

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3846899号
(P3846899)

(45) 発行日 平成18年11月15日(2006.11.15)

(24) 登録日 平成18年9月1日(2006.9.1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
C 0 7 C 311/08 (2006.01)	C 0 7 C 311/08

請求項の数 10 (全 15 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平8-521658 (86) (22) 出願日 平成7年12月21日(1995.12.21) (65) 公表番号 特表平11-500418 (43) 公表日 平成11年1月12日(1999.1.12) (86) 国際出願番号 PCT/US1995/016017 (87) 国際公開番号 W01996/021643 (87) 国際公開日 平成8年7月18日(1996.7.18) 審査請求日 平成14年12月5日(2002.12.5) (31) 優先権主張番号 08/371,533 (32) 優先日 平成7年1月10日(1995.1.10) (33) 優先権主張国 米国(US)</p>	<p>(73) 特許権者 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番 (74) 代理人 弁理士 青山 稔 (74) 代理人 弁理士 田中 光雄 (74) 代理人 弁理士 矢野 正樹</p>
--	--

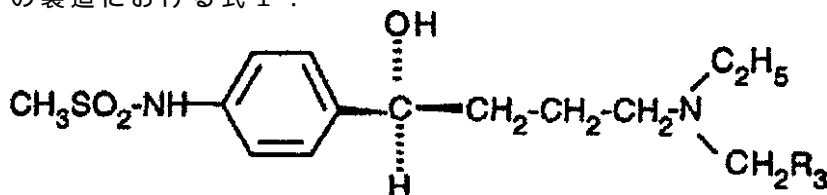
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メタンスルホンアミドの抗不整脈(S) - エナンチオマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療上有効量投与することによって、患者における心臓不整脈を治療するのに有用な医薬の製造における式I:

[式中、R₃は1のフッ素原子で置換されたC₁₋₉アルキル]

で示される(S)エナンチオマー化合物またはその薬理学上許容される塩の使用。

【請求項2】

該有効量が約0.01~約300mgである請求項1記載の使用。

【請求項3】

該化合物が、経口、舌下、皮下または非経口投与用の単位投与量形態である請求項1記載の使用。

【請求項4】

R₃が、1のフッ素原子で置換されたC₅₋₉アルキルである請求項1記載の使用。

【請求項5】

該化合物が、

10

20

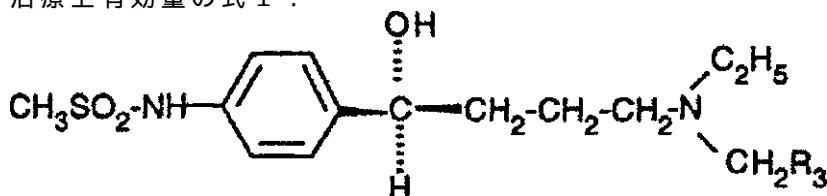
a) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(7-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンサルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩);

b) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンサルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩); または

c) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロ-6-メチルヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]-メタンサルホンアミド
である請求項1記載の使用。

【請求項6】

治療上有効量の式I:



[式中、R₃は1のフッ素原子で置換されたC₁₋₉アルキル]

で示される(S)エナンチオマー化合物またはその薬理学的許容される塩を含む、患者における心臓不整脈を治療するための医薬組成物。

【請求項7】

該有効量が約0.01~約300mgである請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

該化合物が、経口、舌下、皮下または非経口投与用の単位投与量形態である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項9】

R₃が、1のフッ素原子で置換されたC₅₋₉アルキルである請求項6記載の医薬組成物。

【請求項10】

該化合物が、

a) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(7-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンサルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩);

b) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンサルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩); または

c) (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロ-6-メチルヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]-メタンサルホンアミド
である請求項6記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、クラスIII抗不整脈剤として有用な、置換側鎖を有する第三級アミン基とメタンサルホンアミド置換フェニルとの間のヒドロキシ-アルキル結合によって特徴付けられる選択された(S)エナンチオマーメタンサルホンアミドに指向される。この新規なエナンチオマーメタンサルホンアミドは、心筋の有効不応期を持続し、有効であって代謝に対して非常に安定である。より重要なことには、このクラスIII抗不整脈化合物は、多形心室性頻拍(「PVT」)を起こす望ましくない副作用を有していない。

