

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4960870号  
(P4960870)

(45) 発行日 平成24年6月27日 (2012. 6. 27)

(24) 登録日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 1 1

C O 7 D 335/02 (2006. 01)

C O 7 D 335/02 C S P

A 6 1 K 31/4743 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4743

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 33 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-529364 (P2007-529364)  
 (86) (22) 出願日 平成17年9月5日 (2005. 9. 5)  
 (65) 公表番号 特表2008-512367 (P2008-512367A)  
 (43) 公表日 平成20年4月24日 (2008. 4. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/054365  
 (87) 国際公開番号 W02006/027345  
 (87) 国際公開日 平成18年3月16日 (2006. 3. 16)  
 審査請求日 平成20年9月2日 (2008. 9. 2)  
 (31) 優先権主張番号 04104319.1  
 (32) 優先日 平成16年9月8日 (2004. 9. 8)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507229021  
 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 N y c o m e d G m b H  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク  
 ーグルデンーシュトラッセ 2  
 B y k - G u l d e n - S t r . 2 ,  
 D - 7 8 4 6 7 K o n s t a n z , G  
 e r m a n y  
 (74) 代理人 100061815  
 弁理士 矢野 敏雄  
 (74) 代理人 100099483  
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

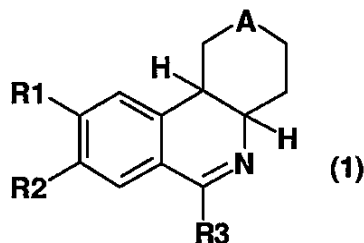
(54) 【発明の名称】 新規の3-チア-10-アザーフェナントレン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1

【化1】



[ 式中、

A は、S、S ( O ) 又は S ( O )<sub>2</sub> であり、R 1 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキ  
ルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ  
であり、R 2 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキ  
ルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ  
であるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシ基であり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、トリフルオロメチル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、  
R 5 は、 $CO - R 6$  又は  $CO - R 7$  であり、その際、  
R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ  
R 7 は、 $N(R 7 1)R 7 2$  であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である ] で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくはそれらの塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 2】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S 又は  $S(O)$  であり、  
R 1 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、  
R 2 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、 $CO - R 6$  又は  $CO - R 7$  であり、その際、  
R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ  
R 7 は、 $N(R 7 1)R 7 2$  であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

20

30

【請求項 3】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S 又は  $S(O)$  であり、  
R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、 $CO - R 6$  又は  $CO - R 7$  であり、その際、  
R 6 は、ヒドロキシル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、かつ  
R 7 は、 $N(R 7 1)R 7 2$  であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素又は  $C_1 \sim C_4$  - アルキルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項 4】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S 又は  $S(O)$  であり、  
R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、

50

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、C O - R 6 又は C O - R 7 であり、その際、  
R 6 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコキシであり、かつ  
R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S 又は S ( O ) であり、  
R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、C O - R 7 であり、その際、  
R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、イソプロピルである、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S ( O )<sub>2</sub> であり、  
R 1 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであり、  
R 2 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであるか、又は  
R 1 及び R 2 は、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシ基であり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、トリフルオロメチル又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであり、  
R 5 は、C O - R 6 又は C O - R 7 であり、その際、  
R 6 は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ又は C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシであり、かつ  
R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキル又は C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメチルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 1 で示され、その式中、  
A は、S ( O )<sub>2</sub> であり、  
R 1 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコキシであり、  
R 2 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、C O - R 6 又は C O - R 7 であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ

R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 1 で示され、その式中、

A は、 $S(O)_2$  であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、CO - R 6 又は CO - R 7 であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、かつ

R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水素又は  $C_1 \sim C_4$  - アルキルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

式 1 で示され、その式中、

A は、 $S(O)_2$  であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、CO - R 6 又は CO - R 7 であり、その際、

R 6 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、かつ

R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、 $C_1 \sim C_4$  - アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

式 1 で示され、その式中、

A は、 $S(O)_2$  であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、CO - R 7 であり、その際、

R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、イソプロピルである、請求項 1 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

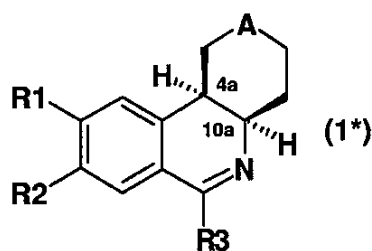
【請求項 11】

式 1 で示され、その式中、4 a 位及び 10 a 位の水素原子が互いにシス位にある、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

式 1 で示され、その式中、4 a 位及び 10 a 位に関して、式 (1\*) :

【化 2】

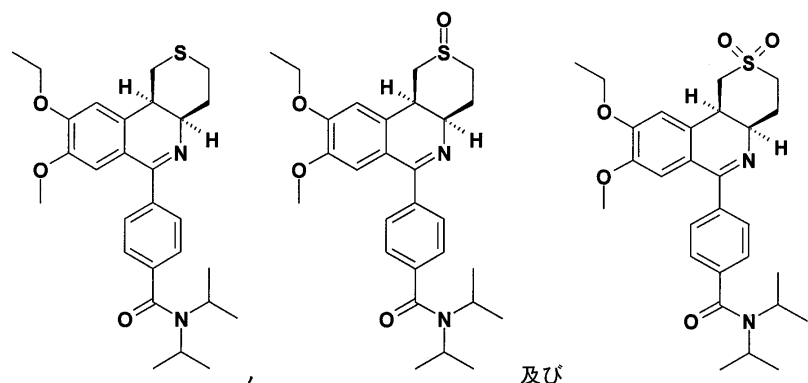


で示される立体配置を有する、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 13】

【化 3】



20

から選択される、請求項 1 に記載の式 1 の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

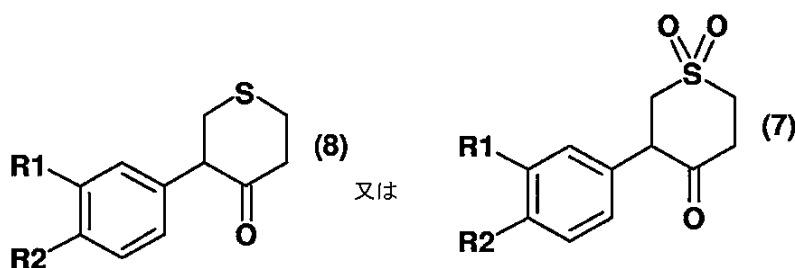
【請求項 14】

式 4 で示され、その式中、A が S 又は S(O)<sub>2</sub> を表し、かつ R1 及び R2 が請求項 1 から 10 までのいずれかに示される意味を有する化合物の製造方法において、

(a) 式 7 のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体又は式 8 のテトラヒドロ - チオピラノン誘導体

30

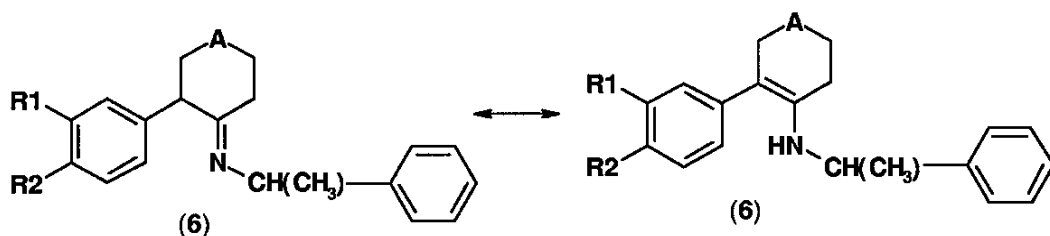
【化 4】



40

を、光学的に純粋な 1 - フェニルエチルアミンで変換して、式 6 で示され、その式中、A が S 又は S(O)<sub>2</sub> を表し、かつ R1 及び R2 が請求項 1 から 10 までのいずれかに示される意味を有するイミン / エナミンを得ること、

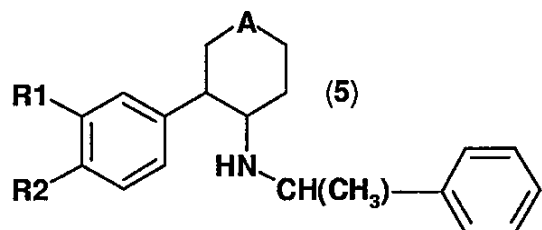
【化 5】



(b) 式 6 の得られたイミン / エナミンを水素化して、式 5

【化 6】

10



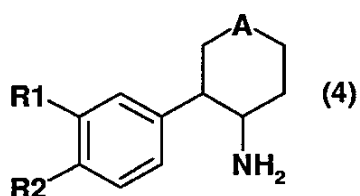
で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が請求項 1 から 10 までのいずれかに示される意味を有する第二級アミンを得ること、

20

(c) 1 - フェニルエチル基を水素化により分離すること、

(d) 場合により、式 4

【化 7】



30

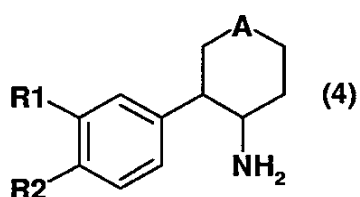
で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が請求項 1 から 10 までのいずれかに示される意味を有する、製造方法で得られた化合物を変換して、それらの塩を得ること、又は製造方法で得られた式 4 の化合物の塩を変換して、遊離の化合物を得ること

を特徴とする方法。

【請求項 15】

式 4

【化 8】

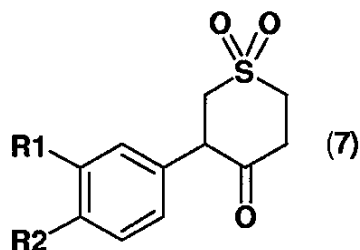


40

で示され、その式中、A が S ( O )<sub>2</sub> を表す化合物の製造方法において、

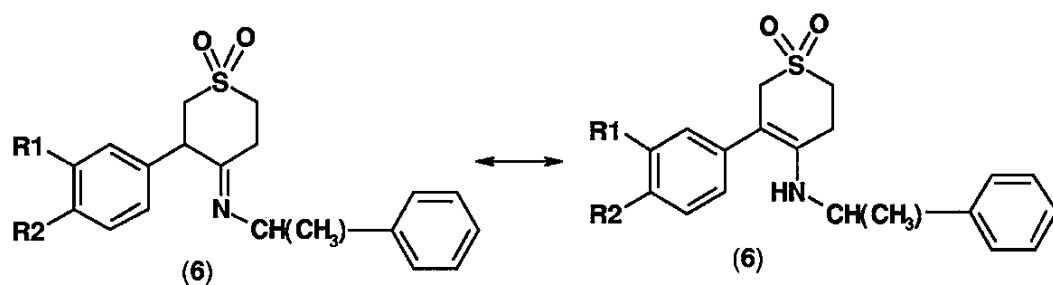
(a) 式 7

【化 9】



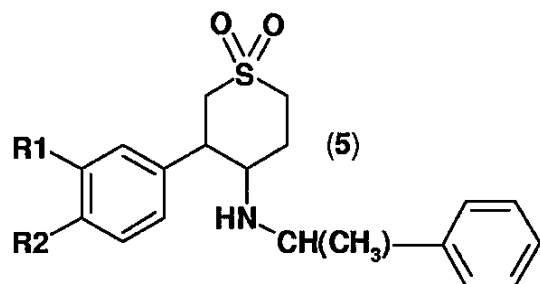
で示されるジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体を、光学的に純粋な 1 - フェニ  
ルエチルアミンで変換して、式 6 のイミン / エナミンを得ること、

【化 10】



( b ) 得られた式 6 のイミン / エナミンを水素化して、式 5

【化 11】



で示される第二級アミンを得ること、

( c ) 1 - フェニルエチル基を水素化により分離すること、

( d ) 場合により、工程 ( a ) ないし ( c ) で得られた式 4 の化合物を変換して、それら  
の塩を得ること、又は工程 ( a ) ないし ( c ) で得られた式 4 の化合物の塩を変換して、  
次いで遊離の化合物を得ること

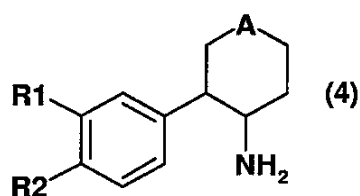
( 式 4、5、6 及び 7 の化合物において、R 1 及び R 2 は、請求項 6 から 9 までのいずれ  
かに示される意味を有する )

を特徴とする方法。

【請求項 16】

式 4

【化 12】



10

20

30

40

50

[ 式中、

A は、S 又は  $S(O)_2$  であり、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシ基である ] で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 17】

式 4 で示され、その式中、

A は、S 又は  $S(O)_2$  であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

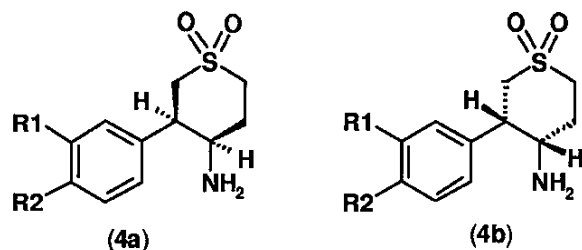
R 2 は、メトキシ又はエトキシである、請求項 16 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

式 4 a 又は 4 b

【化 13】

20



[ 式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、かつ

30

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシ基である ] で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

式 4 a 又は式 4 b で示され、その式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、R 2 がメトキシ又はエトキシである、請求項 18 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

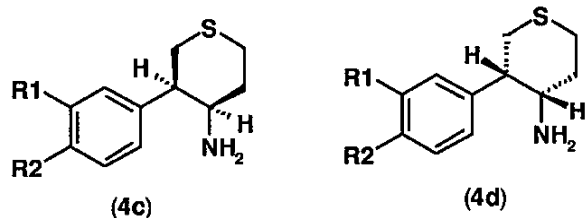
40

【請求項 20】

式 4 c 又は 4 d



## 【化 1 4】



〔式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、かつ

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ -アルキレンジオキシ基である〕で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2 1】

式 4 c 又は式 4 d で示され、その式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、R 2 がメトキシ又はエトキシである、請求項 2 0 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2 2】

式 4 c で示され、その式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、R 2 がメトキシ又はエトキシである、請求項 2 0 記載の化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

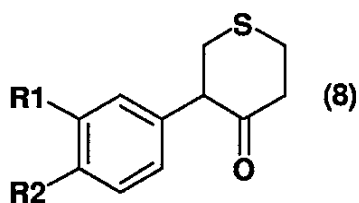
## 【請求項 2 3】

(3 R, 4 R) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミン塩酸塩である、式 4 c で示される請求項 2 0 記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

式 8

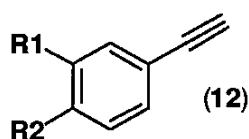
## 【化 1 5】



の化合物の製造方法において、

( a ) 式 1 2

## 【化 1 6】



で示される化合物を、濃臭化水素酸と厳密に無水条件下で反応させ、

( b ) 式 1 1

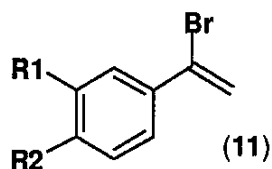
10

20

30

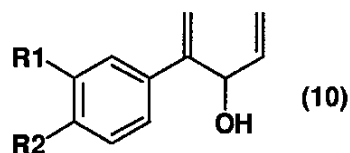
40

【化 17】



で示される得られた 1 - ブロモ - 1 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) エタン誘導体を、  
 プロモ - リチウム交換反応に供し、そして次いでアクロレインを用いて変換して、式 10

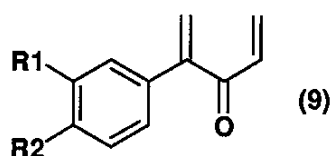
【化 18】



で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体を得て、

( c ) 式 10 の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体を酸化させて、式 9

【化 19】



で示される相応の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を得て、

( d ) 式 9 の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を、 $\text{Na}_2\text{S}$  又は  $\text{NaHS}$  による二重マイケル付加を介して変換して、式 8 で示される 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体を得る

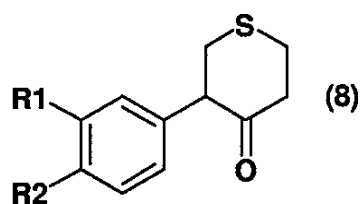
[ 式 8、9、10、11 及び 12 の化合物において、R1 及び R2 は、請求項 6 から 9 までのいずれかに示される意味を有する ]

ことを特徴とする方法。

【請求項 25】

式 8

【化 20】



[ 式中、

R1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  - アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  - シクロアルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  - アルコキシであり、かつ

R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであるか、又は

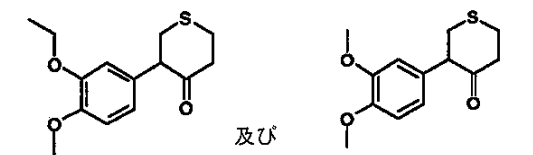
R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシ基である ] で示される化合物。

