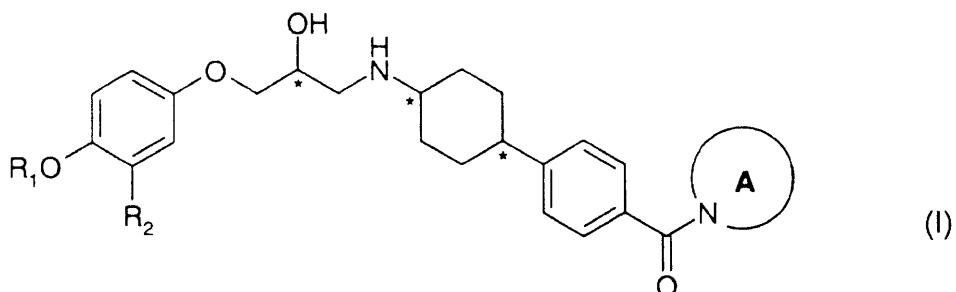
本発明は、オキソフェニルシクロヘキシルプロパノールアミン誘導体、それらの製造法、およびそれらの治療的適用に関する。

【発明の開示】

【0002】

本発明は、式(I)：

【化1】



[式中、R<sub>1</sub>は水素原子または(C1-C4)アルキル基、-CO(C1-C4)アルキル基、(C1-C4)アルキルフェニル基または-CO-フェニル基(該フェニルは、ハロゲン原子、(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基からそれぞれ互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)を表し；

R<sub>2</sub>は以下の基：

10

20

20

30

40

50

- ・水素原子、
- ・ハロゲン原子、
- ・ $-S(O)_zR_3$ 基、
- ・ $-NHSO_2R_3$ 基、
- ・ $-NHSO_2$ -フェニル基、または
- ・ $-NHSO_2-(C1-C4)$ アルキルフェニル基

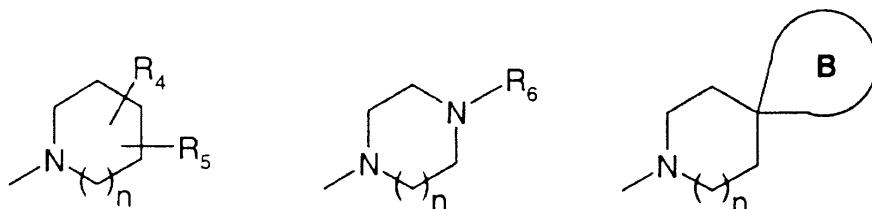
(ここで、 $z$ は0、1または2であり、 $R_3$ は(C1-C4)アルキル基を表し、フェニルはハロゲン原子、(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基からそれぞれ互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい

のうちの一つから選択され；そして

10

Aは、式：

【化2】



(式中、

20

- ・ $n$ は0、1または2であり、
- ・ $R_4$ および $R_5$ は、それらが結合している環の異なる炭素原子かまたは同一の炭素原子のどちらかに結合しており、次の基：水素原子、(C1-C4)アルキル、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、ピペリジル、 $-CONH_2$ 、 $-CO-$ フェニル、 $-COOR_3$ （ここで、 $R_3$ は上で定義されたとおりである）、 $-CH(\text{フェニル})(OH)$ および $-C(\text{フェニル})_2(OH)$ 基からそれぞれ互いに独立して選択され、 $R_4$ または $R_5$ のうちの少なくとも一方は水素原子でない、
- ・あるいは $R_4$ および $R_5$ は、それらが結合している環の隣接する炭素原子に結合しており、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、1~3の(C1-C4)アルキルまたは(C1-C4)アルコキシ基で任意に置換されていてもよい6員芳香環を形成し、

- ・ $R_6$ は水素原子または(C1-C4)アルキル、フェニルもしくはベンジル基を表し、そして
- ・Bは、飽和または不飽和の、1または2の窒素原子を任意に含んでいてもよい、5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基は、それ自体がフェニル基と縮合していてもよく、またはフェニルおよびカルボニル基から選択される1~3の基で置換されていてもよい）

の基のうちの一つから選択される】

に相当する化合物に関する。

【0003】

式(I)の化合物は、1以上の不斉炭素原子を含み得る。さらに、これらの化合物のシクロヘキシリル基は幾何学的不斉を有する。上記の式(I)中の「\*」印は、異なる幾何学的立体配置を引き起こし得る炭素を示す。

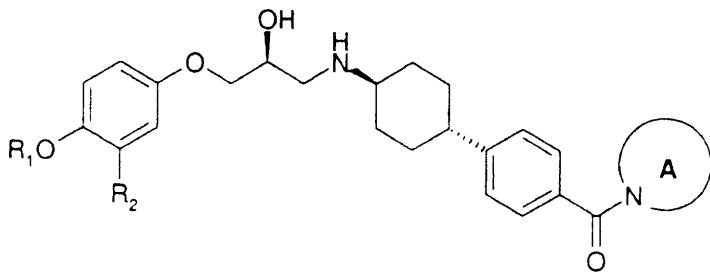
40

それゆえに、式(I)の化合物は、エナンシオマーまたはジアステレオマーの形態で存在し得る。これらのエナンシオマー、ジアステレオマーおよびこれらの混合物は、ラセミ混合物を含んで、本発明の一部を構成する。