抗不整脈薬は、心筋および通道組織の電気生理学的特性に作用する。典型的に、心臓の律動性収縮は、心筋および通道組織が電気パルスへ応答する能力に依存する。心筋および通道組織の伝導性が動脈閉塞または疾患によって変化された場合、死ぬ恐れもある心血管悪化が起こりがちである。したがって、心筋および通道組織の電気生理学的特性を治療し、律動性収縮を回復させることが望ましい。

10

20

30

40

50

律動性収縮を回復するための1の手段は、活動電位持続を選択的に延長させると同時に、心臓伝導性に重要な影響を与えることなく心細胞の不応期を上昇する抗不整脈剤を用いることである。かかる薬剤は、クラスIII抗不整脈剤と分類される。良好な生物学的利用能を有し、かつ血圧および心拍のごとき他の循環パラメーターに影響しないクラスIII抗不整脈剤が、継続的に求められている。主題の化合物は、不整脈性の疾患または病気に罹った哺乳動物の治療に適したクラスIII抗不整脈剤である。

残念なことには、クラスIII抗不整脈剤は、これらの剤で治療した一定パーセントの患者において、薬剤-誘導性不整脈であるPVTまたはトルサード・ド・ポアントを起こすことが知られている。この潜在的に致死性の不整脈は、このクラスの抗不整脈剤の責任を示されている。驚くべきことには、本発明の化合物は、潜在的クラスIII抗不整脈剤であるにも拘わらず、この不整脈のモデル動物においてPVTを起こさないことが発見された。このことは、重大なPVT副作用がないクラスIII抗不整脈剤の製造における突破口である。

生物学的利用能はいずれの薬剤においても重要な特性である。残念なことには、米国特許第5,155,268号に開示のもののごとき主題の化合物と同様な化合物では、生物学的利用能がアミン側鎖の迅速な代謝によって邪魔される。本発明は、少なくとも1のフッ素原子で側鎖を置換して迅速な代謝を防ぎ、それにより生物学的利用能を向上させることによって、PCWO91/01299号に以前に開示の問題点を解決する。

情報の開示の陳述

主題の化合物は、一般的に、主題の化合物調製用の中間体として使用できる欧州特許番号0164865号；主題の化合物の有利なS-エナンチオマー形を開示するものでないPCWO91/01299号記載の化合物に関する。

欧州特許出願EP 0134424号は、主題のアルカンスルホンアミドの異性体である化合物の第四級アンモニウム塩を開示する。

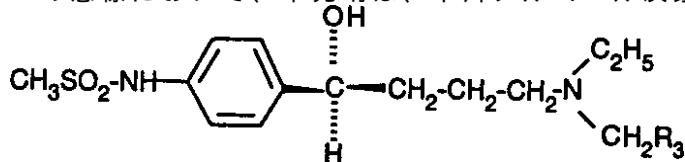
T. K. Morgan, Jr.ら、J. Med. Chem., 29, 1398(1986)は、第三級アミンアルカンスルホンアミド化合物を報告する。

米国特許第3,341,584号および第3,478,149号は、その内の幾つかが主題の化合物調製用の中間体として使用できるスルホンアミド化合物を開示する。

スルホンアミドを含む化合物および抗不整脈活性の例を有する他の米国特許は、DeMarinisら、第4,507,320号、Molloyら、第4,569,801号および第4,596,827号、およびGouldら、第3,574,741号である。

発明の概要

1の態様において、本発明は、不斉アルコール炭素が(S)絶対配置を有する式I：



の化合物、他の不斉炭素におけるそのエナンチオマー、またはそれらの薬理学上許容される塩に指向される。

式Iは、R₃が1のフッ素原子で置換されたC₁₋₉アルキルと規定される。

もう1の態様において、本発明は、治療有効量のその薬理学上に許容される塩を包含する式Iの化合物を投与することを特徴とする哺乳動物における心臓不整脈を治療する方法に指向される。有効量とは、約0.01~約300mgである。好ましくは、該化合物は、経口、舌下、経皮または非経口投与用の単位投与量形態で投与する。