【請求項 2 6】

式 8 で示され、その式中、R<sub>1</sub> がメトキシ又はエトキシであり、R<sub>2</sub> がメトキシ又はエトキシである、請求項 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 7】

【化 2 1】



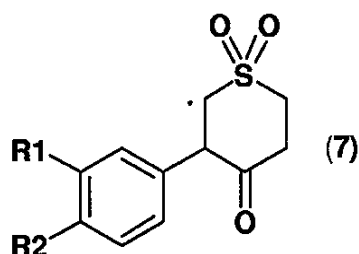
10

から選択される、式 8 で示される請求項 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 8】

式 7

【化 2 2】



20

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであり、かつ

30

R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであるか、又は

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシ基である ] で示される化合物。

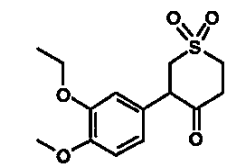
【請求項 2 9】

式 7 で示され、その式中、R<sub>1</sub> がメトキシ又はエトキシであり、R<sub>2</sub> がメトキシ又はエトキシである、請求項 2 8 記載の化合物。

40

【請求項 3 0】

【化 2 3】



である、式 7 で示される請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

疾病の治療及び / 又は予防において使用するための、請求項 1 から 1 0 まで又は 1 3 の

50

いずれか 1 項記載の式 1 の化合物又はそれらの製剤学的に認容性の水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

呼吸器疾患及び / 又は皮膚病の治療及び / 又は予防において使用するための、請求項 1 から 10 まで又は 13 のいずれか 1 項記載の式 1 の化合物の 1 種以上、もしくはそれらの製剤学的に認容性の水和物、溶媒和物又は塩を含有する医薬組成物。

【請求項 3 3】

呼吸器疾患及び / 又は皮膚病の治療及び / 又は予防において使用するための、医薬品助剤及び / 又は賦形剤 1 種以上を共に有する、請求項 3 2 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品組成物の製造のための医薬品工業で使用される新規の 3 - チア - 10 - アザ - フェナントレン誘導体に関する。また本発明は、中間体化合物である、新規の 3 - (3, 4 - ジアルコキシ - フェニル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン及び 3 - (3, 4 - ジアルコキシ - フェニル) - 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イルアミン誘導体であって 3 - チア - 10 - アザ - フェナントレン誘導体の製造に有用な化合物並びに前記の中間体化合物を製造するための方法に関する。

【0002】

公知の背景技術

20

国際出願 WO 98 / 21208 号 (= 米国特許第 6, 008, 215 号)、WO 98 / 40382 号 (= 米国特許第 6, 143, 759 号)、WO 99 / 57118 号 (= 米国特許第 6, 306, 869 号) 及び WO 00 / 12501 号は、6 - フェニルベンゾナフチリジン及びそれらの N - オキシドを PDE3 / 4 インヒビターとして記載している。国際特許出願 WO 02 / 05616 号では、6 - フェニルフェナントリジンが、PDE4 インヒビターとして記載されている。

【0003】

発明の開示

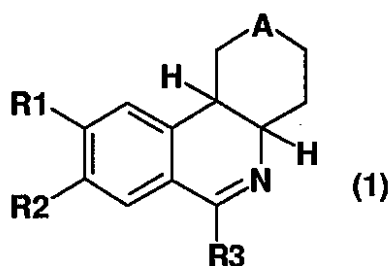
ここで、以下により詳細に説明し、先行技術の化合物とは特に S(O)<sub>2</sub> 基による N - R 基の置換の点で異なる式 1 の化合物が意外かつ特に有利な特性を有することが判明した。

30

【0004】

従って、本発明は、第一の態様においては、式 1

【化 1】



40

[ 式中、

A は、S、S(O) 又は S(O)<sub>2</sub> であり、

R1 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであり、

R2 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであるか、又は

50

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシ基であり、  
 R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
 R 4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、トリフルオロメ  
 チル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、  
 R 5 は、 $CO - R 6$  又は  $CO - R 7$  であり、その際、  
 R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim$   
 $C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ  
 R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水  
 素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチ  
 ルであるか、又は R 7 1 及び R 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含ん  
 で、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モ  
 ルホリニル基である ] で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくはそれらの  
 塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物又はそれらの N - オキシド又はそれらの塩、  
 水和物もしくは溶媒和物に関する。

#### 【 0 0 0 5 】

$C_1 \sim C_4$  - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基  
 を表す。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イ  
 ソプロピル及び、有利にはエチル基及びメチル基である。

#### 【 0 0 0 6 】

$C_1 \sim C_4$  - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を  
 有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ基、イソブトキシ基、s  
 - ブトキシ基、t - ブトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基及び、有利にはエトキ  
 シ基及びメトキシ基である。

#### 【 0 0 0 7 】

$C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペ  
 ンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘプチルオキシを表し、そのうちシクロ  
 プロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

#### 【 0 0 0 8 】

$C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキ  
 シ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシを表  
 し、そのうちシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチルメトキ  
 シが有利である。

#### 【 0 0 0 9 】

フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシとしては、例え  
 ば 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ペルフルオロエトキシ、1, 1, 2  
 , 2 - テトラフルオロエトキシ、1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、トリフルオロメト  
 キシ、特に 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ及び、有利にはジフルオロメトキシ基を挙  
 げることができる。この関連での"大部分が"とは、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ基中の水素原子  
 の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

#### 【 0 0 1 0 】

$C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシは、例えばメチレンジオキシ [ - O - CH<sub>2</sub> - O - ] 基  
 又はエチレンジオキシ [ - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - ] 基を表す。

#### 【 0 0 1 1 】

本発明の意味上の範囲内ではハロゲンは、フッ素、塩素又は臭素である。

#### 【 0 0 1 2 】

$C_1 \sim C_8$  - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 8 個の炭素原子を  
 有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、オクチルオキシ、ヘプチルオキシ  
 、ヘキシルオキシ、ペンチルオキシ、メチルブトキシ、エチルプロポキシ、ブトキシ、イ  
 ソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、プロポキシ又は、有利にはイソプロポキシ、  
 エトキシ又はメトキシ基である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

$C_1 \sim C_7$  - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ヘプチル、イソヘプチル ( 5 - メチルヘキシル )、ヘキシル、イソヘキシル ( 4 - メチルペンチル )、ネオヘキシル ( 3 , 3 - ジメチルブチル )、ペンチル、イソペンチル ( 3 - メチルブチル )、ネオペンチル ( 2 , 2 - ジメチルプロピル )、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル又はメチル基である。

## 【 0 0 1 4 】

$C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基を表す。

10

## 【 0 0 1 5 】

$C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルは、前記の  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル基の 1 つにより置換されているメチル基を表す。挙げられる例は、シクロアルキルメチル基、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル及びシクロペンチルメチルである。

## 【 0 0 1 6 】

置換基 R 4 及び R 5 は、フェニル基 R 3 に対して任意の位置で結合されていてよい。R 4 及び R 5 がパラ位及び / 又はメタ位で結合されている場合が好ましい。R 4 が水素を意味し、かつ R 5 がメタ位又はパラ位で結合されている場合が最も好ましい。

## 【 0 0 1 7 】

本発明による化合物の塩は、全ての酸付加塩及び全ての塩基との塩、特に全ての製剤学的に認容性の無機及び有機の酸付加塩及び全ての製剤学的に認容性の塩基との塩、殊に薬学で通常使用される全ての製剤学的に認容性の無機及び有機の酸付加塩及び全ての製剤学的に認容性の塩基との塩を含む。

20

## 【 0 0 1 8 】

酸付加塩は、これらに制限されないが、塩酸塩、臭化水素塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、D - グルコン酸塩、安息香酸塩、2 - ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) 安息香酸塩、酪酸塩、スルホサリチル酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、ステアリン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を含む。これらのうち、塩酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩及びフマル酸塩が好ましい。

30

## 【 0 0 1 9 】

塩基との塩の例は、これらの制限されないが、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩及びグアニジニウム塩を含む。

## 【 0 0 2 0 】

それらの塩は、水不溶性及び、特に水溶性の塩を含む。

## 【 0 0 2 1 】

本発明の一実施態様 ( 実施態様 A ) は、式 1 で示され、その式中、

A は、S 又は S ( O ) であり、

40

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、CO - R 6 又は CO - R 7 であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ

R 7 は、N ( R 7 1 ) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、水

50

素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又はR 7 1 及びR 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は4 - モルホリニル基である、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

#### 【0022】

強調されるべき実施態様Aの式1の化合物は、式中、  
 Aは、S又はS(O)であり、  
 R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 3 は、R 4 及びR 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
 R 4 は、水素であり、  
 R 5 は、CO - R 6 又はCO - R 7 であり、その際、  
 R 6 は、ヒドロキシル又は $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、かつ  
 R 7 は、N(R 7 1) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及びR 7 2 は、互いに無関係に、水素又は $C_1 \sim C_4$  - アルキルであるか、又はR 7 1 及びR 7 2 は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピペリジル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は4 - モルホリニル基である、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物である。

10

#### 【0023】

実施態様Aの式1の有利な化合物は、式中、  
 Aは、S又はS(O)であり、  
 R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 3 は、R 4 及びR 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
 R 4 は、水素であり、  
 R 5 は、CO - R 6 又はCO - R 7 であり、その際、  
 R 6 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、かつ  
 R 7 は、N(R 7 1) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及びR 7 2 は、互いに無関係に、 $C_1 \sim C_4$  - アルキルである、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物である。

20

30

#### 【0024】

実施態様Aの式1の特に有利な化合物は、式中、  
 Aは、S又はS(O)であり、  
 R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
 R 3 は、R 4 及びR 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
 R 4 は、水素であり、  
 R 5 は、CO - R 7 であり、その際、  
 R 7 は、N(R 7 1) R 7 2 であり、その際、R 7 1 及びR 7 2 は、イソプロピルである、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物である。

40

#### 【0025】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様B)は、式1で示され、その式中、  
 Aは、S(O)<sub>2</sub>であり、  
 R 1 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、  
 R 2 は、 $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$  - アルコキシ

50

であるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$  - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、トリフルオロメチル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、

R 5 は、 $CO - R_6$  又は  $CO - R_7$  であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ

R 7 は、 $N(R_{71})R_{72}$  であり、その際、 $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、互いに無関係に、水素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又は  $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジニル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物又はそれらの N - オキシド又はそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物を含む。

10

#### 【0026】

強調されるべき実施態様 B の式 1 の化合物は、その式中、

A は、 $S(O)_2$  であり、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、

20

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された  $C_1 \sim C_2$  - アルコキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、 $CO - R_6$  又は  $CO - R_7$  であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルコキシ又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメトキシであり、かつ

R 7 は、 $N(R_{71})R_{72}$  であり、その際、 $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、互いに無関係に、水素、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキル又は  $C_3 \sim C_7$  - シクロアルキルメチルであるか、又は  $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジニル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物又はそれらの N - オキシド又はそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物を含む。

30

#### 【0027】

特に強調されるべき実施態様 B の式 1 の化合物は、式中、

A は、 $S(O)_2$  であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、

40

R 4 は、水素であり、

R 5 は、 $CO - R_6$  又は  $CO - R_7$  であり、その際、

R 6 は、ヒドロキシル又は  $C_1 \sim C_4$  - アルコキシであり、かつ

R 7 は、 $N(R_{71})R_{72}$  であり、その際、 $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、互いに無関係に、水素又は  $C_1 \sim C_4$  - アルキルであるか、又は  $R_{71}$  及び  $R_{72}$  は、一緒になって、両者が結合される窒素原子を含んで、1 - ピペリジニル基、1 - ヘキサヒドロアゼピニル基又は 4 - モルホリニル基である、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物又はそれらの N - オキシド又はそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物である。

#### 【0028】

50



実施態様 B の式 1 の有利な化合物は、式中、  
A は、 $S(O)_2$  であり、  
R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、 $CO-R6$  又は  $CO-R7$  であり、その際、  
R 6 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、かつ  
R 7 は、 $N(R71)R72$  であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、互いに無関係に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物又はそれらの N-オキシド又はそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物である。

10

## 【0029】

実施態様 B の式 1 の特に有利な化合物は、式中、  
A は、 $S(O)_2$  であり、  
R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 2 は、メトキシ又はエトキシであり、  
R 3 は、R 4 及び R 5 により置換されたフェニル基であり、その際、  
R 4 は、水素であり、  
R 5 は、 $CO-R7$  であり、その際、  
R 7 は、 $N(R71)R72$  であり、その際、R 7 1 及び R 7 2 は、イソプロピルである、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物である。

20

## 【0030】

本発明の特定の一実施態様は、式 1 で示され、その式中、R 1 がエトキシであり、かつ R 2 がメトキシである化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

## 【0031】

本発明の更なる特定の一実施態様は、式 1 で示され、その式中、R 1 がエトキシであり、かつ R 2 がメトキシであり、かつ A が S を表す化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

30

## 【0032】

本発明のなおも更なる特定の一実施態様は、式 1 で示され、その式中、R 1 がエトキシであり、かつ R 2 がメトキシであり、かつ A が  $S(O)$  を表す化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

## 【0033】

本発明のもう一つの特定の実施態様は、式 1 で示され、その式中、R 1 がエトキシであり、かつ R 2 がメトキシであり、かつ A が  $S(O)_2$  を表す化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

## 【0034】

本発明の更なるもう一つの特定の実施態様は、式 1 で示され、その式中、R 1 がエトキシであり、R 2 がメトキシであり、A が S、 $S(O)$  又は  $S(O)_2$ 、有利には S 又は  $S(O)$ 、特に S を表し、かつ R 3 が、ジイソプロピルアミノカルボニルによりパラ位で置換されたフェニル基である化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物を含む。

40

## 【0035】

本発明の化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N-オキシドは、キラル化合物を含む。前記の化合物、水和物、溶媒和物、塩及び N-オキシド中に存在するキラル中心のそれぞれは、絶対配置 R 又は絶対配置 S (カーン・インゴールド・プレログ則による) を有してよい。

50

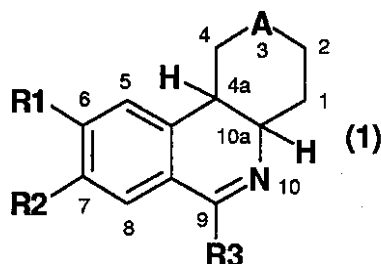
## 【 0 0 3 6 】

特に、式 1 の化合物は、少なくとも 4 a 位及び 1 0 a 位にキラル中心を有するキラル化合物を含む。

## 【 0 0 3 7 】

## 【 化 2 】

番号付け：



10

## 【 0 0 3 8 】

従って、本発明は、本発明による化合物、水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドの全ての考えられる純粋なジアステレオマー及び純粋なエナンチオマー及びそれらの任意の比率での全ての混合物、例えばラセミ体を含む。

## 【 0 0 3 9 】

本発明による表現"純粋なエナンチオマー"とは、関連のエナンチオマーが、90%の最低のエナンチオマー過剰率 (e e)、有利には95% e e、より有利には98% e eより大、特に有利には99.5% e eより大のエナンチオマー純度を有することを意味する。

20

## 【 0 0 4 0 】

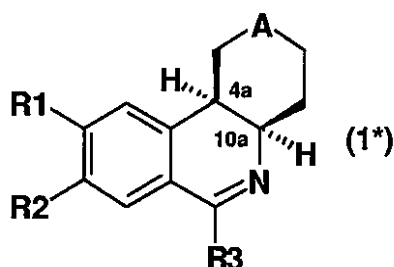
本発明の一態様は、式 1 の化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドであって、4 a 位及び 1 0 a 位のキラル中心に対して、(4 a R, 1 0 a R)、(4 a S, 1 0 a S)、(4 a R, 1 0 a S) 及び (4 a S, 1 0 a R) からなる群から選択される絶対配置を有するものである。

## 【 0 0 4 1 】

式 1 で示され、式中、4 a 位及び 1 0 a 位の水素原子が互いにシス位にある化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドが好ましい。純粋なシスエナンチオマー及びそれらの任意の混合比の混合物及び、例えばラセミ体が特に好ましい。本願において最も有利な化合物は、式 1 で示され、式中、4 a 位及び 1 0 a 位に関して式 (1\*)：

30

## 【 化 3 】



40

に示される立体配置を有する化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドである。

## 【 0 0 4 2 】

エナンチオマーは、公知のように、例えば相応のジアステレオ異性体化合物の調製及び分離によって、キラルクロマトグラフィー法を用いた分割法によって、又は立体選択的合成法によって分割できる。かかる分割法及び合成法は、例えば E P 2 4 7 9 7 1 号及び D E 4 2 1 7 4 0 1 号で、ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン誘導体ないしは 4 - アミノピペリジン誘導体について記載されている。式 1 のエナンチオマーは、ピペ