【0004】

次の立体配置：

## 【化3】



を有する、本発明による式(I)の化合物は特に好ましい。

10

## 【0005】

式(I)の化合物は、塩基または酸付加塩の形態で存在し得る。そのような付加塩は本発明の一部を構成する。

これらの塩は、医薬的に許容される酸で有利に製造されるが、例えば式(I)の化合物の精製または単離に有用であるその他の酸の塩も、本発明の一部を構成する。

式(I)の化合物は、水和物または溶媒和物の形態、すなわち1分子以上の水または溶媒との会合もしくは結合の形態でも存在し得る。そのような水和物および溶媒和物も本発明の一部を構成する。

## 【0006】

本発明に関連して、

20

- ハロゲン原子：フッ素、塩素、臭素またはヨウ素；
- (C1-C4)アルキル基：1~4の炭素原子を含む、直鎖状または分枝鎖状の、飽和脂肪族基（そのような基が3より少ない炭素原子を含むときは直鎖状だけであり、そのような基が3または4の炭素原子を含むときは直鎖状または分枝鎖状であり得ると当然に理解される）。一例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチル基などが挙げられる。
- (C1-C4)アルコキシ基：-O-(C1-C4)アルキル基（ここで、(C1-C4)アルキル基は上で定義されたとおりである）；そして
- (C1-C4)アルキルフェニル基：式-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-フェニル（ここで、xは1~4である）の基を意味すると理解される。

30

## 【0007】

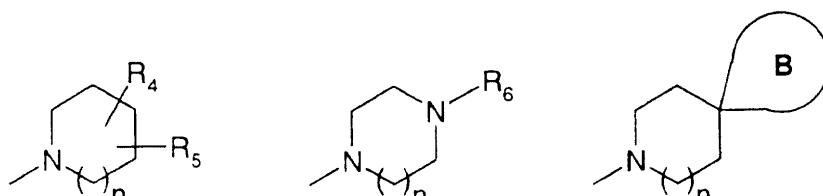
本発明の対象である式(I)の化合物のうち、好ましい化合物は：

R<sub>1</sub>が水素原子を表し；

そして / または R<sub>2</sub>が-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>もしくは-NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基（ここで、R<sub>3</sub>は上で定義されたとおりである）（R<sub>3</sub>はメチル基またはブチル基を有利に表す）を表し；

そして / または Aは式：

## 【化4】



(式中、nは0または1であり、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびBは上で定義されたとおりである)の基のうちの一つから選択される

化合物である。

## 【0008】

本発明の対象である式(I)の化合物のうち、その他の好ましい化合物は：

R<sub>1</sub>が水素原子を表し；

R<sub>2</sub>が-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>または-NHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基（ここで、R<sub>3</sub>は上で定義されたとおりである）（R<sub>3</sub>はメチル

40

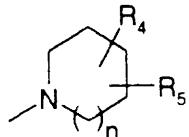
50

基を有利に表す)を表し; そして

Aは次の基:

・式

【化5】



(式中、nは0または1であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それらが結合している環の異なる炭素原子かまたは同一の炭素原子のどちらかに結合しており、次の基:

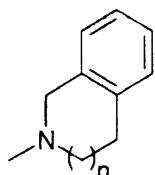
10

水素原子、(C1-C4)アルキル、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、ピペリジル、C  
ONH<sub>2</sub>、COフェニル、-COOR<sub>3</sub> (ここで、R<sub>3</sub>は上で定義されたとおりである)、CH(フェニル)  
(OH)および-C(フェニル)<sub>2</sub>(OH)基からそれぞれ互いに独立して選択され、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>のうちの少なくとも一方は水素原子でない)

の基、

・式

【化6】



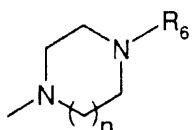
20

(式中、nは0または1であり、芳香環は(C1-C4)アルキルおよび(C1-C4)アルコキシ基から  
それぞれ互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)

の基、

・式

【化7】

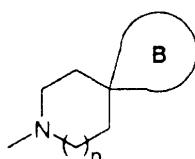


30

(式中、nは0または1であり、R<sub>6</sub>は水素原子またはベンジル基を表す)  
の基、および

・式

【化8】



40

(式中、nは0または1であり、Bは任意に1または2の窒素原子を含んでいてもよい、飽和または不飽和の、5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基はそれ自体がフェニル基と縮合していてもよく、あるいはフェニルおよびカルボニル基から選択される1~3の基で置換されていてもよい)の基;