式Iの化合物は、一般的に、心臓不整脈に罹った患者に治療投与するための医薬調製物または組成物に調製する。該化合物は、活動電位持続を選択的に延長すると同時に、心臓伝導性に重大な影響を与えることなく心細胞の不応期を上昇するクラスIII抗不整脈化合物として分類される。有利なことには、式Iの化合物はPVTを起こさない。

発明の詳細な説明

心筋の有効不応期を延長し、かつPVTの副作用がない哺乳動物における心臓不整脈を治療するのに有用な(S)-エナンチオマー アルカンスルホンアミドを開示する。本発明の化合物は、構造式Iによって表され、またはその医薬上許容される塩である。式Iは、 R_3 が1のフッ素原子で置換された C_{1-9} アルキルであると規定される。

典型的に、本明細書記載のものに類似する化合物では、(S)-エナンチオマー調製物を用いることによって除去されるPVTの望ましくない副作用を被る。生物学的利用能も側鎖上の置換基によって上昇する。これは迅速な代謝を有利に防ぎ、それによって化合物の治療有効性が上昇するためである。

「アルキル」とは、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-10} 他のごとく示される炭素原子数を含む直または分岐の炭素鎖である。「置換」アルキルとは、フッ素原子のごときもう1の化学基によって置き換えられた水素原子を有する直鎖状または分岐状の炭素鎖である。

「薬理学上許容される塩」とは、当該分野で認識されるいずれかの手段によって調製できる酸付加塩である。典型的な酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、シクロヘキサンスルファミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フマル酸塩および他の医薬上許容されるアミンに対する対イオンが含まれる。

式Iの化合物は、クラスIII抗不整脈薬が必要とされるいかなる不整脈の治療にも用いられる。式Iの化合物および組成物は、ヒトを含む哺乳動物のごとき治療すべき受容体における不整脈を制御するのに十分な量である治療上有効量で投与される。典型的に、式I抗不整脈剤は、経口または注射用の調製物では0.01~300mgの単位投与量で使用する。好ましくは、式Iの化合物は、経口、舌下、経皮、または皮下、筋肉内もしくは静脈内注射のごとき非経口のいずれかの経路による投与には、0.001~10mg/kgの単位投与量で使用する。

本発明により投与する化合物の個々の用量は、もちろん、投与する化合物、投与経路、治療する特定の不整脈、および同様な考慮を包含する、ケースを取り巻く特定の状況によって決定されるであろう。

式Iの化合物は、経口または非経口のいずれかの投与量の典型的な医薬調製物に処方化し得る。例えば、式Iの化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉、セルロース、硫酸カルシウム、安息香酸ナトリウムなどのごときいずれかの数の希釈剤および担体を混合することによって、組成物に処方化し得る。かかる処方は、簡便な経口投与用の錠剤に圧縮するか、またはゼラチンカプセルにカプセル化し得る。

経口投与に適したゼラチンカプセルには、例えば、約0.1~約100mgの量の式Iの化合物を含有させ得る。かかる処方は、治療する特定の症状および患者に依存して必要な回数経口投与し得る。

非経口投与には、式Iの化合物を筋肉内または静脈内投与用に処方化し得る。重度の心臓不整脈に罹った患者を治療する場合においては、正常な心拍への速い変換を行うために、静脈内注入により式Iの化合物を投与するのが望ましいであろう。ついで、かかる正常な状態は、経口投与によって維持し得る。

本発明の組成物には、それによって投与の効果が皮膚を介する持放性経口投与量形および制御放出性投与形が含まれる。かかる組成物は、当該分野で公知のものであって、クリーム、ジェル、ペーストまたは液剤のごとき公知の組成物から通常の実験によって確認できる。典型的な経皮化合物は、ポリエチレングリコール、トリアセチン、プロピルカーボネート、エタノールおよびミリスチン酸イソプロピルである。