50

リジン誘導体の代わりに、相応のテトラヒドロピラン誘導体を用いて同様に製造することができる。

【 0 0 4 3 】

有利には、製造方法の間に得られたエナンチオマーの任意の混合物（例えばラセミ体）は、3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イルアミン又は3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミン（例えば中間体 B 1 及び B 2 ）の段階で光学活性分割剤を用いて既に分割される。好適な光学活性分割剤としては、例えば光学活性酸、例えば L - ( - ) - 又は D ( + ) - 酒石酸、( - ) - カンファン酸、( + ) - ショウノウ酸、D - ( - ) - 又は L - ( + ) - シトラリಂಗ酸、( + ) - O , O - ジベンゾイル - D - 又は ( - ) - O , O - ジベンゾイル - L - 酒石酸、D - 又は L - リンゴ酸又は R - 又は S - メトキシフェニル - 酢酸を挙げることができる。

10

【 0 0 4 4 】

A が S ( O ) であり、付加的なキラル中心が式 1 の化合物の 3 位に存在する場合には、従って本発明のもう一つの態様は、式 1 で示され、その式中、3 位、4 a 位及び 1 0 a 位のキラル中心に対して、( 3 R , 4 a R , 1 0 a R )、( 3 S , 4 a R , 1 0 a R )、( 3 R , 4 a S , 1 0 a S )、( 3 S , 4 a S , 1 0 a S )、( 3 R , 4 a R , 1 0 a S )、( 3 S , 4 a R , 1 0 a S )、( 3 R , 4 a S , 1 0 a R ) 及び ( 3 S , 4 a S , 1 0 a R ) からなる群から選択される絶対配置を有する化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドである。この関連では、式 1 の化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物、塩及び N - オキシドであって、3 位、4 a 位及び 1 0 a 位のキラル中心に対して、( 3 R , 4 a R , 1 0 a R ) 及び ( 3 S , 4 a R , 1 0 a R ) からなる群から選択される絶対配置を有するものが好ましい。

20

【 0 0 4 5 】

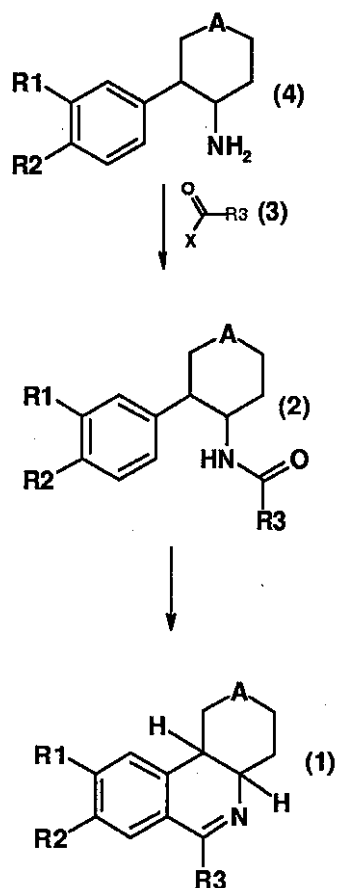
本発明による化合物は、例えば以下の反応式に示されるように製造できる。

【 0 0 4 6 】

反応式 1 : 反応式 1 は、式 1 で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> の意味を有し、かつ R 1、R 2 及び R 3 が前記の意味を有する化合物への合成経路を示している。

【 0 0 4 7 】

## 【化 4】



10

20

## 【 0 0 4 8 】

第一の反応工程で、式 4 で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が前記の意味を有する化合物を、式 3 で示され、その式中、R 3 が前記の意味を有し、かつ X が好適な離脱基、例えばハロゲン原子、有利には塩素原子である化合物と反応させる。ベンゾイル化は、例えばアインホルン法 ( E i n h o r n p r o c e s s ) 、ショッテン - バウマン ( S c h o t t e n - B a u m a n n ) の変法又は J . C h e m . S o c . C , 1 9 7 1 , 1 8 0 5 - 1 8 0 8 に記載されるように実施される。

30

## 【 0 0 4 9 】

式 3 で示され、その式中、R 3 が前記の意味を有し、かつ X が好適な離脱基、例えばハロゲン原子、有利には塩素原子である化合物は、公知であるか又は公知法に従って製造することができる。

## 【 0 0 5 0 】

式 1 で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 、R 2 及び R 3 が前記の意味を有する化合物は、第一の反応工程で得られた式 2 の化合物の縮合環化によって得られる。

40

## 【 0 0 5 1 】

縮合環化は、当業者に公知のようにして、例えば B i s c h l e r - N a p i e r a l s k i ( 例えば J . C h e m . S o c . , 1 9 5 6 , 4 2 8 0 - 4 2 8 2 ) に従って又は B i s c h l e r - N a p i e r a l s k i 変法 ( 例えば H e t e r o c y c l e s 2 0 0 3 , V o l 6 0 , N o . 1 2 , 2 7 0 7 - 2 7 1 5 ) に従って、好適な縮合剤、例えばポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、五酸化リン、塩化チオニル又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物及び 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で、好適な不活性溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又は環状炭化水素、例えばトルエン又はキシレン中で又は別の不活性溶剤、例えばアセトニトリル中で、有利には高められた温度で

50

、特に使用される溶剤の沸点で実施される。

【 0 0 5 2 】

前記の方法によって製造される式 1 の化合物は次いで、場合により、それらの塩に変換できるか、又は得られた式 1 の化合物の塩は次いで、場合により、遊離の化合物に変換できる。相応の方法は当業者に公知である。

【 0 0 5 3 】

更に、式 1 で示され、その式中、A が  $S(O)_2$  を表し、かつ R 1、R 2 及び R 3 が前記の意味を有する化合物を、例えば過酸化水素を用いてメタノール中で又は m - クロロペルオキシ安息香酸を用いてジクロロメタン中で変換して、場合によりそれらの N - オキシドを得ることができる。当業者は、その専門知識に基づいて、N - オキシド化のために特に必要とされる反応条件に精通している。

10

【 0 0 5 4 】

更に、式 1 の化合物の 1 つの官能基を慣用の方法及び反応によって変換して、別の官能基を得ることができる。従って、所望であれば、好適な官能基を有する式 1 の化合物を変換して、更なる式 1 の化合物を得ることができる。例えば、式 1 で示され、その式中、R 5 がエステルを含む化合物を、酸性もしくはアルカリ性の鹸化によって変換して、相応のカルボン酸を得ることができ、又は好適なアミンと反応させることによって相応のアミドを得ることができる。

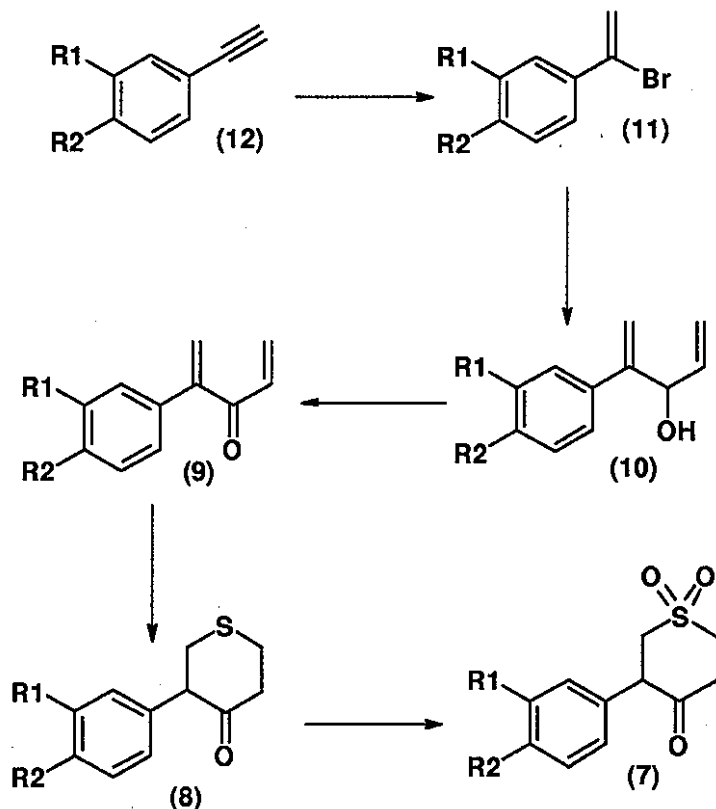
【 0 0 5 5 】

反応式 2：反応式 2 では、式 7 及び式 8 の化合物の製造のための一般的な経路を示している。

20

【 0 0 5 6 】

【化 5】



30

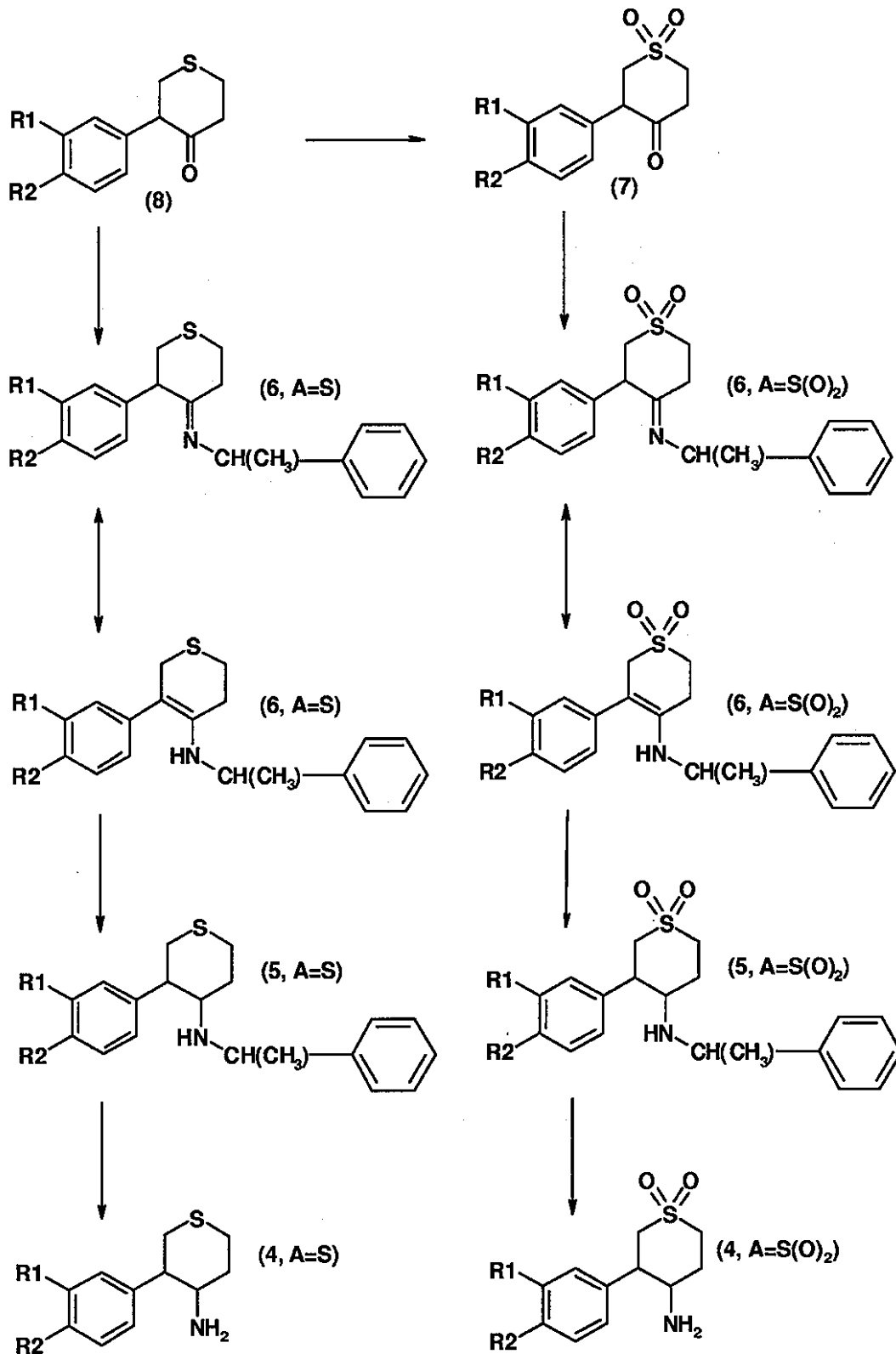
40

【 0 0 5 7 】

反応式 3：反応式 3 では、式 7 及び式 8 の化合物から出発する式 4 の化合物の製造を示している。

【 0 0 5 8 】

## 【化 6】

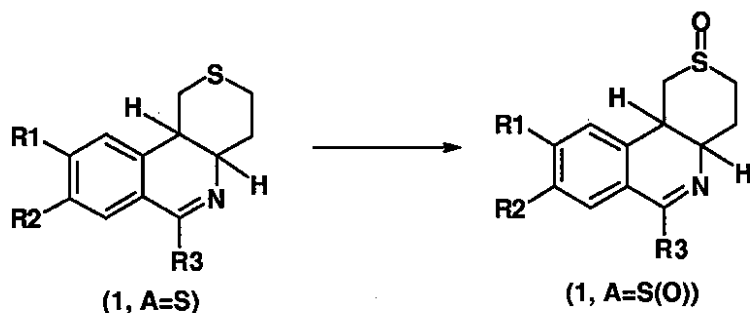


## 【 0 0 5 9 】

反応式 4 : 反応式 4 は、式 1 で示され、その式中、A が S ( O ) を表し、かつ R 1 、 R 2 及び R 3 が前記の意味を有する化合物の製造方法を提供している。

## 【 0 0 6 0 】

## 【化 7】



10

## 【 0 0 6 1 】

反応式 1、2 及び 3 から理解できるように、式 4、式 7 及び式 8 の化合物が主要な中間体である。これらにより、テトラヒドロチオピラン構造ないしはジオキソ - テトラヒドロチオピラン構造を導入して、式 1 の化合物を得ることが可能となる。

## 【 0 0 6 2 】

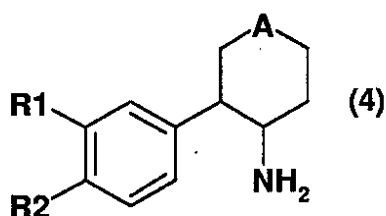
従って、本発明の更なる一態様は、式 4、式 7 及び式 8 の新規の中間体化合物とそれらの製造方法を提供することである。

## 【 0 0 6 3 】

従ってまた、本発明は、式 4

20

## 【化 8】



[ 式中、

30

A は、S 又は S ( O )<sub>2</sub> であり、

R 1 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであり、

R 2 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> - シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルキレンジオキシ基である ] で示される化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物に関する。

40

## 【 0 0 6 4 】

式 4 の有利な化合物は、式中、

A は、S 又は S ( O )<sub>2</sub> であり、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ又はエトキシである、化合物又はそれらの水和物、溶媒和物もしくは塩又はそれらの塩の水和物もしくは溶媒和物である。

## 【 0 0 6 5 】

式 4 の化合物に適当な塩は、有利には全ての酸付加塩である。これらの好適な塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウ

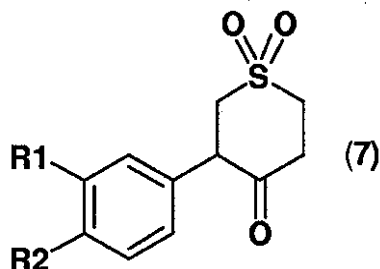
50

リン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸のような酸との水溶性及び水不溶性の酸付加塩である。

【 0 0 6 6 】

更に、本発明は、式 7

【 化 9 】



10

[ 式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、かつ

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ -アルキレンジオキシ基である]で示される化合物に関する。

20

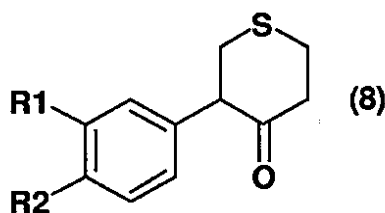
【 0 0 6 7 】

式 7 の有利な化合物は、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシである化合物である。

【 0 0 6 8 】

更に、本発明は、式 8

【 化 1 0 】



30

[ 式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、かつ

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は、フッ素により完全にもしくは大部分が置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ -アルキレンジオキシ基である]で示される化合物に関する。

40

【 0 0 6 9 】

式 8 の有利な化合物は、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシである化合物である。

【 0 0 7 0 】

式 4 で示され、その式中、A が S 又は  $S(O)_2$  を表し、かつ R 1 及び R 2 が前記の意

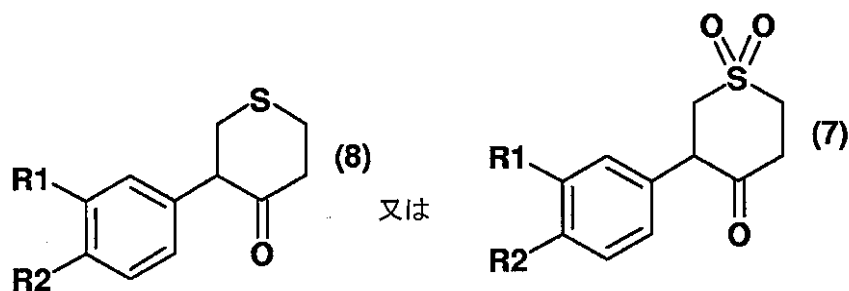
50



味を有する化合物の製造方法は、

(a) 式 7 のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体又は式 8 のテトラヒドロ - チオピラノン誘導体