のうちの一つから選択される

化合物である。

【0009】

以下に続く内容において、保護基Pgという表現は、一方では合成の間ヒドロキシまたはアミンのような反応性の官能基を保護し得る基を意味すると理解され、そしてもう一方で

50

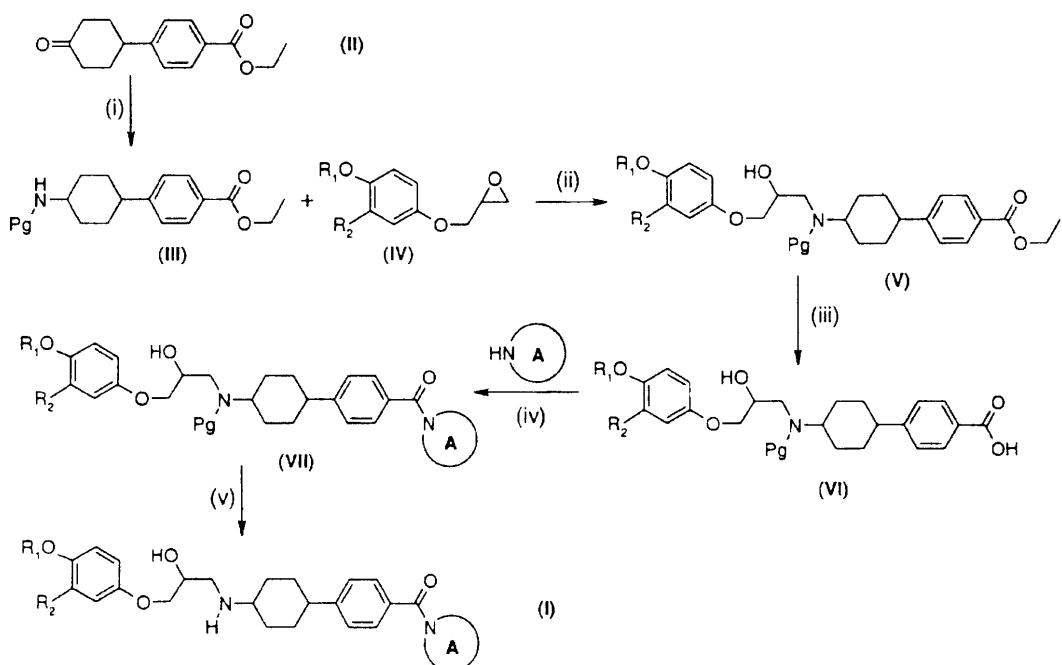
は合成の終わりに原型の反応性官能基を再生し得る基を意味すると理解される。保護基、ならびに保護および脱保護の方法の例は、「Protective groups in Organic Synthesis」、Greenら。第二版 (John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク) に挙げられている。

#### 【0010】

本発明に従って、一般式 (I) の化合物は、スキーム 1 に記載の方法によって製造され得る。

#### スキーム 1 :

##### 【化9】



#### 【0011】

スキーム 1 によれば、式 (II) の化合物のケトン官能基は、工程 (i) において、当業者に周知の方法（例えば還元的アミノ化）によってアミン基に変換される。アミン (III) は、任意に置換されてもよいベンジル基（例えばパラ - メトキシベンジル基）またはメトキシエトキシメチル（MEM）基のような保護基Pgで部分的に保護されている。アミン官能基の反応性を部分的に保護するだけの保護基、つまり、その求核特性に悪影響を及ぼさない保護基をここで用いるのが好ましい。しかしながら、R<sub>2</sub>がSOR<sub>3</sub>基（ここで、R<sub>3</sub>は(C1-C4)アルキル基である）を表す場合、一級アミン（スキーム 1 中、Pg=H）を有する化合物 (III) を出発原料として用いるのが好ましいであろう。

#### 【0012】

工程 (ii) において、工程 (i) の終わりに得られる式 (III) の化合物を、式 (IV)（ここで、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は上で定義されたとおりである）のエポキサイドと反応させる。式 (IV) の化合物は、文献（例えば、WO 02/44139の下に公開された特許出願）で知られているか、またはそこに記載の方法に類似の方法によって製造され得る。R<sub>2</sub>がこの工程 (ii) またはその後の工程の間に反応し得る場合、それは当業者に周知の保護手段によって予め保護される。

#### 【0013】

工程 (ii) の間に、一級アミンが化合物 (III) で部分的に保護されている場合、化合物 (III) はエポキサイド (IV) の2分子とではなく、1分子とのみ反応でき、このようにして反応性の副生成物の形成が避けられる。

#### 【0014】

工程 (ii) は式 (V) のアミノアルコールをもたらす。この工程は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはtert-ブタノールのような低級アルコールのような有機溶媒中、またはジメチルスルホキシド中、鎖状または環状エーテル中、ジメチルホ

ルムアミドもしくはジメチルアセトアミドのようなアミド中、あるいはこれらの溶媒の混合物中で、好ましくは反応試剤の少なくとも等モル量を用いて行われる。反応温度は、室温と選択された溶媒の還流温度の間が有利である。

**【0015】**

$R_1$ が水素原子を表すとき、反応の収率を向上させるために、ヒドロキシ官能基を保護基で保護するのが好ましい。この趣旨で、メトキシエトキシメチル(MEM)、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、任意に置換されていてもよいベンジルまたはベンゾイルのような、フェノール類用の通常の保護基を用いることができる。