式Iの化合物は、同一または異なる作用機作を有する他の抗不整脈剤と組み合わせることができる。例えば、組合せには、キニジン(quinidine)、トカイニド(tocainide)、リドカイン(lidocaine)他のごとくクラスI抗不整脈剤；プロプラノロール(propranolol)、ソタロール(sotalol)、アテノロール(atenolol)他のごとくクラスII抗不整脈剤；クロフィリウム(clofilium)、ソタロール(sotalol)、アミオダロン(amiodarone)およびメオベンチン(meobentine)のごときクラスIII抗不整脈剤；ならびに、ベラパミ

10

20

30

40

50

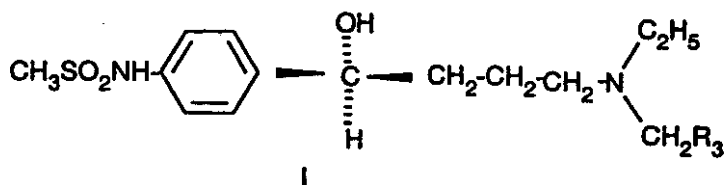
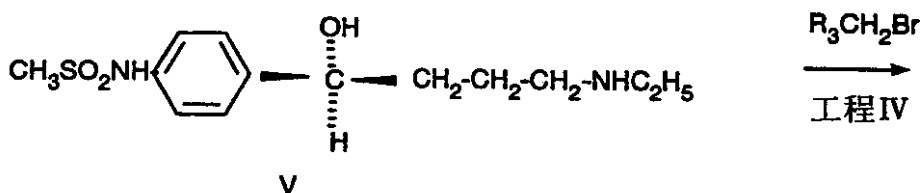
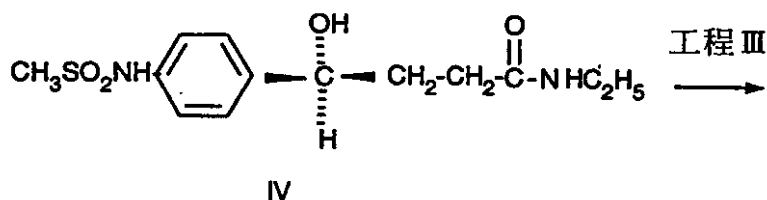
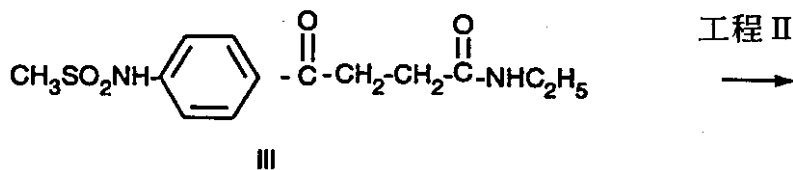
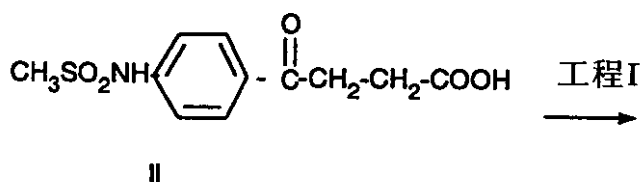
ル (verapamil) またはジルチアゼム (diltiazem) のごときクラスIV抗不整脈剤を含ませてもよい。

実施例 1、2 および 3 に示す式 I の化合物は以下のごとく調製する。適当な出発物質の例は、(すべて出典明示して本明細書の一部とみなす) 欧州特許第 0 164 865号および 0 233 051号、米国特許第 3,341,584号、第 3,478,149号に記載されている。

