

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2005-535599(P2005-535599A)

【公表日】平成17年11月24日(2005.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2005-046

【出願番号】特願2004-507476(P2004-507476)

【国際特許分類】

C 07 D 207/16	(2006.01)
A 61 K 31/40	(2006.01)
A 61 K 31/4035	(2006.01)
A 61 K 31/438	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
A 61 K 31/451	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
A 61 K 31/472	(2006.01)
A 61 K 31/495	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 13/02	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 15/04	(2006.01)
A 61 P 15/06	(2006.01)
A 61 P 17/02	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 27/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 211/16	(2006.01)
C 07 D 211/22	(2006.01)
C 07 D 211/52	(2006.01)
C 07 D 211/58	(2006.01)
C 07 D 211/62	(2006.01)
C 07 D 211/64	(2006.01)
C 07 D 217/02	(2006.01)
C 07 D 221/20	(2006.01)
C 07 D 295/18	(2006.01)
C 07 D 471/10	(2006.01)

【F I】

C 07 D 207/16	C S P
A 61 K 31/40	
A 61 K 31/4035	
A 61 K 31/438	
A 61 K 31/445	
A 61 K 31/451	
A 61 K 31/4545	
A 61 K 31/472	

A 6 1 K 31/495  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 13/02  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 15/04  
 A 6 1 P 15/06  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 D 211/16  
 C 0 7 D 211/22  
 C 0 7 D 211/52  
 C 0 7 D 211/58  
 C 0 7 D 211/62  
 C 0 7 D 211/64  
 C 0 7 D 217/02  
 C 0 7 D 221/20  
 C 0 7 D 295/18 A  
 C 0 7 D 471/10 1 0 3  
 C 0 7 M 7:00

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年5月23日(2006.5.23)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

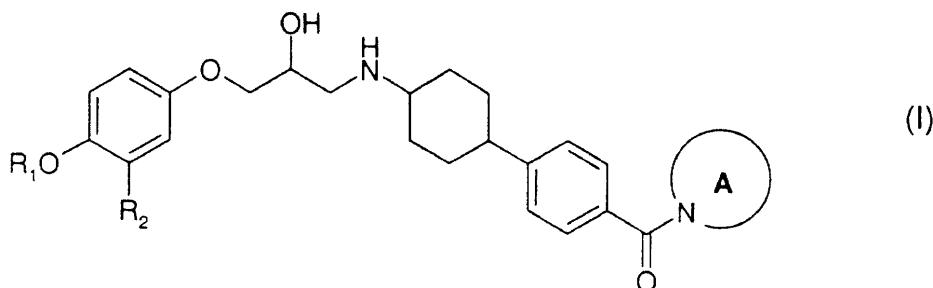
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

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)を表す；

R<sub>2</sub>は以下の基：

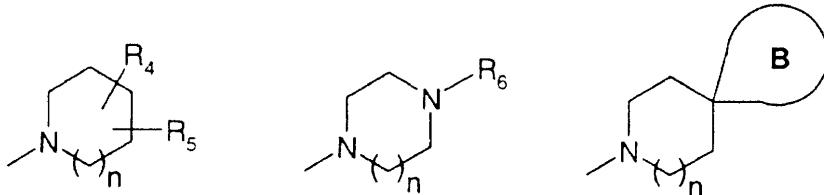
- ・水素原子、
- ・ハロゲン原子、
- ・ $-S(O)_z R_3$  基、
- ・ $-NHSO_2 R_3$  基、
- ・ $-NHSO_2$ -フェニル基、または
- ・ $-NHSO_2-(C1-C4)$ アルキルフェニル基

(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

Aは、式：

【化2】



(式中、

- ・ $n$ 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、 $-CONH_2$ 、 $-CO-$ 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くよく、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】

$R_1$ 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】

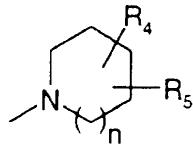
$R_2$ が $-SO_2 R_3$ または $-NHSO_2 R_3$ 基（ここで、 $R_3$ は請求項1で定義されたとおりである）を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

Aが以下の基

- ・式

## 【化3】



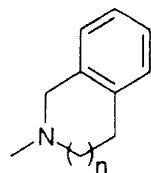
(式中、nは0または1であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それらが結合している環の異なる炭素原子または同一の炭素原子のどちらかに結合しており、以下の基：

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)基からそれなり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

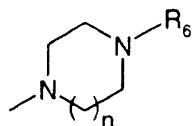
## 【化4】



(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なり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

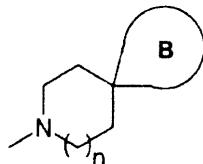
## 【化5】



(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】



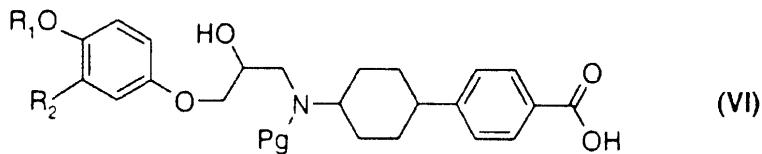
(式中、nは0または1であり、Bは任意に1または2の窒素原子を含んでいてもよい、飽和または不飽和の、5または6員のシクロアルキル基を表し、該シクロアルキル基はそれ自体がフェニル基と縮合していくてもよく、あるいはフェニルおよびカルボニル基から選択される1~3の基で置換されていてもよい)の基；

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。

## 【請求項5】

式(VI)：

## 【化7】



(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。

## 【請求項6】

請求項1～4のいずれか一つによる式(I)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。

## 【請求項7】

請求項1～4のいずれか一つによる式(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収縮抑制薬としての、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]メタヌスルホンアミド；
- ・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-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]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'-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；

・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；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；

である化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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(68mg)を白色固体の形態で得る。

収率=24%；融点=125； $[M+H^+]$ =633； $^1H$ NMR(DMSO-D6+D<sub>2</sub>O, 500MHz): 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)