**【0016】**

$R_2$ が $SOR_3$ 基(ここで、 $R_3$ は(C1-C4)アルキル基である)を表す場合、化合物(V)の窒素は、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)(スキーム1中、化合物(V)、(VI)および(VII)について:Pg = BOC)のようなアミノ保護基で、当業者に公知の方法によってさらに保護される。

**【0017】**

工程(iii)において、工程(ii)の終わりに得られる化合物(V)のエチルエステルは、塩基、例えば溶媒、またはエタノール/水混液のような混合溶媒中の水酸化ナトリウムで処理することによって、酸(VI)に加水分解される。

**【0018】**

式(VII)のアミドは、工程(iv)において、酸(VI)を式:

**【化10】**

10

20



(式中、Aは上に記載の式(I)に関連して定義されたとおりである)のアミンと、カップリング剤、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-N,N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)の存在下、およびトリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下に、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはクロロホルムのような溶媒中で反応させることによって得られる。当業者に公知の技術によって、化合物(VI)の酸官能基を、酸クロライドまたは炭酸無水物の形態に活性化することもできる。

30

**【0019】**

式(I)の化合物は、工程(v)において、当業者に公知の技術によって保護基を除去した後に最終的に得られる。特に、保護基がベンジル基であるとき、脱保護は、エタノールのような溶媒中、パラジウム炭素の存在下に、水素を用いて行われる。スキーム1において、出発原料(II)として、エチルエステル以外のエステル、例えばメチルもしくはプロピルエステル、またはその他の低級アルキルエステルも使用できることは、当然に理解される。

**【0020】**

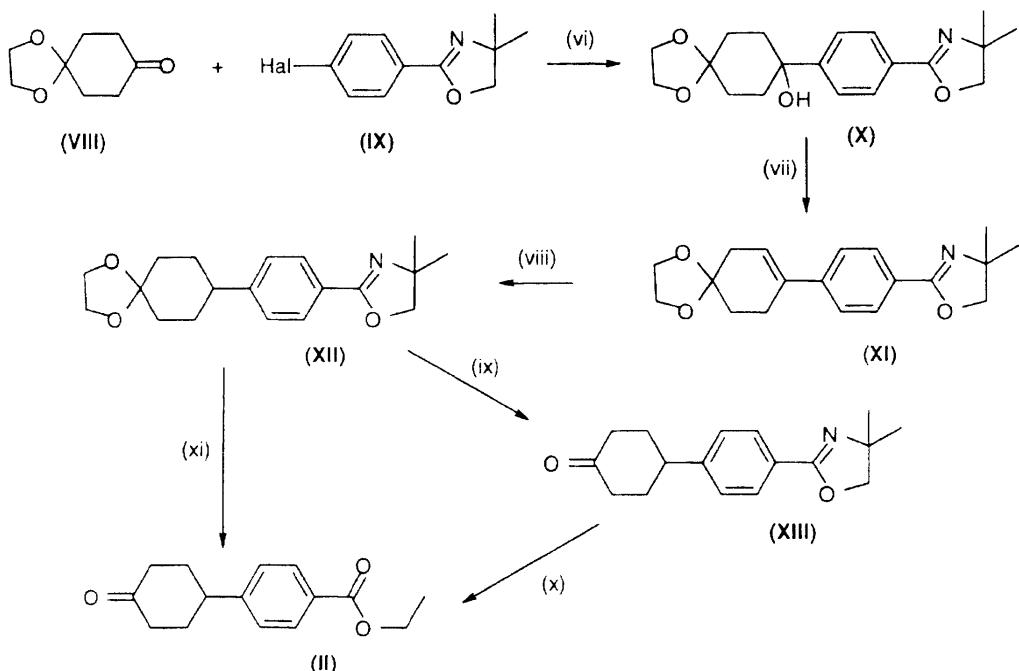
40

上記のスキーム1で表された方法を実施するのに有用である、式(II)の化合物の製造は、スキーム2で表された方法によって実施することができる。ここでは、化合物(II)としてエチルエステルの製造について例示する。

**【0021】**

スキーム2:

## 【化11】



10

## 【0022】

20

スキーム2によれば、工程(vi)において、式(VIII)の化合物を、例えばMEYERSら(*J. Org. Chem.* 1974, 39, 2787)により記載された方法によって、式(IX)(ここで、Halはハロゲン原子、好ましくは臭素を表す)の化合物と縮合させる。このようにして得られる式(X)の中間体アルコールを、工程(vii)において、GONZALES-CAMENOら(*Tetrahedron*, 1994, 50, 10971)により記載された方法によって、ピリジン中、例えばSOCl<sub>2</sub>の酸、または例えばOrg. Prep. Proced. Int. 1995, 27, 122に記載されているようにPOCl<sub>3</sub>の酸を用いて、不飽和の化合物(XI)に変換する。

## 【0023】

30

次いで、不飽和の化合物(XI)を、工程(viii)において、エタノールのような溶媒中、通常の方法、例えばパラジウム炭素の存在下に水素を用いて、化合物(XII)に還元する。