反応図式 1 の工程 I により、(4-メタンスルホニルアミノ)-*o*-オキソベンゼン酪酸 (I I、EP 164 865号記載のごとく調製) が N-エチルアミド (I I I) に変換される。ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは好ましくはクロロギ酸イソブチルのごとき標準的なアミド形成試薬をこの目的に用いることができる。工程 II において、I I I のケトンは、テトラヒドロフラン中のキラル試薬 (-)-B-クロロジソプロピノカムフェニルボランで還元する。反応は 0 未満、好ましくは -2.5 ~ -3.5 で行う。非水性仕上げ処理を用いて、水溶性生成物の単離を促進する。キラルアルコールの (S)-(-) エナンチオマーを得る。アセトニトリル、メタノール、エタノール、tert-ブチルメチルエーテルまたはそれらの混合物からの再結晶化によりこのアルコールを精製して、高エナンチオマー純度で I V を得る。工程 III において、I V のアミドを 2.4 にてテトラヒドロフラン中の水素化ビス-(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムで還元する。中性非水性仕上げ処理を用いて、水溶性生成物 (V) の単離を促進する。適当な置換アルキル臭化物 ($R_3C H_2 B r$) での V のアルキル化により本発明の化合物 (I) を得ることは、工程 IV で行う。この反応に好ましい条件は、溶媒としてのアセトニトリルと弱塩基性重炭酸ナトリウムとを用いて、反応によって生成した臭化水素を中和する。該反応は、通常、還流温度 (81) で行う。

10

20



式 I の化合物を、単離し、灌流したウサギ心臓組織系における電気生理学的活性につき評価した。用いた方法は以下の通りである：

いずれかの性別の New Zealand White ウサギ (1.5 - 2.0 kg) を麻酔し、その心臓を取り出した。右心房 (RA)、乳頭筋 (PAP) および右心室縞状筋 (RV) を単離しつつ、その心臓を氷冷灌流液に浸漬した。その灌流液を連続して 95% 酸素および 5% 二酸化炭素で酸素供給し、それには以下のものが mM 濃度で含まれる：NaCl 118.0；KCl 5.4；NaHCO₃ 25.0；MgCl₂ 1.2；KH₂PO₄ 1.0；CaCl₂ 2.4；グルコース 110.0 およびピルビン酸 2.0。低酸素条件の間は、該灌流液を 83% 窒素、10% 二酸化炭素および 7% 酸素の混合ガスに暴露した。正常酸素の間は pH は約 7.4 であるが、低酸素条件の間には約 7.2 に低下した。

その組織は、白金刺激電極を含むプレキシガラス・ホルダーに個別にマウントし、循環加熱ポンプによって 30℃ に維持した 100 ml 浴に懸濁した。すべての組織は、絹縫合によってカ-変位トランスデューサーに結合させ、500 - 1000 mg の組織-依存性の予負荷を適用した。RA は自然に収縮させた。RA および PAP は、1 および 3 Hz の周波

10

20

30

40

50

数の4ミリ秒矩形パルスで2×閾値で刺激した(対照を上回る有効不応期測定値%上昇率はERP1およびERP3、伝導時間測定値はCT1およびCT3である)。測定の間、これらの組織を2Hzの休止ペースで刺激した。各組織をそれ自体のベースライン対照として供し、実験前2時間平衡化させた。この間には、灌流液を毎10-15分に取り換えた。

薬剤の作動溶液は、薬剤を蒸留水および溶解を助けるための1滴NaOH/ml(pH9.4)に溶解することによって調製した。

測定は、 10^{-7} 、 10^{-6} または 10^{-5} M薬剤に15分間;および低酸素条件下で15分間、 10^{-5} M薬剤暴露した後に各セットの組織で行った。

自動能(RATE)、収縮力(FOC)および閾値は、ポリグラフで直接測定した。定義による心臓組織のERPとは、基礎作動(S1)と組織を介して広がるができなかった未熟パルスとの間の最長のカップリング間隔である。S2刺激を不毎8番目のS1の後に導入し、不応を安定化する時間を与えた。不応期測定は、デジタルタイミング回路を介して行った。これらの不応期測定の解像限界は約6ミリ秒であった。収縮時間測定(CT)は、得られた電気カルジオグラムをオシロスコープ上に表示しつつRV片の心臓内膜表面に対してテフロン-被覆銀二極電極を温和に設置することによってミリ秒で直接記録した。CTにおける上昇は、伝導速度における低下に等しい。