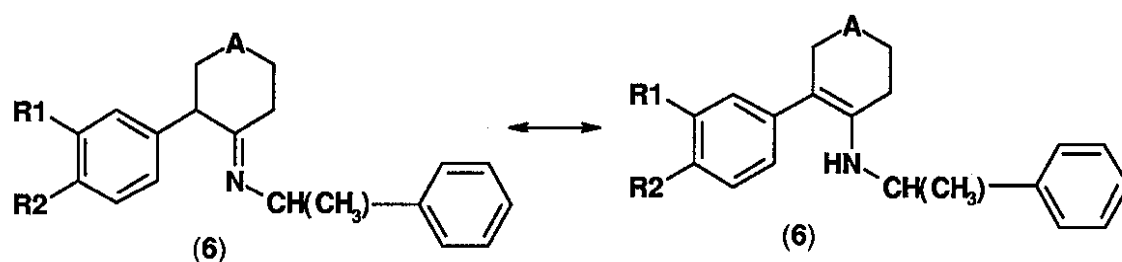
【化 1 1】



10

を光学的に純粋な 1 - フェニルエチルアミンを用いて変換して、式 6 で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が前記の意味を有するイミン / エナミンを得て、

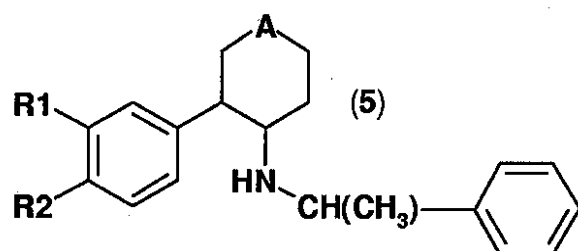
【化 1 2】



20

(b) 得られた式 6 のイミン / エナミンを水素化して、式 5

【化 1 3】



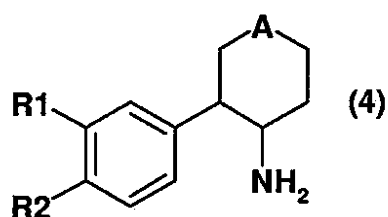
30

で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が前記の意味を有する第二級アミンを得て、かつ

(c) その 1 - フェニルエチル基を水素化により分離し、かつ

(d) 場合により、式 4

【化 1 4】



40

で示され、その式中、A が S 又は S ( O )<sub>2</sub> を表し、かつ R 1 及び R 2 が前記の意味を有

50

する製造方法において得られた化合物をそれらの塩に変換するか、又は製造方法で得られた式4の化合物の塩を次いで遊離の化合物に変換することを特徴とする。

#### 【0071】

式7のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体ないしは式8のテトラヒドロ - チオピラノン誘導体の光学的に純粋な1 - フェニルエチルアミンによる変換は、当業者に公知の縮合反応についての標準的な手順に従って、有利には、好適な触媒、例えばp - トルエンスルホン酸の存在下に、水分離条件下で、好適な溶剤、例えばn - ヘキサン、ベンゼン又はトルエン中で、高められた温度で、有利には使用される溶剤の沸点で実施される。

#### 【0072】

式6で示され、その式中、AがS又はS(O)<sub>2</sub>を表し、かつR1及びR2が前記の意味を有する得られたイミン/エナミンの水素化は、当業者に公知の標準的な方法に従って、有利にはラネーニッケル又は炭素上白金触媒の存在下で無水アルコール、例えばエタノール又はメタノールを溶剤として用いて、約100ミリアールの水素圧下で、かつ高められた温度、有利には40～80の温度で実施される。炭素上白金触媒を使用する場合に、式7のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体の変換と式6の得られたイミン/エナミンの水素化とは、有利にはワンポット反応として実施される。

#### 【0073】

選択的に、式6で示され、その式中、AがSを表し、かつR1及びR2が前記の意味を有する得られたイミン/エナミンの水素化は、当業者に公知の方法に従って、水素転移剤、例えばホウ水素化アルカリ、シアンホウ水素化アルカリ、トリアセトキシホウ水素化アルカリ又はアシルオキシホウ水素化アルカリの存在下で、ジクロロメタン又はアルコール、例えばエタノール又はメタノールを溶剤として用いて、高められた温度、有利には室温ないし80で実施される。アシルオキシホウ水素化アルカリは、NaBH<sub>4</sub>及び種々のカルボン酸から、当業者に公知の方法に従って、例えばTetrahedron Letters, Vol. 37, No. 23, pp 3977 - 3980, 1996に記載されるようにして製造される。ホウ水素化アルカリ（有利にはNaBH<sub>4</sub>）及びカルボン酸（有利には2 - エチル - ヘキサン酸）を使用する場合には、式7のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体の変換と式6の得られたイミン/エナミンの水素化とは、有利にはワンポットの還元的アミノ化反応として実施される。

#### 【0074】

1 - フェニルエチル基の水素化による分離は、また当業者に公知の標準的な方法に従って、有利には1～1.2当量の濃塩酸と炭素上パラジウム触媒の存在下に、アルコール、例えばメタノール又はエタノールを溶剤として用いて、0.1～10バール、有利には0.1～1バールの絶対水素圧と高められた温度、有利には40～60の温度で実施される。

#### 【0075】

本発明による製造方法によって、R - (+) - 1 - フェニル - エチルアミンを、式7のジオキソ - テトラヒドロ - チオピラノン誘導体又は式8のテトラヒドロ - チオピラノン誘導体の変換のために使用する場合には、式4a及び4bのシス配置の3 - (3, 4 - ジアルコキシ - フェニル) - 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イルアミンあるいは式4c及び4dのシス配置の3 - (3, 4 - ジアルコキシ - フェニル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミン

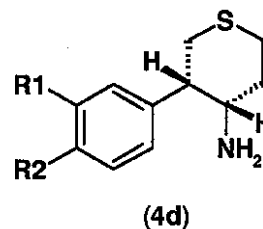
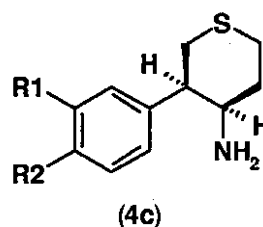
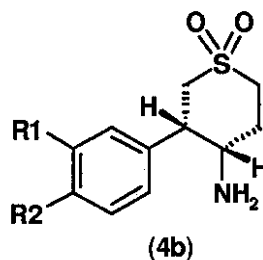
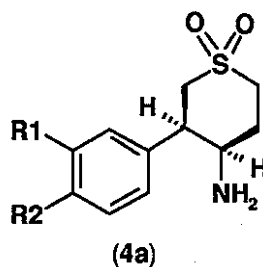
10

20

30

40

## 【化 15】



[ 式中、R 1 及び R 2 は前記の意味を有する ] が得られる。式 4 a 及び 4 b のシス配置の 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1  $\beta$  - チオピラン - 4 - イルアミンあるいは式 4 c 及び 4 d のシス配置の 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミンは新規であり、また本発明の一部である。

## 【 0 0 7 6 】

前段落で述べられた表現 " 光学的に純粋な 1 - フェニルエチルアミン " とは、R - ( + ) - 1 - フェニル - エチルアミン又は S ( - ) - 1 - フェニル - エチルアミンを意味し、反応工程 ( a ) では、R - ( + ) - 1 - フェニル - エチルアミンを使用することが好ましい。R - ( + ) - 1 - フェニル - エチルアミン及び S ( - ) - 1 - フェニル - エチルアミンは、99% ee で市販されている。

## 【 0 0 7 7 】

式 4 a 及び 4 b の好ましい 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1  $\beta$  - チオピラン - 4 - イルアミンは、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシであるものである。式 4 a の特に好ましい 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1  $\beta$  - チオピラン - 4 - イルアミンは、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシであるものである。

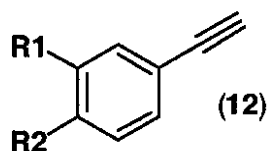
## 【 0 0 7 8 】

式 4 c 及び 4 d の好ましい 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミンは、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシであるものである。式 4 c の特に好ましい 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミンは、式中、R 1 がメトキシ又はエトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又はエトキシであるものである。

## 【 0 0 7 9 】

式 8 の化合物の製造方法は、  
( a ) 式 1 2

【化 1 6】

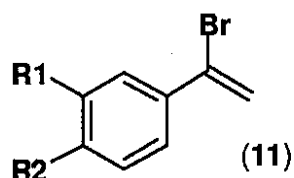


で示される化合物を、濃臭化水素酸と厳密に無水条件下で反応させ、

(b) 式 1 1

【化 1 7】

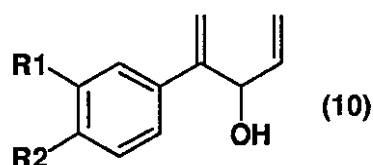
10



で示される得られた 1 - ブロモ - 1 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) エタン誘導体を、  
 プロモ - リチウム交換反応に供し、そして次いでアクロレインを用いて変換して、式 1 0

【化 1 8】

20

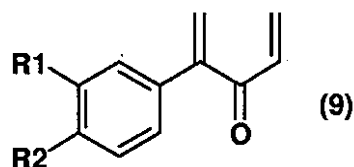


で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体を得て、

(c) 式 1 0 の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体を酸化させて、式 9

【化 1 9】

30



で示される相応の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を得て、

(d) 式 9 の 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を、 $\text{Na}_2\text{S}$  又は  $\text{NaHS}$  による二重マイケル付加を介して変換して、式 8 で示される 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体を得る

40

[ 式 8、9、1 0、1 1 及び 1 2 の化合物において、 $\text{R}1$  及び  $\text{R}2$  は、前記の意味を有する ]

ことを特徴とする。

【0080】

臭化水素酸を用いた式 1 2 の化合物の変換は、厳密に無水条件下で実施される。有利には、高品質の氷酢酸中の  $\text{HBr}$  溶液を該変換のために使用する。

【0081】

50

ブromo - リチウム交換反応は、標準条件下で、テトラヒドロフラン中  $t\text{-BuLi}$  を用いて - 78 で実施される。有利には蒸留したてのアクロレインを使用して変換させて、式 10 で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体が得られる。

#### 【 0 0 8 2 】

式 10 で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体の酸化は、標準的な酸化法を用いて、例えば *S w e r n* 酸化を用いて又は酸化剤として  $MnO_2$  を用いて実施される。 $MnO_2$  を酸化剤として使用する場合に、約 20 ~ 25 当量の大過剰で使用される。

#### 【 0 0 8 3 】

式 9 で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を変換して、式 8 で示される 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体を得るには、有利には、約 2 . 0 当量の  $NaHS \times 9 H_2O$  ( 2 - メトキシエタノール中 ) を溶剤として用いて、高められた温度で、有利には 30 ~ 50 で、より有利には約 40 で実施される。

#### 【 0 0 8 4 】

選択的に、式 9 で示される 2 - ( 3 , 4 - ジアルコキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体を変換して、式 8 で示される 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体を得るには、1 . 5 ~ 2 . 0 当量の  $Na_2S \times 9 H_2O$  ( テトラヒドロフラン / 水 ( 1 : 1 v / v ) 混合物中 ) を溶剤として用いて、高められた温度で、有利には 40 ~ 60 で、より有利には約 55 で実施される。

#### 【 0 0 8 5 】

前記の製造方法によって、式 8 で示され、その式中、 $R_1$  及び  $R_2$  が前記の意味を有するラセミ体の 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体を得られる。

#### 【 0 0 8 6 】

式 8 で示される 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体は、新規であり、かつまた本発明の一部である。式 8 で示される好ましい 3 - ( 3 , 4 - ジアルコキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン誘導体は、式中、 $R$  がメトキシ又はエトキシであり、かつ  $R_2$  がメトキシ又はエトキシであるものである。

#### 【 0 0 8 7 】

式 7 の化合物の製造方法は、式 8 の化合物を酸化させて、式 7 の化合物を得ることを特徴とする。

#### 【 0 0 8 8 】

スルフィドをスルホンに変換するために当業者に公知の全ての酸化剤は、前記の酸化法において使用でき、例えば  $KMnO_4$  ( *J . O r g . C h e m . 1980 , 3634 - 3639* )、メタ - クロロ過安息香酸 ( *J . O r g . C h e m . 1988 , 3125 - 3127* ) 又は過酸化水素と一緒にメチルトリオキソ - レニウム ( *B u l l . C h e m . S o c . J p . 1996 , 2955 - 2960* ) である。有利には、酢酸中の過酸化水素が該酸化法で使用される。

#### 【 0 0 8 9 】

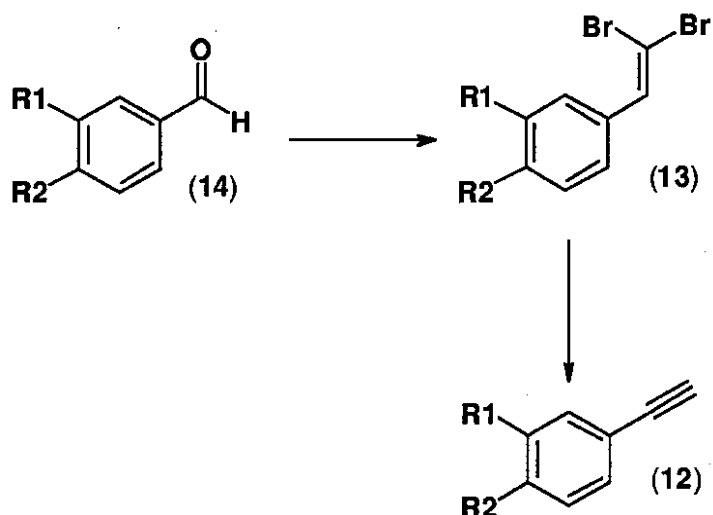
式 7 の化合物は、新規であり、かつ本発明の一部である。式 7 で示され、式中、 $R_1$  がメトキシ又はエトキシであり、かつ  $R_2$  がメトキシ又はエトキシである化合物が好ましい。

#### 【 0 0 9 0 】

式 12 の化合物は、例えば反応式 5 に従って製造することができる：

反応式 5：

## 【化 20】



10

## 【0091】

第一の反応工程において、式14で示され、その式中、R1及びR2が前記の意味を有するジアルコキシベンゾアルデヒドから出発して、式13で示される2,2-ジブromo-1-(3,4-ジアルコキシフェニル)エテン誘導体は、Borey-Fuchs法（例えばTetrahedron Letters 1972, 36, 3769-3772を参照）に従って製造される。引き続きの脱離工程において、式13で示される2,2-ジブromo-1-(3,4-ジアルコキシフェニル)エテン誘導体を変換して、式12で示されるジアルコキシフェニルアセチレン誘導体が得られる。

20

## 【0092】

式12の化合物の製造のための追加的な実験的詳細は、実施例/出発材料の節に示される。

## 【0093】

式1で示され、その式中、AがS(O)を表し、かつR1、R2及びR3が前記の意味を有する化合物は、有利には、式1で示され、その式中、AがSを表す相応の化合物から出発して、酸化反応によって製造される。

30

## 【0094】

好適な酸化剤は、例えばH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>とメチルトリオキソレニウムの使用又は不使用、NaIO<sub>4</sub>、ハロゲンアリール過酸、有利にはm-クロロ過安息香酸であり、それには塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルムが又は低分子量脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノールが溶剤としてかつ有利には-50℃ないし室温の温度で用いられる。

## 【0095】

式1で示され、4a位及び10a位のキラル中心に対して立体配置(4aR, 10aR)を有する化合物から出発して、2種のスルホキシドジアステレオマー[立体配置:(3R, 4aR, 10aR)及び(3S, 4aR, 10aR)]が得られ、これらは、例えばカラムクロマトグラフィーによって分離できる。

40

## 【0096】

所望であれば、式1で示されるスルホキシドジアステレオマーを更に酸化させて、式1の相応のスルホンあるいは式1のスルホンの相応のN-オキシドを得ることができる。

## 【0097】

また当業者には、複数の反応中心が出発材料又は中間物質に存在する場合には、1つ以上の反応中心を反応が所望の反応中心だけで行われるように保護基で封鎖する必要があることもあることは知られている。多くの実績のある保護基をどのように使用するかは、例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic

50

Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に詳細に記載されている。

【0098】

本発明による物質は、自体公知の方法で、例えば減圧下で溶剤を留去し、そして得られた残留物を適当な溶剤から再結晶させるか、又は慣用の精製法の1つ、例えば適当な担体材料上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって単離及び精製される。