## 【0024】

化合物(XII)のアセタール基の加水分解は、工程(ix)において、SZANTAYら(*Tetrahedron*, 1996, 52(33), 11053)によって記載された反応に類似の方法、すなわちアセトン中、塩酸を用いて行われ、化合物(XIII)をもたらす。その後、化合物(XIII)は、工程(x)において、SEEBACHら(*Synthesis Communications*, 1982, 138)またはNELSONら(*J. Org. Chem.*, 1994, 59(9), 2577)によって記載された方法によって、化合物(II)に加水分解される。

## 【0025】

40

代わりに、化合物(XII)を、DEGRAWら(*J. Med. Chem.*, 1992, 35(2), 320)またはTAYLORら(*Heterocycles*, 1996, 43(2), 323)によって記載された方法に従って、エタノール中で還流下に加熱するか、または硫酸を加えることによって、化合物(II)に直接変換することもできる。

## 【0026】

スキーム2で表されたのと同じ方法は、エチルエステル以外のエステルの形態にある化合物(II)の製造のために、エチル基とは異なるアルキル基を有するアルコールを用いて、化合物(XII)を加水分解することによって行われ得ることは当然に理解される。

## 【0027】

50

スキーム1および2において、出発化合物および反応試剤は、それらの製造法が明記されていないとき、市販されているか、または文献に記載されているか、あるいはそこに記

載の方法または当業者に公知の方法によって製造され得る。

**【0028】**

以下の実施例は、本発明によるいくつかの化合物の製造法を記載する。これらの実施例は、限定するものでなく、本発明を説明するだけのものである。例示された化合物についての番号は、本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物性を示す以下の表に示された番号を意味する。

**【0029】**

製造例1：トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸  
( $R_1 = Pg$  = ベンジルおよび $R_2 = -NH-SO_2-CH_3$ である式(VI)の中間体物質) 10

**【0030】**

1.1：エチル トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエート

トリメチルオルトホルメート(192ml)中の、ベンジルアミン(8.51 ml, 77.95 mmol)およびエチル4-(シクロヘキサン)-ベンゾエート(16 g, 64.96 mmol)の溶液を、50°で18時間加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させ、エタノール(267 ml)を加え、その後水素化ホウ素ナトリウム(2.457 g)を加える。反応混合物を2時間攪拌し続ける。溶媒を減圧下に蒸発させ、ジクロロメタンおよび水を加える。水相をジクロロメタンで3回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液：エチルアセテート/エタノール90/10)により精製した後、油状の形態でエチルトランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエートを得る(14.69g, 67%)。[M+H<sup>+</sup>] = 282.2 20

**【0031】**

1.2：エチル トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエート

4-ベンジルオキシ-3-(N-tert-ブтокシカルボニル-N-メチルスルホニルアミノ)-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン(818mg, 1.82 mmol)および塩基の形態にあるエチルトランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエート(450 mg, 1.82 mmol)の混合物を、還流下に無水エタノール(15ml)中で16時間加熱する。この混合物を冷却し、塩酸で飽和されたエタノール溶液(3ml)を混合物に加え、媒体を50°で6時間加熱する。溶媒を蒸発させ、媒体を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(50ml)とエチルアセテート(50ml)の混液中に採取する。有機相をNaCl飽和水溶液で洗浄する。有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。メチレンクロライド/メタノール/NH<sub>4</sub>OH(95/5/0.5)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製する。標題の化合物を白色固体の形態で得る。[M+H<sup>+</sup>] = 687 30

**【0032】**

1.3：トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸

エタノール(114 ml)中の、エチル4-[4-[ベンジル((2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシリ]ベンゾエート(4.48 g, 5.71 mmol)および1N水酸化ナトリウム水溶液(38 ml)の混合物を50°で一夜加熱する。溶媒を蒸発させ、媒体を水中に採取し、1N塩酸溶液をゆっくり加えてpH=1にする。媒体を濾過し、真空下に乾燥する。このようにして標題の化合物(4.05g, 94%)を白色固体の形態で得る(融点 = 160°)。 40

**【0033】**

製造例2：トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸

( $R_1 = Pg$  = ベンジルおよび $R_2 = -SO_2-CH_3$ である式(IV)の中間体物質)

**【0034】**

2.1：エチル トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエート 50

特許出願WO 99/65895に記載の、エチル 4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエートおよび4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニル-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼンを用いて、上記の製造例1.2に記載の処理を行い、エタノール中の塩酸溶液を加えないで、この生成物を得る。[M+H<sup>+</sup>] = 672

## 【0035】

2.2：トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸

エチル4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]ベンゾエートを用いて、上記の製造例1.3と同様に処理する。このようにして標題の化合物(8.13 g, 93%)を白色固体の形態で得る(融点=128~130)。

10

## 【0036】

実施例1：トランス-N-[5-((2S)-3-[(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド(化合物No.4)

## 【0037】

1.1：N-[5-((2S)-3-[ベンジル(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

ジクロロメタン(26 ml)とアセトニトリル(5 ml)の混液中の、トランス-4-{4-(ベンジル{(2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ}安息香酸(2 g, 2.88 mmol)(製造例1)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g, 5.76 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.1 g, 5.76 mmol)、トリエチルアミン(1.2 ml)および4-ベンジルピペリジン(1.01 ml, 5.76 mmol)の溶液を、24時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液：ジクロロメタン/メタノール 90/10)により精製して、N-[5-((2S)-3-[ベンジル(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(1.355 g, 57%)を、白色固体の形態で得る。[M+H<sup>+</sup>] = 816.6