このように評価した式Iの化合物の例を表Iに収集する。これらの化合物のクラスIII抗不整脈活性の測定値は、1および3Hzのペース速度で測定したウサギ乳頭筋の有効不応期(ERP₁およびERP₃)における%上昇によって示す。米国特許第5,155,268号の化合物イブチリド(ibutilide)に関する対応するデータを比較のために示す。

式Iの化合物を、メトキサミン処理ウサギにおける早期後脱分極(early after depolarization、EAD)および多形心室性頻拍(PVT)を生成するその能力につき評価した。用いた方法は以下の通りであった:

オスのNew Zealand Whiteウサギ(2.5-3.5kg)を麻酔30分前に皮下モルヒネ(5mg/kg)で処理した。麻酔は、辺縁耳動脈を介したα-クロラロースの20-30分間にわたる注入によって導入した。気管切開を行い、小動物ベンチレーター(Columbus Instruments社, Columbus, OH)を用いてウサギに部屋の空気で給気した(5-6cc/kg)。給気速度および一回吸気量を調整し、供給酸素を投与して動脈血液ガスおよびpHを正常な生理学的範囲内に維持した。カテーテルを薬剤投与用および動脈血圧測定用に、各々、頸静脈および頸動脈に設置した。90%再分極(MAPD₉₀)で測定した右心室-相活動電位時間をモニターするために、4 French-相性活動電位カテーテルを頸静脈を通して導入した。鉛(II)ECGおよび動脈血圧は実験全体を通してモニターした。

すべての記録は多チャンネル・レコーダー(Gould社製ES 2000, Cleveland, OH)上で得、後のプレーバックおよび分析用にFM磁気テープ(TEAC社製501, Montebello, CA)に連続して記録した。

実験調製に従って、心拍、大動脈血圧およびQTc間隔のベースライン測定を行う前に、10分間ウサギを放置して平衡化した。平衡化時間に、一相性活動電位をモニターし、安定した振幅を有する活動電位を生成するようにカテーテルを調整した。ベースライン測定後に、 α_1 アゴニスト、メトキサミン(methoxamine)を12.0ml/時の注入用量で10μg/kg/分の速度で注入した。メトキサミン投与15分後に、生理食塩水(ピヒクル対照)またはクラスIII剤の静脈内注入を開始した。すべての薬剤は、1時間にわたる連続注入として投与した。心拍、大動脈血圧、(後記に定義する)QTc時間、およびMAPD₉₀の測定は、薬物投与の間の数箇所の時点で反復し、用量-応答関連性を得た。QTcおよびMAPD₉₀もモニターして、これらの指標に対する最大のクラスIII効果が達成されたことを確認した。

PVTの最初の発生時の合計蓄積用量も測定した。再分極不整脈は、鉛II ECGで期外収縮を起こす再分極の間の早期後脱分極および期外収縮として特徴付けられた。PVTは、捻転性または回転性のQRS形態を有する3またはそれを超える緊密にカップリングした

10

20

30

40

50

反復期外収縮が認められた場合に起こると考えた。

メトキサミンHCl、および -クロラロースは、Sigma Chemical Company社 (St. Louis, MO) から購入した。硫酸モルヒネは、Eli Lilly Co.社 (Indianapolis, IN) から得た。

QT間隔は、式 $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (R-R時間) を用いて心拍変化に補正した。EADを安定一相活動電位振幅 (APA) の処理群間で比較し、APAの%として報告する。

このように評価した式Iの化合物の例を表IIに収集する。クラスIII抗不整脈活性の測定値は、QTcおよびMAPD₉₀における上昇によって示す。前不整脈電位は、EADの発生および程度によって、および試験した動物の合計数に対するPVTの発生の比率によって示す。米国特許第5,155,268号の化合物イブチリド、およびラセミ形実施例 (R, S) (PCT WO 91/01299号の化合物) につき対応するデータを比較用に示す。

表 1

実施例 #	R ₃	ERP ₁ * (SE) ¹	ERP ₃ ** (SE) ¹
1	(CH ₂) ₅ -CH ₂ F	43.5(18.5)	26.1(21.3)
2	(CH ₂) ₄ CH(F)CH ₃	30.7(8.8)	8.7(8.9)
3	(CH ₂) ₄ C(CH ₃) ₂ F	21.4(3.9)	25.4(13.7)
イブチリド ²	(CH ₂) ₆ CH ₃	18.0(4.1)	15.8(2.0)