【0099】

本発明による化合物の塩は、遊離の化合物を所望の酸又は塩基を含有する適当な溶剤（例えばケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、塩素化炭化水素、塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール）中に、又は所望の酸又は塩基がその後に添加される溶剤中に溶解させることによって得られる。酸又は塩基は、塩の調製において、一塩基性もしくは多塩基性の酸もしくは塩基のいずれであるかと、どの塩が所望されているかに依存して、等モルの定量比又はそれとは異なる比で使用することができる。

【0100】

塩は、塩のための非溶剤を用いる濾過、再沈殿、沈殿又は溶剤の蒸発によって得られる。得られた塩を、遊離の化合物に変換してよく、該化合物はまた塩に変換してもよい。前記のように、例えば本発明による化合物の工業的規模での製造の間で得ることができる製剤学的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって製剤学的に認容性の塩に変換される。

【0101】

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するものであり、それを制限するものではない。同様に、その製造が明示的に記載されていない式1の更なる化合物は、当業者に明らかのように類似に又は同様にして製造することができる。

【0102】

実施例において、hは、時間を表し、そしてRTは、室温を表し、PEは、石油エーテルを表し、EEは、酢酸エチルを表し、SiO<sub>2</sub>は、シリカゲルを表し、TLCは、薄層クロマトグラフィーを表し、かつTHFは、テトラヒドロフランを表す。実施例に挙げられる化合物並びにそれらの水和物、溶媒和物又は塩、塩の水和物又は溶媒和物、N-オキシド又はそのN-オキシドの塩、水和物又は溶媒和物は、本発明の有利な対象である。

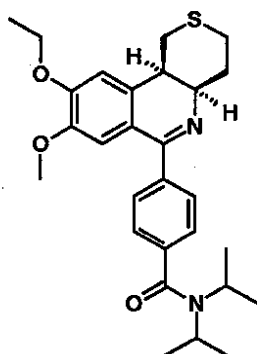
【0103】

実施例

最終生成物

1. 4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 , 4 , 4 a , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - 3 - チア - 1 0 - アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミド

【化21】



【0104】

5ミリモルのN - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - N , N - ジイソプロピル - テレフタルアミドを、25 ml のアセトニトリル及び3 ml のオキシ三塩化リン中で4時間還流下に加熱沸騰させる。過剰のオキシ三塩化リン及びアセトニトリルを留去した後に、残留物を、ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和溶液との間で分ける。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮させる。固体の残留物を、SiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー（イソプロピルアセテート / n - ヘキサン / トリエチルアミン 1 / 8 / 1 容量 / 容量 / 容量）によって精製し、主生成物フラクションを分離し、濃縮することで、帯灰色の固体フォーム状物として表題化合物が得られる。この残留物の溶液を、3 ml のジオキサン及び3 ml の水の混合物中に溶解させ、その溶液を凍結乾燥させることで、表題化合物が白色の粉末状の固体として得られる。融点84 ~ 89 （非先鋭、約80 でエナメル様の収縮が開始）

10

選択的に、12.5ミリモルのトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、10 ml のジクロロメタン中に溶解させた溶液を、20分間かけて、2.5ミリモルのN - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - N , N - ジイソプロピル - テレフタルアミド及び7.5ミリモルの4 - ジメチルアミノ - ピリジンを30 ml のジクロロメタン中に溶かした冷却された（氷水浴）溶液に添加する。該溶液を一晩攪拌し、そして次いで10 ml のメタノール、10 ml のトリエチルアミン及び20 ml のジクロロメタンの冷却された（氷水浴）混合物に添加し、そして該混合物を1時間攪拌する。減圧下で濃縮した後に、固体の残留物を、SiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー（イソプロピルアセテート / n - ヘキサン / トリエチルアミン 1 / 8 / 1 容量 / 容量 / 容量）によって精製し、主生成物フラクションを分離し、濃縮することで、帯灰色の固体フォーム状物として表題化合物が得られる。この残留物の溶液を、3 ml のジオキサン及び3 ml の水の混合物中に溶解させ、その溶液を凍結乾燥させることで、表題化合物が白色の粉末状の固体として得られる。融点84 ~ 89 （非先鋭、約80 でエナメル様の収縮が開始）

20

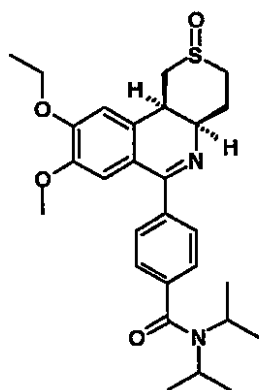
MS: calc.: C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (480.67)      fnd.: [M+1] 481.3

# 【 0 1 0 5 】

2. 4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 3 l<sup>4</sup> - チア - 1 0 - アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミド ( ジアステレオマー A )

30

# 【 化 2 2 】



40

# 【 0 1 0 6 】

30分間の間で、1.2ミリモルのメタ - クロロ過安息香酸（70%）を10 ml のジクロロメタン中に溶かした溶液を、0.4ミリモルの4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 , 4 , 4 a , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - 3 - チア - 1 0 - アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミドを10 ml

50



のジクロロメタン中に溶かして - 40 に冷却された溶液中に滴加する。該混合物を、 - 40 で約 1 時間攪拌し、そして 25 ml の  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の 10 % 水中溶液及び 25 ml の飽和ブライン溶液の混合物中に注ぐ。その水性混合物を、ジクロロメタンで 3 回抽出し、回収された有機相を、飽和ブライン溶液と次いで水で洗浄する。分離され合された有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濾別する。濾液を濃縮し、そして固体残留物を、 $\text{SiO}_2$  上でのカラムクロマトグラフィー（イソプロピルアセテート / n - ヘキサン / トリエチルアミン 6 / 3 / 1 容量 / 容量 / 容量）によって精製する。2 つの純粋な主生成物フラクションを分離する。第一の洗出された純粋な主生成物フラクションを濃縮することで、ジアステレオマー A 化合物が帯灰色の固体フォーム状物として得られる。前記残留物を t - ブタノール中に溶かした溶液を凍結乾燥させることで、表題化合物が白色の粉末状の固体として得られる。融点 60 ~ 65 （非先鋭、約 53 でエナメル様の収縮が開始）

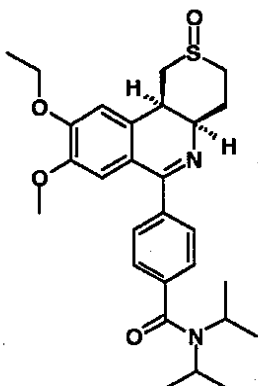
10

MS: calc.:  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (496.67)      fnd.:  $[\text{M}+1]$  497.2

【 0 1 0 7 】

3 . 4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 3 l<sup>4</sup> - チア - 1 0 - アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミド ( ジアステレオマー B )

【 化 2 3 】



20

【 0 1 0 8 】

実施例 2 のクロマトグラフィーから第二に洗出された純粋な主生成物フラクションを濃縮することで、ジアステレオマー B 化合物が帯灰色の固体フォーム状物として得られる。前記残留物を t - ブタノール中に溶かした溶液を凍結乾燥させることで、表題ジアステレオマー B が白色の粉末状の固体として得られる。融点 80 ~ 85 （非先鋭、約 75 でエナメル様の収縮及び帯褐色の変色が始まる）

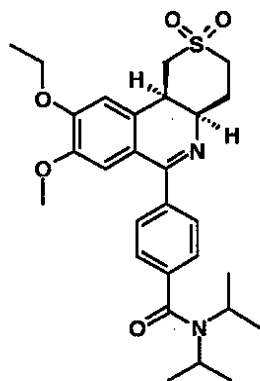
MS: calc.:  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (496.67)      fnd.:  $[\text{M}+1]$  497.2

【 0 1 0 9 】

4 . 4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 3 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 3 l<sup>6</sup> - チア - 1 0 - アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミド

40

## 【化 2 4】



10

## 【0110】

30分間の間で、0.64ミリモルのメタ-クロロ過安息香酸(70%)を10mlのジクロロメタン中に溶かした溶液を、室温で、0.2ミリモルの4-(4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-3-オキソ-1,2,3,4,4a,10a-ヘキサヒドロ-3<sup>1</sup>-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N,N-ジイソプロピル-ベンザミド(実施例2のクロマトグラフィーからのジアステレオマーA及びBの混合物フラクション)を10mlのジクロロメタン中に溶かした溶液中に滴加する。該混合物を、室温で約1時間攪拌し、そして25mlのNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の10%水中溶液及び25mlの飽和ブライン溶液の混合物中に注ぐ。その水性混合物を、ジクロロメタンで3回抽出し、回収された有機相を、飽和ブライン溶液と次いで水で洗浄する。分離され合された有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濾別する。濾液を濃縮し、そして固体残留物を、SiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー(イソプロピルアセテート/n-ヘキサン/トリエチルアミン 6/3/1 容量/容量/容量~0/9/1 容量/容量/容量のグラジエント)によって精製する。2つの純粋な主生成物フラクションを分離する。第一の洗出された純粋な主生成物フラクションを濃縮することで、表題化合物が帯灰色の固体フォーム状物として得られる。前記残留物をt-ブタノール中に溶解させ、そして該溶液を凍結乾燥させることで、表題化合物が白色の粉末状の固体として得られる。融点90~95 (非先鋭、約80 でエナメル様の収縮が開始)

20

30

選択的な合成1: 5ミリモルのN-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-N,N-ジイソプロピル-テレフタルアミドを、25mlのアセトニトリル及び3mlのオキシ三塩化リン中で4時間還流下に加熱沸騰させる。過剰のオキシ三塩化リン及びアセトニトリルを留去した後に、残留物を、ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム飽和溶液との間で分ける。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮させる。更なる精製は、前記のように実施する。

## 【0111】

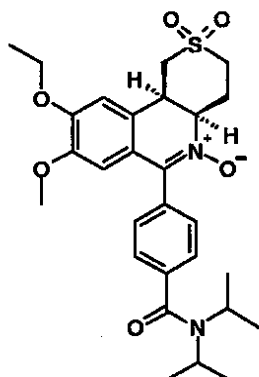
選択的な合成2: 12.5ミリモルのトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、10mlのジクロロメタン中に溶解させた溶液を、20分間かけて、2.5ミリモルのN-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-N,N-ジイソプロピル-テレフタルアミド及び7.5ミリモルの4-ジメチルアミノ-ピリジンを30mlのジクロロメタン中に溶かした冷却された(氷水浴)溶液に添加する。該溶液を一晩攪拌し、そして次いで10mlのメタノール、10mlのトリエチルアミン及び20mlのジクロロメタンの冷却された(氷水浴)混合物に添加し、そして該混合物を1時間攪拌する。減圧下で濃縮した後に、固体残留物を前記のように精製する。

40

## 【0112】

find.: [M+1] 513.3

5 . 4 - ( ( 4 a R , 1 0 a R ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 3 , 3 - ジオキソ  
- 1 0 - オキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 3 1<sup>6</sup> - チア - 1 0 -  
アザ - フェナントレン - 9 - イル ) - N , N - ジイソプロピル - ベンザミド  
【化 2 5】



20

find.: [M+1] 529.3

30

CC(C)N(C(C)C)C(=O)c1ccc(cc1)C(=O)NC2CCSC2(=O)c3ccc(OC)c(OC)c3

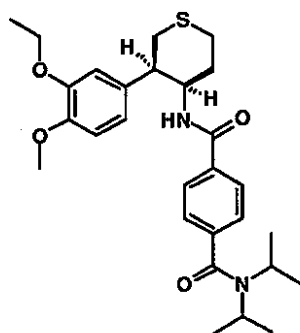
50

加する。約 2 時間攪拌した後に、該混合物を、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で抽出し、そして有機相を、水で更に 2 回洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮後に残留する粘性の残留物を、シリカゲル又は酸化アルミニウム上でのカラムクロマトグラフィーによって精製する。主生成物フラクションを真空中で濃縮することで、固体のフォーム状残留物が得られる。

【 0 1 1 7 】

A 2 . N - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - N , N - ジイソプロピル - テレフタルアミド

【 化 2 7 】



10

【 0 1 1 8 】

4 ミリモルの 4 - ジイソプロピルカルバモイル - ベンゾイルクロリド ( N , N - ジイソプロピルテレフタルアミド酸及び塩化チオニルから製造される ) を 1 0 m l のジクロロメタン中に溶かした溶液を、10 分にわたり室温で、2 . 6 ミリモルの ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - アミンを 1 0 m l のジクロロメタン及び 1 . 1 当量のトリエチルアミン中に溶かした溶液に滴加する。約 2 時間攪拌した後に、該混合物を、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で抽出し、そして有機相を、水で更に 2 回洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮後に残留する粘性の残留物を、S i O<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー ( イソプロピルアセテート / n - ヘキサン / トリエチルアミン 2 / 7 / 1 容量 / 容量 / 容量 ) によって精製する。主生成物フラクションを濃縮することで、表題化合物が帯灰色の樹脂状の固体が得られ、それを更なる処理を行わずに後続の反応のために用いる。

20

30

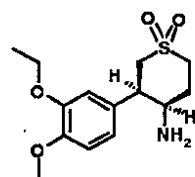
【 0 1 1 9 】

MS: calc.: C<sub>28</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S ( 498.69 )      fnd.: [M+1] 499.3

【 0 1 2 0 】

B 1 . ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 1<sup>6</sup> - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミン

【 化 2 8 】



40

【 0 1 2 1 】

5 0 ミリモルの 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - オン、7 5 ミリモルの ( R ) - ( + ) - 1 - フェニルエチルアミン、5 ミリモルの p - トルエンスルホン酸一水和物及び 1 g の炭素上白金触媒 ( 3 % P t ) を 4 0 0 m l の無水メタノール中に入れた懸濁液を、6 0 及び 1 0 0 ミリバールの水素圧で、更なるケトンが T L C によって検出され得なくなるまで水素化

50

する。室温に冷却した後に、該懸濁液を *tonsil* 層をつうじて濾過し、そして濾液を真空下で濃縮する。粘性の残留物を、ジクロロメタンと 20 % のクエン酸溶液との間で分ける。水相の pH を、水酸化ナトリウム希釈溶液で約 6 . 0 にまで中和し、そして水相をジクロロメタンで 4 回抽出する。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮させることで、[ ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 l <sup>6</sup> - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - ( ( R ) - フェニル - エチル ) - アミンが主要化合物として得られる。粘性の残留物は、更に精製せずに、原料としてそのまま後続工程に使用する。粘性の残留物を、1 . 2 当量の 37 % 塩酸及びメタノール中に溶解させ、そして炭素上パラジウム触媒を添加する。そのスラリーを、60 及び 100 ミリバールの水素圧で、更なる [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 l <sup>6</sup> - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - ( ( R ) - 1 - フェニル - エチル ) - アミンが TLC によって検出されなくなるまで水素化する。室温に冷却した後に、該懸濁液を *tonsil* 層をつうじて濾過し、そして濾液を真空下で濃縮する。粘性の残留物を、シリカゲル又は酸化アルミニウムでのクロマトグラフィーによって精製する。主生成物フラクションを真空中で濃縮し、そして表題化合物が固体のフォーム状残留物として得られる。

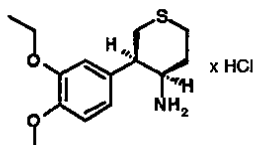
#### 【 0 1 2 2 】

選択的に、3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 l <sup>6</sup> - チオピラン - 4 - オンを、DE 4 2 1 7 4 0 1 号においてシス - ( - ) - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチル - ピペリジンの製造について記載された方法を適用して変換することで、( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 l <sup>6</sup> - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミンを得ることができる。

#### 【 0 1 2 3 】

B 2 . ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミン塩酸塩

#### 【 化 2 9 】



#### 【 0 1 2 4 】

3 . 6 g の活性炭上 10 % Pd 触媒及び 4 ミリモルの ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - アミン塩酸塩を 100 ml のメタノール中に入れた混合物を、110 ミリバールの水素圧で還流温度において 5 時間水素化する。更に 3 . 6 g の Pd 触媒を添加し、そして水素化を更に 5 時間継続する。触媒を濾別し、そして濾液を濃縮することで、表題化合物が高粘性の樹脂として得られ、それは更なる精製を行わずに後続反応工程に使用する。

#### 【 0 1 2 5 】

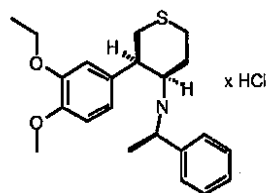
MS: calc.: C<sub>14</sub> H<sub>21</sub> N O<sub>2</sub> S (遊離塩基) ( 267.85)

find.: [M+1] 268.1

#### 【 0 1 2 6 】

B 3 . [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ] - ( ( R ) - 1 - フェニル - エチル ) - アミン塩酸塩