20

## 【0038】

1.2：トランス-N-[5-((2S)-3-{(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ)-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド

エタノール(130 ml)中の、N-[5-((2S)-3-[ベンジル(4-{4-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}オキシ-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(1.35 g, 1.65 mmol)およびパラジウム炭素(0.77 g)(10% Pd, 水中50%)の懸濁液を、攪拌しながら水素雰囲気下に2時間置く。次いで触媒をろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル(溶離液：グラジエント、ジクロロメタン/メタノール/水性アンモニア、99/1/0.1 ~ 85/15/1.5)により精製して、標題の化合物(0.53 g)を白色固体の形態で得る。

30

収率=50%；融点=100~110；[M+H<sup>+</sup>]=636.6; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O, 300 MHz): 1.1-2.05 (m, 14H), 2.02-2.18 (m, 3H), 2.45-2.7 (m, 5H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.7-3.95 (m, 3H), 4-4.1 (m, 1H), 4.6-4.8 (bm, 1H), 6.55 (dd, 1H), 7.0-7.3 (m, 9H)

40

## 【0039】

実施例2：

トランス-N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[(4-{4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]プロピル}オキシ)フェニル]メタ

50

## ンスルホンアミド(化合物No.3)

工程1.1の4-メチルピペリジンを用い、実施例1と同様に処理して、標題の化合物(42mg)を白色固体の形態で得る。

収率=16%; 融点=90~100; [M+H<sup>+</sup>]=560.4; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-D6, 300 MHz): 0.8-2.05(m, 14H), 0.88(d, 3H), 2.3-3(m, 5H), 3.1-3.5(m, 3H), 2.90(s, 3H), 3.7-3.95(m, 3H), 6.55(dd, 1H), 6.7-6.82(m, 3H), 7.18-7.32(m, 4H)

## 【0040】

実施例3:トランス-4-[{(2S)-2-ヒドロキシ-3-({4-[4-({4-ヒドロキシ(フェニル)メチル}ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]プロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール(化合物No.9)

トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸(製造例2)および工程1.1のフェニル(ピペリジン-4-イル)メタノンを用い、実施例1と同様に処理して、標題の化合物(20mg)を白色固体の形態で得る。

収率=7.5%; 融点=120; [M+H<sup>+</sup>]=637; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-D6 + D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1.1-1.35(m, 5H), 1.45(dd, 2H), 1.65-1.85(m, 4H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.45-2.56(m, 2H), 2.6-2.7(m, 1H), 2.75-2.8(m, 1H), 2.82-2.95(m, 1H), 3.19(s, 3H), 3.45-3.6(m, 1H), 3.8-3.9(m, 3H), 4.28(d, 1H), 4.3-4.45(m, 1H), 6.88(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.12-7.2(m, 10H)

## 【0041】

実施例4:トランス-4-{[(2S)-3-({4-[4-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルカルボニル)フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール(化合物No.11)

トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸(製造例2)および工程1.1のイソインドリンを用い、実施例1と同様に処理して、標題の化合物(34mg)を白色固体の形態で得る。

収率=14%; 融点=110; [M+H<sup>+</sup>]=565; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-D6 + D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1.23(d, 2H), 1.47(dd, 2H), 1.82(bd, 2H), 2(bs, 2H), 2.49-2.58(m, 1H), 2.6-2.7(m, 1H), 2.75-2.8(m, 1H), 3.19(s, 3H), 3.8-3.95(m, 3H), 4.76(s, 2H), 4.83(s, 2H), 6.9(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.2-7.4(m, 6H), 7.5(d, 2H)

## 【0042】

実施例5:トランス-4-{[(2S)-3-({4-[4-(1,3-ジヒドロ-1'H-スピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール(化合物No.13)

トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸(製造例2)および工程1.1の1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]を用い、実施例1と同様に処理して、標題の化合物(79mg)を白色固体の形態で得る。

収率=28%; 融点=125; [M+H<sup>+</sup>]=633; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-D6 + D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1.17-1.3(m, 2H), 1.35-1.65(m, 4H), 1.68-1.85(m, 4H), 1.9-2.12(m, 4H), 2.48-2.6(m, 1H), 2.64-2.7(m, 1H), 2.76-2.8(m, 1H), 2.81-2.9(m, 2H), 2.91-3.03(m, 1H), 3.2(s, 3H), 3.19-3.29(m, 1H), 3.5-3.65(m, 1H), 3.85-3.91(m, 2H), 4.35-4.5(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.1-7.22(m, 6H), 7.25-7.38(m, 4H)

## 【0043】

実施例6:トランス-4-{[(2S)-3-({4-[4-(2,3-ジヒドロ-1'H-スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル}シクロヘキシリ)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール(化合物No.15)

トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリ]安息香酸(製造例2)および工程

10

20

30

40

50

1 . 1 の 1'H-スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]を用い、実施例 1 と同様に処理して、標題の化合物(68 mg)を白色固体の形態で得る。

収率 = 24%; 融点 = 125 ; [M+H<sup>+</sup>] = 633; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D6 + D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1.17-1.3 (m, 2H), 1.35-1.65 (m, 4H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.9-2.12 (m, 4H), 2.48-2.6 (m, 1H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.76-2.8 (m, 1H), 2.81-2.9 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.37-4.5 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.1-7.22 (m, 6H), 7.25-7.38 (m, 4H)

#### 【 0 0 4 4 】

実施例 7 : トランス-4-{[(2S)-3-({4-[4-(3,4-ジヒドロ-1'H-スピロ[ナフタレン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル]シクロヘキシリル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-2-(メチルスルホニル)フェノール (化合物 No. 17) 10

トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシリル]安息香酸 (製造例 2) および工程 1 . 1 の 3,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ナフタレン-1,4'-ピペリジン]を用い、実施例 1 と同様に処理して、標題の化合物 (93mg) を白色固体の形態で得る。

収率 = 35%; 融点 = 125 ; [M+H<sup>+</sup>] = 647; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D6 + D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 0.8-2.1 (m, 18H), 2.35-3 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.32 (bs, 1H), 3.62-3.95 (m, 5H), 4.25-4.5 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.9-7.52 (m, 10H)

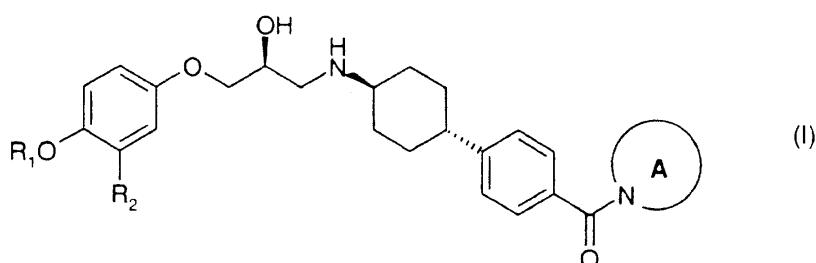
#### 【 0 0 4 5 】

以下の表は、本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物性を示す。この表において :

- 「塩」の欄における、「-」は遊離塩基の形態にある化合物を表し、
- Me, Et, PhおよびBnは、メチル、エチル、フェニルおよびベンジル基をそれぞれ表す。

#### 【 0 0 4 6 】

#### 【 化 1 2 】



#### 【 0 0 4 7 】

10

20

30

【表1】

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	塩	融点 (°C)
1	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		八°モトト	110-160
2	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		八°モトト	110-150
3	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	90-100
4	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	100-110
5	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	108-110
6	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	85
7	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	110
8	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	140
9	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	120

【0048】

【表 1 - 1】

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	塩	融点 (°C)
10	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	100
11	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	110
12	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	75
13	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	125
14	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	140
15	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	125
16	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	125
17	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	125
18	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	135
19	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	140
20	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	97
21	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	100

【0049】

10

20

30

40

【表1-2】

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	塩	融点 (°C)
22	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	110
23	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	126
24	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	112
25	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-	135

## 【0050】

本発明による化合物を、ベータ-3受容体に対するアゴニスト作用効果を決定するのを可能にする薬理試験の対象とした。

## 【0051】

ベータ-3受容体（試験化合物によって誘発されるcAMPの生成により示される）に対するアゴニスト作用を、SKNC細胞（ヒト神経芽細胞腫細胞）のメンブラン製剤を用いて、選択的ベータ-1およびベータ-2アンタゴニスト（CGP20712およびICI118551、共に濃度10<sup>-6</sup>M）の存在下に試験した。本発明による化合物の活性（pKa）は、6.0以上（総体的に6.0と7.6の間）である。それらの効果は、60%以上であり、総体的に60~90%の範囲である。

## 【0052】

本発明による化合物の、ベータ-1およびベータ-2受容体に対する作用を、モルモットの心房および気管でそれぞれ試験した。アゴニストおよびアンタゴニスト作用を測定した。このようにして、本発明による化合物は、ベータ-3受容体に対して選択的であることが分かった。実際に、それらは、ベータ-1またはベータ-2受容体に対するよりも、ベータ-3受容体に対して、少なくとも50倍、より活性である。

## 【0053】

それゆえ本発明による化合物は、特にベータ-3受容体が関係する疾患の治療を意図した医薬を製造するために用いられ得る。より詳しくは、本発明による化合物は、アゴニストベータ-3作用を有する医薬として用いられ得る。

## 【0054】

このように、もう一つの観点によれば、本発明の対象は、式(I)の化合物またはこれらの医薬的に許容される酸との付加塩、または式(I)の化合物の水和物もしくは溶媒和物を含む医薬である。