## 【化 3 0】



## 【 0 1 2 7】

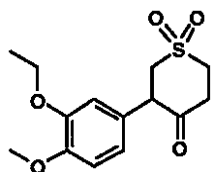
70ミリモルの2-メチルヘキサン酸を20mlのジクロロメタン中に溶かした溶液を、20ミリモルの $\text{NaBH}_4$ を80mlのジクロロメタン中に入れたスラリー中に室温で2時間かけて滴加する。該スラリーを約2時間更に攪拌した後に、10ミリモルの3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-オン及び15ミリモルのR-(+)-1-フェニルエチルアミンを20mlのジクロロメタン中に溶かした溶液を、該スラリーに、室温で30分間かけて滴加し、そして該混合物を一晩攪拌する。該混合物を10%の水酸化ナトリウム溶液で抽出し、そして有機相を水で更に2回洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮後に残留する粘性の残留物を、 $\text{SiO}_2$ 上でのカラムクロマトグラフィー(イソプロピルアセテート/n-ヘキサン/トリエチルアミン 5/4/1 容量/容量/容量)によって精製する。約1.2当量のHClをイソプロパノール中に溶かした溶液を、主生成物フラクションに添加し、そして該混合物を真空中で濃縮することで、表題化合物が帯灰色の固体フォーム状物として得られる。融点122~126 (非先鋭、分解、約85 でエナメル様の収縮が開始)

MS: calc.:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}\text{O}_2\text{S}$  (遊離塩基) (371.55)      find.: [M+1] 372.1

## 【 0 1 2 8】

C. 3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-オン

## 【化 3 1】



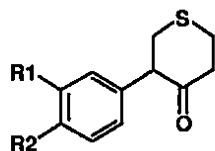
## 【 0 1 2 9】

3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-オン(0.08ミリモル)をHOAc(0.2ml)中に溶かした溶液に、 $\text{H}_2\text{O}_2$ (0.05ml、1.6ミリモル)を添加し、そして該反応混合物を80 で2時間攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)を添加した後に、該反応混合物を、 $\text{H}_2\text{O}$ (20ml)で洗浄する。層を分離し、そして有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )させ、そして濃縮させる。シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、表題化合物が得られる。

## 【 0 1 3 0】

3-アリアル-テトラヒドロ-チオピラン-4-オン[式(8)の化合物]の製造のための一般的な手順A

## 【化 3 2】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 1 】

A 1 :  $\text{Na}_2\text{S} \times 9\text{H}_2\text{O}$  ( 1 . 5 ~ 2 当量 ) を、 2 - アリール - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体 ( 1 当量 ) を  $\text{THF} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 : 1 ) 中に溶かした溶液 ( 8 l / モル ) に添加する。該反応混合物を 55 で 3 時間攪拌し、そして次いで水 ( 35 l / モル ) に注入する。得られた混合物を、 $\text{Et}_2\text{O}$  又は  $\text{EE}$  ( 250 l / モル ) で抽出する。合した有機層を、 $\text{NaCl}$  の飽和水溶液 ( 50 l / モル ) で洗浄し、そして乾燥させる (  $\text{MgSO}_4$  ) 。全ての揮発性物質を真空下で除去した後に、残留物を  $\text{SiO}_2$  上でクロマトグラフィーすることで、相応の 3 - アリール - テトラヒドロチオピラン - 4 - オンが得られる。

## 【 0 1 3 2 】

10

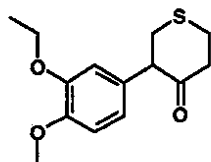
代替経路 A 2 :  $\text{NaHS} \times 9\text{H}_2\text{O}$  ( 2 当量 ) を、 2 - アリール - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体 ( 1 当量 ) を 2 - メトキシエタノール ( 3 ml ) 中に溶かした溶液に添加する。該反応混合物を 40 で 28 時間攪拌し、そして次いで水 ( 15 ml ) に注入する。 $\text{EE}$  で抽出した後に (  $3 \times 20\text{ml}$  ) 、合した有機層を、水 ( 10 ml ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) させ、そして全ての揮発性物質を真空下で除去する。残留物を  $\text{SiO}_2$  上でクロマトグラフィー (  $\text{PE} / \text{EE}$  5 : 1 ) することで、相応の 3 - アリール - テトラヒドロチオピラン - 4 - オンが得られる。

## 【 0 1 3 3 】

D 1 . 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン

20

## 【 化 3 3 】



## 【 0 1 3 4 】

一般的な手順 A 1 に従って、 $\text{Na}_2\text{S} \times 9\text{H}_2\text{O}$  ( 92 mg、0 . 39 ミリモル ) 及び 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン ( 50 mg、0 . 22 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{PE} / \text{EE}$  2 : 1、 $R_f = 0 . 31$  ) の後に、表題化合物 ( 40 mg、0 . 15 ミリモル ) が無色の固体として得られる。

30

## 【 0 1 3 5 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.46$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 2.76–2.92 (m, 2 H), 2.98–3.17 (m, 3 H), 3.24 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (dd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 4.04–4.13 (m, 2 H), 6.71 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 6.74 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H) ppm.

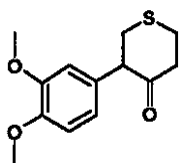
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$  (266.35) についての分析計算値 : C 61.13, H 6.81; 実測値 C 62.81, H 6.89.

40

## 【 0 1 3 6 】

D 2 . 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン

## 【化 3 4】



## 【 0 1 3 7】

一般的な手順 A 1 に従って、 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (42 mg、0.18 ミリモル) 及び 2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オン (20 mg、0.09 ミリモル) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、PE/EE 2:1、 $R_f = 0.26$ ) の後に、表題化合物 (11 mg、0.04 ミリモル) が無色の固体として得られる； $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  (252.33)。

10

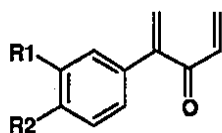
## 【 0 1 3 8】

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.83\text{-}2.88$  (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 3H), 3.25 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 10.7$  Hz), 3.87 (s, br., 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (dd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 1H) ppm.

## 【 0 1 3 9】

20

## 【化 3 5】



## 【 0 1 4 0】

2 - アリール - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オン [式 (9) の化合物] の製造のための一般的な手順 B

$\text{MnO}_2$  (20 ~ 25 当量) を、2 - アリール - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体 (1 当量) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (121 / モル) 中に溶かした溶液に少しずつ添加する。35 ~ 60 分間室温で撹拌した後に、該反応混合物を  $\text{SiO}_2$  をつうじて濾過して、 $\text{MnO}_2$  を分離し、それを EE で数回洗浄する。その濾液を濃縮し、そして残留物を  $\text{SiO}_2$  上でクロマトグラフィーにかけることで、相応の 2 - アリール - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体得られる。2 - アリール - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オン誘導体は、安定でなく、-15 でさえも数日で分解する；有利には該誘導体を、更なる合成手順で複数時間内で変換させる。

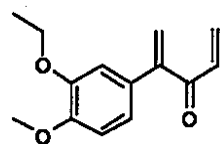
30

## 【 0 1 4 1】

E1. 2 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オン

40

## 【化 3 6】



## 【 0 1 4 2】

一般的な手順 B に従って、 $\text{MnO}_2$  (1.63 g、18.70 ミリモル) 及び 2 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ペンタジエン - 3 - オール (200 mg、0.85 ミリモル) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、PE/EE

50



E 2 : 1、 $R_f = 0.40$  ) の後に、表題化合物 ( 110 mg、0.50 ミリモル ) が黄色の油状物として得られる ;  $C_{14}H_{16}O_3$  ( 232.27 )。

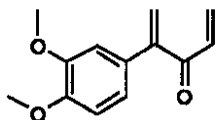
【 0143 】

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.46$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.10 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 5.87 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H; E-5-H), 5.87 (s, 1 H; 1-H), 5.89 (s, 1 H; 1-H), 6.34 (dd,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H; Z-5-H), 6.73 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1 H; 4-H), 6.84–6.93 (m, 3 H) ppm.

【 0144 】

E 2 . 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オン  
【 化 37 】

10



【 0145 】

一般的な手順 B に従って、 $MnO_2$  ( 1.81 g、20.79 ミリモル ) 及び 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール ( 220 mg、0.99 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー (  $SiO_2$ 、PE/EE 2 : 1、 $R_f = 0.40$  ) の後に、表題化合物 ( 122 mg、0.56 ミリモル、56% ) が黄色の油状物として得られる ;  $C_{14}H_{16}O_3$  ( 218.25 )。

20

【 0146 】

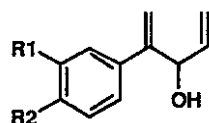
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.88$  (s, 3 H;  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 3 H;  $OCH_3$ ), 5.88 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H; E-5-H), 5.90 (s, 1 H; 1-H), 5.92 (s, 1 H; 1-H), 6.35 (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H; Z-5-H), 6.75 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1 H; 4-H), 6.84–6.95 (m, 3 H; Ph) ppm.

【 0147 】

2 - アリール - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール [ 式 ( 10 ) の化合物 ] の製造のための一般的な手順 C

【 化 38 】

30



【 0148 】

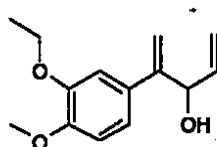
式 ( 8 ) のプロモスチレン誘導体 ( 1 当量 ) を、 $t-BuLi$  ( 2.5 当量 ) を THF ( 2 l / モル ) 中に溶かした溶液に - 78 で滴加し、そして該反応混合物を - 78 で 1.5 時間攪拌する。蒸留したばかりのアクロレイン ( 3 当量 ) を滴加する。 - 78 で更に 1.5 時間攪拌した後に、該反応混合物を室温にまで加温させて、そして  $NH_4Cl$  の水溶液 ( 7 l / モル ) で洗浄する。層を分離し、そして水層を  $CH_2Cl_2$  ( 7 l / モル ) で抽出する。合した有機層を、水 ( 5 l / モル ) で洗浄し、そして乾燥させる (  $MgSO_4$  )。全ての揮発性物質を除去した後に、残留物を  $SiO_2$  上でクロマトグラフィーにかけること、相応の 2 - アリール - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール誘導体を得られる。

40

【 0149 】

F 1 . 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール

## 【化 3 9】



## 【 0 1 5 0】

一般的な手順 C に従って、1 - ブロモ - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) エテン ( 1 . 4 0 g、5 . 4 4 ミリモル )、t - B u L i ( 8 . 0 0 m l、1 3 . 6 0 ミリモル ) 及びアクロレイン ( 9 1 4 m g、1 6 . 3 2 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー [ S i O<sub>2</sub>、P E / E E グラジエント 5 : 1 ~ 2 : 1、R<sub>f</sub> ( P E / E E = 2 : 1 ) = 0 . 3 1 ] の後に、表題化合物 ( 1 . 1 0 g、4 . 6 9 ミリモル ) が無色の油状物として得られる。

10

## 【 0 1 5 1】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.18 (d, br., J = 3.5 Hz, 1 H; OH), 3.87 (s, 3 H), 4.06–4.15 (m, 2 H), 5.08 (s, br., 1 H; 3-H), 5.17 (dt, J = 10.3 Hz, J = 1.4 Hz, 1H; E-5-H), 5.32 (t, br., J = 1.0 Hz, 1 H; 1-H), 5.33 (s, br., 1 H; 1-H), 5.34 (dt, J = 17.2 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H; Z-5-H), 5.96 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1 H; 4-H), 6.81–6.84 (m, 1 H), 6.98–7.01 (m, 2 H) ppm.

20

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (234.29) についての分析計算値: C 71.77, H 7.74; 実測値: C 71.44, H 8.09.

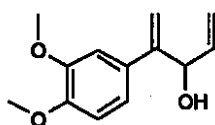
## 【 0 1 5 2】

2 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オールは、+ 4 で十分に長期の安定性を示す。

## 【 0 1 5 3】

F 2 . 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オール

## 【化 4 0】



30

## 【 0 1 5 4】

一般的な手順 C に従って、1 - ブロモ - 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エテン ( 1 . 0 0 g、4 . 1 1 ミリモル )、t - B u L i ( 6 . 0 5 m l、1 0 . 2 8 ミリモル ) 及びアクロレイン ( 6 9 1 m g、1 2 . 3 3 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー ( S i O<sub>2</sub>、P E / E E = 2 : 1、R<sub>f</sub> = 0 . 2 5 ) の後に、表題化合物 ( 3 8 2 m g、1 . 7 4 ミリモル、4 2 % ) が黄色の油状物として得られる; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> ( 2 2 0 . 2 6 )。

40

## 【 0 1 5 5】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.95 (s, br., 1H; OH), 3.88 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 5.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H; 3-H), 5.19 (dt, J = 10.3 Hz, J = 1.2 Hz, 1H; E-5-H), 5.34 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.35 (dt, J = 18.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 5.97 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 5.7 Hz, 1H; 4-H), 6.82–6.84 (m, 1H), 7.00–7.02 (m, 2H) ppm.

## 【 0 1 5 6】

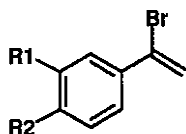
2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 , 4 - ペンタジエン - 3 - オールは、+ 4 で十分に長期の安定性を示す。

50

## 【 0 1 5 7 】

プロモスチレン [ 式 ( 1 1 ) の化合物 ] の製造のための一般的な手順 D

## 【 化 4 1 】



## 【 0 1 5 8 】

10

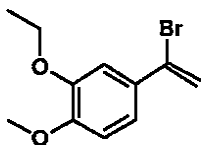
HBr ( 酢酸中 3 3 %、1 当量 ) を、式 ( 9 ) のフェニルアセチレン誘導体 ( 1 当量 ) に N<sub>2</sub> 雰囲気下で滴加する。1 5 分間撹拌した後に、水 ( 5 l / モル ) を、該反応混合物に添加し、そして層を分離する。水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 0 l / モル ) で抽出する。合した有機層を、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 4 l / モル ) で洗浄し、そして乾燥させる ( MgSO<sub>4</sub> )。全ての揮発性物質を真空下で除去した後に、残留物を SiO<sub>2</sub> 上でクロマトグラフィーすることで、相応のプロモスチレン誘導体が得られる。

## 【 0 1 5 9 】

G 1 . 1 - ブロモ - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) エテン

## 【 化 4 2 】

20



## 【 0 1 6 0 】

一般的な手順 D に従って、HBr ( 酢酸中 3 3 %、1 . 2 2 ml、0 . 5 1 g、6 . 2 5 ミリモル ) 及び 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニルアセチレン ( 1 . 1 0 g、6 . 2 5 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> PE / EE 5 : 1、R<sub>f</sub> = 0 . 3 5 ) の後に、表題化合物 ( 1 . 5 3 g、5 . 8 3 ミリモル ) が褐色の油状物として得られる ; C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> ( 2 5 7 . 1 3 )。

30

## 【 0 1 6 1 】

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ = 1.48 ( t, J = 7.0 Hz, 3 H; CH<sub>3</sub> ), 3.88 ( s, 3 H; OCH<sub>3</sub> ), 4.13 ( q, J = 7.0 Hz, 2 H; OCH<sub>2</sub> ), 5.68 ( d, J = 2.0 Hz, 1 H; CH<sub>2</sub> ), 6.01 ( d, J = 2.0 Hz, 1 H; CH<sub>2</sub> ), 6.82 ( d, J = 8.4 Hz, 1 H ), 7.11 ( d, J = 2.2 Hz, 1 H ), 7.17 ( dd, J = 8.4 Hz, J = 2.2 Hz, 1 H ) ppm.

## 【 0 1 6 2 】

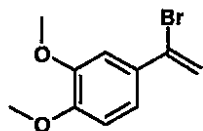
1 - ブロモ - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) エテンは、周囲温度で長期の安定性を示さないが、- 1 5 で数日間貯蔵できる。

## 【 0 1 6 3 】

40

G 2 . 1 - ブロモ - 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エテン

## 【 化 4 3 】



## 【 0 1 6 4 】

一般的な手順 D に従って、HBr ( 酢酸中 3 3 %、1 . 1 1 ml、0 . 5 0 g、6 . 1 7 ミリモル ) 及び 3 , 4 - ジメトキシフェニルアセチレン ( 1 . 0 0 g、6 . 1 7 ミリモ

50

ル)を変換して、後処理及びクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  PE/EE 5:1、 $R_f = 0.41$ )の後に、表題化合物(1.30 g、5.35ミリモル)が褐色の油状物として得られる; $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (243.10)。

【0165】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.88$  (s, 3 H;  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3 H;  $\text{OCH}_3$ ), 5.69 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 6.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H;  $\text{CH}_2$ ), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.17 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H) ppm.