## 【0055】

ベータ-3受容体が関与する疾患の例は、文献に数多く記載されている。それゆえ、式(I)の化合物およびそれらの医薬的に許容される塩、またはこれらの化合物の水和物もしくは溶媒和物は、腸運動のモジュレーターとして、脂肪分解剤、抗肥満薬、抗糖尿病薬、抗緑内障薬および瘢痕形成剤として、子宮収縮抑制剤として、早期陣痛の予防または遅延のための子宮収縮抑制薬として、炎症性腸疾患のような胃腸疾患、例えば過敏性腸症候群（IBS）または炎症性腸疾患（IBD）の治療のために、また月経困難症の治療およ

10

20

30

40

50

び／または予防のために指示され得る。加えて、式(Ⅰ)の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩、またはこれらの化合物の水和物もしくは溶媒和物は、例えば向精神薬または抗鬱剤として、中枢神経系のある種の疾患、ならびに尿失禁のようなある種の尿路障害の治療において用いられ得る。

【0056】

もう一つの観点によれば、本発明は、本発明による化合物、またはその医薬的に許容される塩の一つ、またはこの化合物の水和物もしくは溶媒和物の有効量を患者に投与することを含む、上記の症状の治療方法にも関する。

【0057】

本発明は、少なくとも一つの本発明による化合物を有効成分として含む医薬組成物にも関する。これらの医薬組成物は、本発明による化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の有効量、および少なくとも一つの医薬的に許容される賦形剤を含む。10

【0058】

賦形剤は、医薬投与形態および所望の投与形態に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

【0059】

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、局部、気管内、鼻腔内、経皮または直腸投与用の、本発明の医薬組成物において、上記の式(Ⅰ)の有効成分、またはその任意の塩、溶媒和物または水和物は、通常の医薬賦形剤との混合物として、単位投与形態で、上記の障害または疾患の予防または治療のために、動物およびヒトに投与され得る。20

【0060】

好適な単位投与形態は、錠剤、軟質または硬質ゼラチンカプセル剤、粉末、顆粒および経口溶液または懸濁液のような経口形態、舌下、口腔内、気管内、眼内または鼻腔内投与、または吸入による投与形態、局所、経皮、皮下、筋肉内または静脈内投与の形態、直腸投与の形態およびインプラントを含む。局所適用には、本発明による化合物はクリーム、ゲル、軟膏またはローションで使用され得る。

【0061】

投与される有効成分の用量は、治療を受ける哺乳動物の体重1kgあたり0.01～20mgであり、好ましくは0.1～10mg/kgである。ヒトにおいて、用量は治療を受ける対象の年齢、処置の種類(予防または治療)および症状の重篤さによって、0.5mg～1500mg/日、例えば2.5～500mgで変動し得る。式(Ⅰ)の化合物は、通常、0.1～500mg、好ましくは0.5～100mgの有効成分の単位投与形態で、1日に1～5回投与される。30

【0062】

より多い、またはより少ない用量が適する特別な場合があり得る；そのような用量は、本発明の範囲外ではない。慣行によって、各患者にとって適当な用量は、投与形態、患者の体重および応答に従って、医師により決定される。

## フロントページの続き

(51)Int.CI.	F I
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/04 (2006.01)	A 6 1 P 15/04
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12
C 0 7 D 211/16 (2006.01)	C 0 7 D 211/16
C 0 7 D 211/22 (2006.01)	C 0 7 D 211/22
C 0 7 D 211/52 (2006.01)	C 0 7 D 211/52
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58
C 0 7 D 211/62 (2006.01)	C 0 7 D 211/62
C 0 7 D 211/64 (2006.01)	C 0 7 D 211/64
C 0 7 D 217/02 (2006.01)	C 0 7 D 217/02
C 0 7 D 221/20 (2006.01)	C 0 7 D 221/20
C 0 7 D 295/18 (2006.01)	C 0 7 D 295/18 A
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10 1 0 3
C 0 7 D 209/44 (2006.01)	C 0 7 D 209/44

(72)発明者 クロシ , チジアノ

イタリア、アイ - 2 0 1 5 5 ミラノ、ヴィア クッチャリ、2 5

(72)発明者 ヴェニエ , オリヴィエ

フランス、エフ - 9 4 1 6 0 サン マンデ、リュ ド ラミラル クールベ、6

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第01/044227 (WO , A1 )

国際公開第99/065895 (WO , A1 )

国際公開第01/043744 (WO , A1 )

国際公開第01/094307 (WO , A1 )

国際公開第01/007026 (WO , A1 )

(58)調査した分野(Int.CI. , DB名)

C07D 207/16

A61K 31/40

A61K 31/4035

A61K 31/438  
A61K 31/445  
A61K 31/451  
A61K 31/4545  
A61K 31/472  
A61K 31/495  
A61P 1/00  
A61P 1/04  
A61P 3/04  
A61P 3/10  
A61P 7/12  
A61P 13/02  
A61P 15/00  
A61P 15/04  
A61P 15/06  
A61P 17/02  
A61P 25/18  
A61P 25/24  
A61P 27/06  
A61P 43/00  
C07D 209/44  
C07D 211/16  
C07D 211/22  
C07D 211/52  
C07D 211/58  
C07D 211/62  
C07D 211/64  
C07D 217/02  
C07D 221/20  
C07D 295/18  
C07D 471/10  
CA/REGISTRY(STN)