【0166】

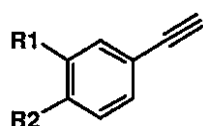
1 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エテンは、周囲温度で長期の安定性を示さないが、 $-15^\circ\text{C}$  で数日間貯蔵できる。

10

【0167】

アリールアセチレン [式(12)の化合物] の製造のための一般的な手順 E

【化44】



【0168】

20

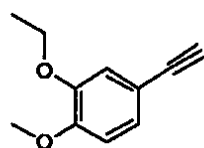
式(10)の1 - アリール - 2, 2 - ジブromoエテン誘導体(1当量)を、無水THF( $6.5\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}$ )中に溶解させ、そしてその溶液を $\text{N}_2$ 雰囲気下で $-78^\circ\text{C}$ に冷却する。 $n\text{-BuLi}$ (2.2当量)を、前記の撹拌された溶液に0.5時間かけて添加する。 $-78^\circ\text{C}$ で1時間撹拌を継続し、その時間後に、冷却浴を取り除き、そして該反応混合物を室温で1.5時間撹拌する。該反応を、飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (121/モル)で停止させ、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (141/モル)で抽出する。合した有機抽出物を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させる。残留物を $\text{SiO}_2$ 上でクロマトグラフィーにかけることによって、相応のアリールアセチレン誘導体を得られる。

【0169】

H1. 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニルアセチレン

30

【化45】



【0170】

一般的な手順Eに従って、2, 2 - ジブromo - 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) エテン(5.00 g、14.88ミリモル)及び $n\text{-BuLi}$ (20.46 ml、32.74ミリモル)を変換させ、後処理及びクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、PE/EE = 5:1、 $R_f = 0.31$ )の後に、表題化合物(2.60 g、14.76ミリモル、99%)が無色の固体として得られる。融点 $95 \sim 96^\circ\text{C}$ 。

40

【0171】

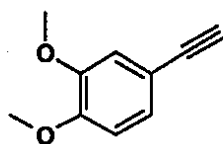
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.46$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 6.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.09 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1 H) ppm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (176.22)についての分析計算値: C 74.98, H 6.86; 実測値: C 74.93, H 6.85.

【0172】

50

H 2 . 3 , 4 - ジメトキシフェニルアセチレン  
【化 4 6】



【 0 1 7 3】

一般的な手順 E に従って、2, 2 - ジブromo - 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エテン ( 4 . 0 0 g、1 2 . 4 0 ミリモル ) 及び n - B u L i ( 1 7 . 1 1 m l、2 7 . 2 8 ミリモル ) を変換させ、後処理及びクロマトグラフィー ( S i O<sub>2</sub>、P E / E E = 1 : 1、R<sub>f</sub> = 0 . 5 1 ) の後に、表題化合物 ( 1 . 7 0 g、1 0 . 4 8 ミリモル、8 5 % ) が無色の固体として得られる。融点 7 1 ~ 7 2 。

【 0 1 7 4】

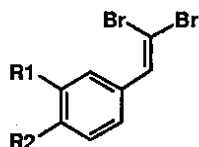
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.01 (s, 1H; CH), 3.88 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H; OCH<sub>3</sub>), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H; CH), 6.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H; CH), 7.11 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H; CH) ppm.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (162.19) についての分析計算値: C 74.06, H 6.21; 実測値: C 73.97, H 6.30.

【 0 1 7 5】

1 - アリール - 2 , 2 - ジブromoエテン [ 式 ( 1 3 ) の化合物 ] の製造のための一般的な手順 F

【化 4 7】

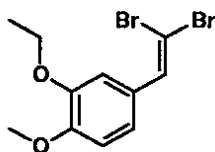


【 0 1 7 6】

四臭化炭素 ( 1 当量 ) を無水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 . 5 l / モル ) 中に溶かしよく攪拌した溶液に 0 で、トリフェニルホスフィン ( 2 当量 ) を添加し、そして次いで式 1 4 のベンゾアルデヒド誘導体 ( 1 当量 ) を添加する。得られた溶液を 1 0 ~ 1 5 分間攪拌し、水 ( 2 . 5 l / モル ) で洗浄し、そして乾燥させる ( M g S O<sub>4</sub> )。全ての揮発性物質を真空下で除去した後に、残留物を S i O<sub>2</sub> 上でクロマトグラフィーすることで、相応の 1 - アリール - 2 , 2 - ジブromoエテン誘導体得られる。

【 0 1 7 7】

I 1 . 2 , 2 - ジブromo - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) エテン  
【化 4 8】



【 0 1 7 8】

一般的な手順 F に従って、四臭化炭素 ( 3 . 7 0 g、1 1 . 1 0 ミリモル )、トリフェニルホスフィン ( 5 . 8 2 g、2 2 . 2 0 ミリモル ) 及び 3 - エトキシ - 4 - メトキシベンゾアルデヒド ( 2 . 0 0 g、1 1 . 1 0 ミリモル ) を変換して、後処理及びクロマトグ

ラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $R_f = 0.55$  ) の後に、表題化合物 ( 3.37 g、10.03 ミリモル ) が淡黄色の固体として得られる。融点 41 ~ 42 。

【 0 1 7 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.46$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H;  $\text{OCH}_2$ ), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H; CH), 7.10 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H; CH), 7.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H; CH), 7.38 (s, 1H; CH) ppm.

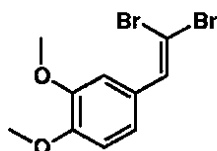
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$  (336.02) についての分析計算値 : C 39.32, H 3.60; 実測値 : C 39.32, H 3.62.

10

【 0 1 8 0 】

I 2. 2, 2 - ジブromo - 1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) エテン

【 化 4 9 】



【 0 1 8 1 】

20

一般的な手順 F に従って、四臭化炭素 ( 4.00 g、12.05 ミリモル )、トリフェニルホスフィン ( 6.30 g、24.10 ミリモル ) 及び 3, 4 - ジメトキシベンゾアルデヒド ( 2.00 g、12.05 ミリモル ) を変換させて、後処理及びクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $R_f = 0.48$  ) の後に、表題化合物 ( 3.76 g、11.68 ミリモル、97% ) が黄色の油状物として得られる。

【 0 1 8 2 】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.89$  (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H; CH), 7.10 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H; CH), 7.19 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H; CH), 7.41 (s, 1H; CH) ppm.

30

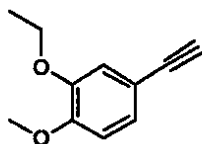
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$  (321.99) についての分析計算値 : C 37.30, H 3.13; 実測値 : C 37.05, H 3.15.

【 0 1 8 3 】

3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニルアセチレンへの代替経路 :

H 1. 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニルアセチレン

【 化 5 0 】



40

【 0 1 8 4 】

3 - エトキシ - 4 - メトキシアセトフェノン ( 2.60 g、13.4 ミリモル ) を THF ( 7 ml ) 中に溶かした溶液を、LDA ( 7.05 ml、1.51 g、14.07 ミリモル ) を THF ( 10 ml ) 中に入れたものに、 $\text{N}_2$  雰囲気下で - 78 においてゆっくりと添加し、そして該反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌する。次いで、ジエチルクロロホスフェート ( 2.51 g、14.07 ミリモル ) を添加し、そして該反応混合物を室温にまで加温する ( 3 時間 )。再び - 78 にまで冷却した後、LDA ( 15.1 ml、3.23 g、30.15 ミリモル ) を 30 分間かけて滴加し、そして該反応混合物を室温にまで加温する ( 3 時間 )。0 で水を添加 ( 10 ml ) し、そして該反応混合物を 0 で 20 分間攪拌する。相分離を行い、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 x 50 ml ) で抽出する。合

50

した抽出物を1NのHCl(40ml)で洗浄し、水(3×100ml)で洗浄し、そして乾燥させる(MgSO<sub>4</sub>)。溶剤を真空下で除去し、そして残留物をSiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィー(PE/EE=5:1、R<sub>f</sub>=0.31)にかけることで、表題化合物が無色の固体として得られる(1.33g、7.60ミリモル、56%)。融点95~96

【0185】

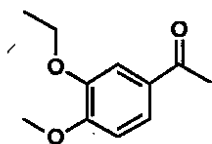
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H) ppm.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (176.22) についての分析計算値: C 74.98, H 6.86; 実測値: C 74.93, H 6.85.

【0186】

K. 3-エトキシ-4-メトキシアセトフェノン

【化51】



【0187】

3-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン(4.00g、24.1ミリモル)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.77g、48.1ミリモル)をDMF(20ml)中に入れた懸濁液を、100℃で30分間加熱し、そして次いで室温に冷却する。臭化エチル(5.25g、48.14ミリモル)をゆっくりと滴加し、そして該反応混合物を100℃で6時間加熱する。溶剤を除去した後に、残留物を水(40ml)中に溶解させ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50ml)で抽出する。合した抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮する。粗生成物を2-プロパノール(25ml)から再結晶させることで、表題化合物が細い針状物(3.97g、20.44ミリモル)として得られる。融点63~64℃。

【0188】

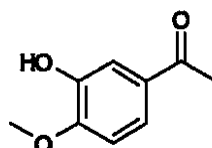
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3 H; CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3 H; CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2 H; OCH<sub>2</sub>), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H; CH), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1 H; CH), 7.57 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1 H; CH) ppm.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (194.23) についての分析計算値: C 68.02, H 7.26; 実測値: C 67.90, H 7.36.

【0189】

L. 3-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン

【化52】



【0190】

3,4-ジメトキシ-アセトフェノン(15g、83ミリモル)を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(75ml)中に溶かした溶液を、65℃で46時間攪拌する。室温に冷却した後に、該反応混合物を氷(300g)に注入し、そして1時間攪拌する。その沈殿物を濾別し、水で洗浄し、そしてNaOH(1モル/l、190ml、0.19モル)中に再溶解させる。該混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml)で抽出する。水性NaOH層を、濃HCl(30ml)で

10

20

30

40

50

酸性化し、1.5時間(氷冷)攪拌し、そして濾別することで、沈殿した3-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノンが淡褐色の固体(8.291g、49.89ミリモル)として得られる。融点72~74。

【0191】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.55 (s, 3 H;  $\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 3 H;  $\text{OCH}_3$ ), 5.94 (s, 1 H; OH), 6.90-6.92 (m, 1 H), 7.56-7.57 (m, 2 H) ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$  (166.18)についての分析計算値: C 65.05, H 6.07; 実測値: C 64.70, H 6.08.

10

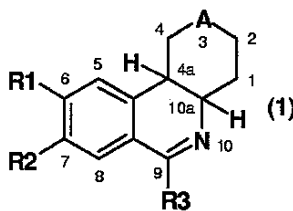
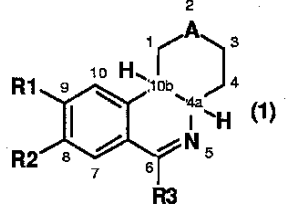
【0192】

明細書と特許請求の範囲をとおした本発明による化合物の番号付けと名称は、MDL情報システムGmbH社のプログラムAutonom2000によって作製された。以下の表に、Autonom2000によって作製された番号付け及び名称とACD IUPAC名、Science Serve Elsevier MDL (IUPAC準拠)によって作製された番号付け及び名称との一致リストを示している。

【0193】



【 0 1 9 4 】

Autonom 2000により作製された番号付けと名称	ACD IUPAC名によって作製された番号付けと名称 (IUPAC準拠)
<p>番号付け:</p> 	<p>番号付け:</p> 
最終生成物1~5	
<p>1. 4-((4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-1, 4, 4a, 10a-テトラヒドロ-2H-3-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N, N-ジイソプロピル-ベンザミド</p>	<p>4-[(4aR, 10bR)-9-エトキシ-8-メトキシ-3, 4, 4a, 10b-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]イソキノリノ-6-イル]-N, N-ジイソプロピルアミド</p>
<p>2. 4-((4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-ヘキサヒドロ-3H-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N, N-ジイソプロピル-ベンザミド(ジアステレオマー-A)</p>	<p>4-[(4aR, 10bR)-9-エトキシ-8-メトキシ-2-オキシド-3, 4, 4a, 10b-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]イソキノリノ-6-イル]-N, N-ジイソプロピルベンザミド(ジアステレオマー-A)</p>
<p>3. 4-((4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-ヘキサヒドロ-3H-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N, N-ジイソプロピル-ベンザミド(ジアステレオマー-B)</p>	<p>4-[(4aR, 10bR)-9-エトキシ-8-メトキシ-2-オキシド-3, 4, 4a, 10b-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]イソキノリノ-6-イル]-N, N-ジイソプロピルベンザミド(ジアステレオマー-B)</p>
<p>4. 4-((4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-3, 3-ジオキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-ヘキサヒドロ-3H-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N, N-ジイソプロピル-ベンザミド</p>	<p>4-[(4aR, 10bR)-9-エトキシ-8-メトキシ-2, 2-ジオキシド-3, 4, 4a, 10b-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]イソキノリノ-6-イル]-N, N-ジイソプロピルベンザミド</p>
<p>5. 4-((4aR, 10aR)-6-エトキシ-7-メトキシ-3, 3-ジオキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-ヘキサヒドロ-3H-チア-10-アザ-フェナントレン-9-イル)-N, N-ジイソプロピル-ベンザミド</p>	<p>4-[(4aR, 10bR)-9-エトキシ-8-メトキシ-2, 2, 5-トリオキシド-3, 4, 4a, 10b-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]イソキノリノ-6-イル]-N, N-ジイソプロピルベンザミド</p>

30

【表 2】

Autonom 2000により作製された番号付けと名称	ACD IUPAC名によって作製された番号付けと名称 (IUPAC準拠)
出発生成物及び中間体A1～D2	
A1. N-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1 <sup>H</sup> -チオピラン-4-イル]-N', N'-ジイソプロピルテレフタルアミド	N-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル]-N, N-ジイソプロピルテレフタルアミド
A2. N-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル]-N', N'-ジイソプロピルテレフタルアミド	N-[(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル]-N, N-ジイソプロピルテレフタルアミド
B1. (3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 1-ジオキソ-1 <sup>H</sup> -ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルアミン	(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1, 1-ジオキソ
B2. (3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 1-ジオキソ-1 <sup>H</sup> -ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イルアミン塩酸塩	(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン塩酸塩
B3. [(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-イル]-(1R)-1-フェニルエチル)-アミン塩酸塩	(3R, 4R)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン塩酸塩
C. 3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 1-ジオキソテトラヒドロ-1 <sup>H</sup> -チオピラン-4-オン	3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン 1, 1-ジオキソ
D1. 3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-オン	3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン
D2. 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)テトラヒドロチオピラン-4-オン	3-(3, 4-ジメトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン

## 【0195】

## 産業上利用可能性

本発明による化合物は、工業的利用を可能にする有用な薬理学的特性を有する。選択的環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)インヒビター(特にタイプ4)として、これらは一方で気管支治療薬(拡張拡張を原因とするが、その呼吸数又は呼吸力の増大作用をも原因とする気道障害の治療のため)として、そしてその血管拡張作用のため勃起不全の解除のために適しているが、他方では、特に疾患、特に例えば気道(喘息予防)、皮膚、腸管、眼、CNS及び関節の炎症状態の治療のために適当であり、これらはメディエーター、例えばヒスタミン、PAF(血小板活性因子)、アラキドン酸代謝物、例えばロイコトリエン及びプロスタグランジン、サイトカイン、インターロイキン、ケモカイン、 $\alpha$ -インターフェロン、 $\beta$ -インターフェロン及び $\gamma$ -インターフェロン、腫瘍壊死因子(TNF)又は酸素フリーラジカル及びプロテアーゼによって媒介される。本願明細書では、本発明による化合物は低い毒性、良好な腸内吸収(高い生物学的利用能)、広い治療範囲及び重篤な副作用の不在によって特徴付けられる。

## 【0196】

10

20

30

40

50

それらのPDE阻害特性のため、本発明による化合物はヒト医学及び獣医学において療法剤として使用でき、その際、これらは、例えば以下の疾患の治療及び予防のために使用できる：種々の原因（気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息、肺気腫、COPD）による急性および慢性の（特に炎症性およびアレルギー誘発性）気道障害、皮膚病（特に増殖性、炎症性およびアレルギー性）、例えば乾癬（尋常性）、中毒性湿疹およびアレルギー接触性湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域の痒み症、円形脱毛症、肥厚性瘢痕、円板状エリテマトーデス、ろ胞性および広範囲の膿皮症、内因性および外因性座瘡、酒土性座瘡および他の増殖性、炎症性およびアレルギー性の皮膚疾患、TNFおよびロイコトリエンの過剰放出に基づく障害、例えば関節性の障害（リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症および他の関節の症状）、免疫系の障害（AIDS、多発性硬化症）、移植片対宿主反応、移植拒否反応、ショック症状（敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群およびARDS（成人呼吸窮迫症候群））、ならびに胃腸領域における全身性炎症（クローン病および潰瘍性大腸炎）、上部気道（咽頭、鼻）領域および隣接領域（副鼻腔、目）でのアレルギー性および/または慢性の免疫不全性反応に基づく疾患、例えばアレルギー性鼻炎/アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎/慢性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎および鼻ポリープ、さらにはPDEインヒビターによって治療することができる心臓疾患、例えば心不全、またはPDEインヒビターの組織弛緩作用から治療することができる疾患、例えば、勃起機能不全または腎臓結石に関連する腎臓および尿管の疼痛。更に、本発明の化合物は、尿崩症、I型及びII型の糖尿病、白血病、骨粗鬆症及び脳の代謝抑制に関連する症状、たとえば大脳老化、老年性痴呆（アルツハイマー氏病）、パーキンソン氏病又は多発拘束性痴呆に関連する記憶障害の治療に有用であり、また中枢神経系の障害、たとえば、鬱病又は動脈硬化性痴呆の治療に有用である。

#### 【0197】

更に本発明は、疾病、特に先に例示した疾病の治療及び/又は予防で使用するための本発明による化合物、製剤学的に認容性の水和物、溶媒和物、塩又はN-オキシドに関する。

#### 【0198】

更に、本発明は、特に先に例示した疾病の治療及び/又は予防のための、本発明による化合物、製剤学的に認容性の水和物、溶媒和物、塩又はN-オキシド1種以上と製剤学的に認容性の助剤及び/又は賦形剤1種以上とを含有する医薬組成物に関する。

#### 【0199】

また本発明は、本発明による化合物、製剤学的に認容性の水和物、溶媒和物、塩又はN-オキシドを、PDE4（PDE3/4）阻害が有効な疾病の治療及び/又は予防のための医薬組成物、特に先に例示した疾病の1種以上の治療及び/又は予防のための医薬組成物の製造において用いる使用に関する。

#### 【0200】

更に本発明は、ヒトを含む哺乳動物であって前記の疾病を患い又は前記の疾病に感受性の哺乳動物において、PDE4（又はPDE3/4）阻害が有効な疾病1種以上の治療及び/又は予防のための方法であって、特に前記の疾病が先に例示した疾病の1種以上である方法に関する。該方法は、かかる治療及び/又は予防を必要とする哺乳動物に、本発明による化合物、水和物、溶媒和物、塩又はN-オキシド1種以上の治療学的又は予防的に有効な量を投与することを特徴とする。

#### 【0201】

該医薬組成物は、本発明による化合物、薬理学的に認容性の水和物、溶媒和物、塩又はN-オキシド（以下に"有効化合物"と呼称する）1種以上を、0.1～99.9質量%、有利には5～95質量%、より有利には20～80質量%の全量で含有してよい。

#### 【0202】

製剤学的に認容性の助剤及び賦形剤として、医薬組成物の製造に適していると知られた任意の助剤及び賦形剤を使用することができる。その例は、これらに制限されないが、溶

剤、分散剤、乳化剤、溶解剤、ゲル形成剤、軟膏基剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、担体 (carrier)、充填剤、結合剤、増粘剤、錯形成剤、崩壊剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、滑沢剤、被覆剤、噴射剤、浸透圧調整剤、界面活性剤、着色剤、フレーバー、甘味料及び色素を含む。特に、所望の配合及び所望の投与様式に適した型の助剤及び賦形剤が使用される。

#### 【0203】

医薬組成物は、例えば錠剤、被覆錠剤 (糖剤)、丸剤、カシェ剤、カプセル剤 (カプレット剤)、顆粒剤、粉剤、坐剤、液剤 (例えば滅菌溶液)、エマルジョン剤、懸濁液剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、油剤、ゲル剤、スプレー剤及びパッチ剤 (例えば経皮治療系) に "製剤" することができる。付加的に、医薬組成物は、例えば

10

#### 【0204】

有効化合物 1 種以上及び助剤及び / 又は賦形剤 1 種以上を含有する医薬組成物は、当業者に公知のようにして、例えば溶解、混合、造粒、糖剤製造、湿式粉碎、乳化、カプセル化、閉じ込め又は凍結乾燥の方法によって製造することができる。

#### 【0205】

選択される製剤は、とりわけ医薬組成物の投与形路に依存する。本発明の医薬組成物は、任意の好適な経路によって、例えば経口、舌下、頬内、静脈内、筋内、皮下、皮内、局所、経皮、鼻内、眼内、腹腔内、胸骨内、歯冠内、経尿道、直腸内又は膈内の投与によ

20

#### 【0206】

特に、経口投与のためには、錠剤、被覆錠剤 (糖剤)、丸剤、カシェ剤、カプセル剤 (カプレット剤)、顆粒剤、液剤、エマルジョン剤及び懸濁液剤が、例えば適している。特に、前記の製剤は、例えば腸溶形、速放形、遅延放出形又は徐放形であるように適合させることができる。前記の剤形は、例えば錠剤の被覆によって、異なる条件 (例えば pH 条件) 下に崩壊する層により分離された幾つかのコンパートメントに錠剤を分けることによ

って、又は有効化合物と生分解性ポリマーとを組み合わせることによって得ることができる。

#### 【0207】

特に、経口投与のためには、錠剤、被覆錠剤 (糖剤)、丸剤、カシェ剤、カプセル剤 (カプレット剤)、顆粒剤、液剤、エマルジョン剤及び懸濁液剤が、例えば適している。特に、前記の製剤は、例えば腸溶形、速放形、遅延放出形又は徐放形であるように適合させることができる。前記の剤形は、例えば錠剤の被覆によって、異なる条件 (例えば pH 条件) 下に崩壊する層により分離された幾つかのコンパートメントに錠剤を分けることによ

30

#### 【0208】

吸入による投与は、有利にはエーロゾルを用いることによってなされる。エーロゾルは、液体 - 気体分散物、固体 - 気体分散物又は液体 / 固体混合物 - 気体分散物である。

エーロゾルは、エーロゾル生成装置、例えば乾燥粉末吸入器 (DPI)、加圧式定量噴霧式吸入器 (PMDI) 及びネブライザーを用いることによって生成させることができる。投与されるべき有効化合物の種類に応じて、エーロゾル生成装置は、有効化合物を、粉末、溶液又は分散液の形で含有してよい。粉末は、例えば以下の助剤：担体、安定剤及び充填剤の 1 種以上を含有してよい。溶液は、溶剤の他に、例えば以下の助剤：噴射剤、溶解剤 (助溶剤)、界面活性剤、安定剤、緩衝剤、浸透圧調整剤、保存剤及びフレーバーの 1 種以上を含有してよい。分散液は、分散剤の他に、たとえば以下の助剤：噴射剤、界面

40

#### 【0209】

エーロゾル粒子 (固体、液体又は固体 / 液体粒子) の粒径は、有利には  $100\text{ }\mu\text{m}$  未満、より有利にはその粒径は、 $0.5\text{ }\mu\text{m}$  ~  $10\text{ }\mu\text{m}$  の範囲、特に  $2\text{ }\mu\text{m}$  ~  $6\text{ }\mu\text{m}$  の範囲にある ( $D_{50}$  値、レーザ回折により測定される)。

#### 【0210】

吸入投与に使用できる特定のエーロゾル生成装置は、これらに制限されないが、Cyc

50

l o h a l e r (登録商標)、D i s k h a l e r (登録商標)、R o t a d i s k (登録商標)、T u r b o h a l e r (登録商標)、A u t o h a l e r (登録商標)、T u r b o h a l e r (登録商標)、N o v o l i z e r (登録商標)、E a s y h a l e r (登録商標)、A e r o l i z e r (登録商標)、J e t h a l e r (登録商標)、D i s k u s (登録商標)、U l t r a h a l e r (登録商標)及びM y s t i c (登録商標)の型の吸入器を含む。エーロゾル生成装置は、吸入効率の改善のために、スパーサ又はエキスパンダ、例えばA e r o c h a m b e r (登録商標)、N e b u l a t o r (登録商標)、V o l u m a t i c (登録商標)及びR o n d o (登録商標)と組み合わせることができる。

#### 【0211】

10

局所投与の場合に、好適な医薬製剤は、例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、ゲル剤、粉剤、液剤、エマルジョン剤、懸濁液剤、油剤、スプレー剤及びパッチ剤（例えば経皮治療系）である。

#### 【0212】

非経口の投与様式、例えば静脈内、筋内、皮下、皮内、腹腔内及び胸骨内の投与のためには、有利には液剤（例えば滅菌溶液、等張溶液）が使用される。これらは、有利には、注射又は点滴の技術によって投与される。経鼻投与の場合に、例えば小滴形で適用されるスプレー剤及び液剤が好ましい製剤である。

#### 【0213】

眼内投与のためには、小滴形で適用される液剤、ゲル剤及び軟膏剤が例示される製剤である。

20

#### 【0214】

一般に、本発明による医薬組成物は、有効化合物の用量がPDEインヒビターに慣用の範囲であるように適用することができる。吸入による投与のための用量は慣用に1日あたり0.1～3mgである。全身治療（経口又は静脈内）の場合の慣用の用量は1日あたり1キログラムにつき0.01～10mg、有利には1日あたり1キログラムにつき0.03～3mgである。これに関して、用量は、使用される特定の化合物、治療される種、治療される被験体の年齢、体重、全体的な健康、投与の様式及び時間、排泄速度、治療されるべき疾病の重度及び薬剤の組み合わせに依存することを留意すべきである。医薬組成物は、1日当たり単一投与で又は複数のサブドーズで、例えば1日あたり2～4回投与で投与することができる。

30

#### 【0215】

##### 生物学的調査

セカンドメッセンジャーのサイクリックAMP(cAMP)は炎症細胞及び免疫応答を担う細胞の障害に関してよく知られている。PDE4補酵素は免疫疾患の開始及び伝播に関連する細胞において広範に発現され(H Tenor and C Schudt, in "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996)、かつその障害は細胞内cAMP濃度の増大をもたらし、従って細胞活性の障害をもたらし(J E Souness et al., Immunopharmacology 47:127-162, 2000)。

40

#### 【0216】

種々の動物モデルにおけるインビボでのPDE4インヒビターの抗炎症能力が記載されている(MM Teixeira, TIPS 18:164-170, 1997)。細胞レベルでの(インビボ)PDE4障害の調査のために、多くの種々の前炎症反応を測定できる。例は好中性(C Schudt et al., Arch Pharmacol 344:682-690, 1991)又は好酸性(A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114:821-831, 1995)の顆粒球のスーパーオキシド産生であり、これはルミノールで増強される化学発光として、又は単球、マクロファージ又は樹状細胞における腫瘍壊死因子の合成として測定できる(Gantne

50

r et al., Brit J Pharmacol 121:221-231, 1997, and Pulmonary Pharmacol Therap 12:377-386, 1999)。更にPDE4インヒビターの免疫調節能力はサイトカイン合成又は増殖のようなT細胞応答の阻害から明らかである(DM Essayan, Biochem Pharmacol 57:965-973, 1999)。前記の前炎症メディエーターの分泌を阻害する物質はPDE4を阻害する物質である。従って本発明による化合物によるPDE4阻害は炎症プロセス抑制の主要な指標である。

#### 【0217】

##### PDE3及びPDE4活性の阻害の測定方法

PDE4B2(GB番号M97515)はM. Conti教授(スタンフォード大学、米国)の寄贈である。元のプラスミド(pCMV5)からプライマーRb9(5'-GCCAGCGTGCAATAATGAAGG-3')及びRb10(5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3')を用いるPCRを介して増幅させ、そしてPCR-Bacベクター(インビトロジェン、フローニンゲン、NL)中にクローニングした。

#### 【0218】

組み換えバキュロウイルスをSF9昆虫細胞で相同組み換えによって作成した。発現プラスミドを標準的のプロトコール(ファーマーミンジェン、ハンプルク)を使用してBac-N-Blue(インビトロジェン、フローニンゲン、NL)又はBaculo-Gold DNA(ファーマーミンジェン、ハンプルク)と一緒に同時トランスフェクションさせた。野生型のウイルス不含の組み換えウイルス上清をブランクアッセイ法を用いて選択した。次いで、高力価のウイルス上清を3回増幅することによって製造した。PDE4B2を、血清不含のSF900培地(ライフテクノロジーズ、ペイズリー、UK)中で1~10のMOI(感染多重度)で $2 \times 10^6$ 細胞/mlで感染させることによってSF21細胞中に発現させた。該細胞を28℃で48~72時間培養し、次いでこれらの細胞を1000g及び4℃で5~10分間かけてペレット化した。

#### 【0219】

SF21昆虫細胞を約 $10^7$ 細胞/mlの濃度で氷冷(4℃)均質化バッファー(20 mMのTris、pH8.2、以下のものを含有する:140 mMのNaCl、3.8 mMのKCl、1 mMのEGTA、1 mMのMgCl<sub>2</sub>、10 mMのβ-メルカプトエタノール、2 mMのベンズアミジン、0.4 mMのPefablock、10 μMのロイペプチン、10 μMのペプスタチンA、5 μMのトリプシンインヒビター)中で再懸濁させ、そして超音波により破碎させた。均質物を次いで1000×gで10分間遠心分離し、そして上清を引き続きの使用まで-80℃で貯蔵した(以下参照)。タンパク質含量をブラッドフォード法(BioRad、ミュンヘン)によってスタンダードとしてBSAを用いて測定した。

#### 【0220】

PDE4B2活性を前記化合物によって、アマシャムバイオサイエンス(手順説明書"phosphodiesterase[3H] cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"を参照のこと)によって提供された改変されたSPA(シンチレーション近接アッセイ)試験において、96ウェルのマイクロタイタープレート(MTP)中で実施して阻害した。試験容量は100 μlであり、これは20 mMのTrisバッファー(pH7.4)、0.1 mgのBSA(ウシ血清アルブミン)/ml、5 mMのMg<sup>2+</sup>、0.5 μMのcAMP(約50000 cpmの[<sup>3</sup>H] cAMPを含む)、1 μMのそれぞれのDMSO中希釈物及び効率的な組み換えPDE(1000×g上清、上記参照)を含有し、10~20%のcAMPが前記の試験条件下に変換されることを保証した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度(1% v/v)は実質的に調査されるPDEの活性に影響を及ぼさない。37℃で5分間ブレインキュベートした後に、基質(cAMP)を添加することによって反応を開始させ、そしてアッセイ物を更に15分間インキュベートし、次いでSPAビーズ(50 μl)を添加することによって反応を停止さ

せた。製造元の説明に従って、SPAビーズを事前に水中に再懸濁させるが、次いで水中で1:3(v/v)に希釈し、希釈された溶液も3mMのIBMXを含有し、それによりPDE活性の完全な停止を保証した。該ビーズが沈殿した後に(>30分)、MTPの分析を市販のルミネッセンス検出装置において行う。化合物のPDE活性の阻害についての相応のIC<sub>50</sub>値を濃度-作用曲線から非線形回帰によって測定する。

【0221】

本発明による化合物について測定された阻害値は以下の第1表からわかり、そこでは化合物の番号は実施例の番号に相当する。

【0222】

第1表

PDE4活性の阻害[ - log IC<sub>50</sub> (モル/l) として測定した ]

【表3】

化合物	PDE4 阻害
1	9.14
2	6.84
3	8.48
5	7.7

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)** A 6 1 P 43/00 1 1 1  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)** A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74)復代理人 100156812

弁理士 篠 良一

(74)復代理人 100143959

弁理士 住吉 秀一

(74)復代理人 100157451

弁理士 河辺 幸代

(74)復代理人 100167852

弁理士 宮城 康史

(74)復代理人 100114292

弁理士 来間 清志

(72)発明者 ディーター フロッカーツィ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6

(72)発明者 ウルリッヒ カウツ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ プロフェッソア - シュミダー - シュトラーセ 1 2

(72)発明者 アルミン ハッツエルマン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3

(72)発明者 クリストフ ツィット

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラーセ 2 0 9 デー

(72)発明者 アンドレア ヴォールゼン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ バッハガッセ 1 2

(72)発明者 デーゲンハルト マルクス

ドイツ連邦共和国 モース オーベレ ロイテ 1 5

(72)発明者 ハンス - ペーター クライ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ハーフナーシュトラーセ 1 2

(72)発明者 イェンス クリストッフアース

ドイツ連邦共和国 オルデンブルク エーデヴェヒター ラントシュトラーセ 7 0

(72)発明者 アンナ ロズィアク

ドイツ連邦共和国 オルデンブルク エーデヴェヒター ラントシュトラーセ 7 0

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 0 3 4 4 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 1 3 7 9 3 ( J P , A )

特表 2 0 0 0 - 5 0 3 9 9 6 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 2 3 5 0 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 2 / 0 0 5 6 1 6 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 2 - 5 3 4 5 0 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 3 4 5 0 8 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 4 0 1 0 7 ( J P , A )

Zhurnal Organicheskoi Khimii , 1 9 8 5 年 , 21(5) , 1102-1107

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)



C07D 495/04  
A61K 31/4743  
A61P 11/00  
A61P 17/00  
A61P 29/00  
A61P 43/00  
C07D 335/02  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)  
WPI