* 薬剤濃度 10⁻⁵M および 1 Hz のペース速度で測定した対照値を上回る有効不応期における%上昇

** 薬剤濃度 10⁻⁵M および 3 Hz のペース速度で測定した対照値を上回る有効不応期における%上昇

¹ 平均の標準誤差

² 本発明の化合物ではない米国特許第5,155,268号のもの

表 2

実施例番号	QTc ^a	MAPD ₉₀ ^c	EAD ^d	PVT ^e
1	+112	+70(1) ^b	0	0/16
2	+119(0.25)	+88(1)	0	0/16
3	+82(1)	+75(3)	0	0/16
(R,S)1 ^g	+143	+128(1)	52(0.5) ^b	1/6(2) ^f
(R,S)2 ^h	+166(0.25)	+144(0.25)	63(1)	3/6(0.2)
(R,S)3 ⁱ	+136(0.25)	+96(1)	35(0.25)	1/6(0.2)
イソド ^j	+95(10)	+114(10)	15(4)	2/16(1)

- a. メトキサミン注入ベースラインからのQTc間隔(ミリ秒)における最大上昇
- b. この値を測定した時の試験化合物の合計蓄積用量(mg/kg)
- c. 90%再分極を測定した、メトキサミン注入ベースラインからの心室一相性活動電位時間(ミリ秒)における最大上昇
- d. 一相性活動電位振幅(APA)の%としての最大早期後脱分極振幅の大きさ
- e. 評価した動物の合計数に対する多形心室性頻拍を発病した動物数の比率
- f. PVTの最初の発生時の合計蓄積用量
- g. 比較用の実施例1のラセミ形、本発明の化合物ではない
- h. 比較用の実施例2のラセミ形、本発明の化合物ではない
- i. 比較用の実施例3のラセミ形、本発明の化合物ではない
- j. 比較用の化合物、本発明の化合物ではない

実施例1 (S)-(-)-N-[4-[4-[エチル(7-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩)

工程I: N-エチル- -オキソ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンブタンアミド THF(600ml)中の(EP 164 865号記載の)4-((メタンスルホニル)アミノ)- -オキソベンゼン酪酸(20g, 0.0737mol)の攪拌懸濁液をトリエチルアミン13.7ml(0.089mol)で処理し、氷-メタノール浴中で-12℃に冷却した。この混合物をクロロギ酸イソブチル(12.7ml, 0.098mol)で滴下処理し、-12℃に1.5時間維持した。ついで、THF(173ml)中のエチルアミン(4g, 0.098mol)およびトリエチルアミン(13.7ml, 0.098mol)の溶液を滴下した。その混合物を-12℃に3時間維持し、氷冷1NHCl 1780mlに注入した。この混合物を通して窒素通気してTHFを除去した。濾過によって固形物を収集し、水性NaHCO₃および水で洗浄し、真空下にて乾燥して粗製生成物14.27gを得た。酸

濾液を EtOAc で抽出することによってさらなる生成物 (4 g) を得た。合した生成物を MeOH で洗浄し、乾燥して N-エチル-β-オキシ-4-(メタンスルホニル)アミノ)ベンゼンブタンアミド 13.75 g を得た。分析試料は、アセトニトリルから再結晶した。

融点 210-213

元素分析 $C_{13}H_{18}N_2O_4S$ として

計算値 C, 52.34; H, 6.08; N, 9.39; S, 10.75

実測値 C, 52.02; H, 6.26; N, 9.28; S, 10.63

工程 II. (S)-(R)-N-エチル-β-ヒドロキシ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンブタンアミド

窒素下、THF (4 l) 中の工程 I からの生成物 (490.1 g、1.64 モル) の攪拌溶液を -30 ~ -35 °C に冷却し、THF (2 l) 中の (R)-B-クロロジソピロピノカムフェニルボラン (920 g、2.86 モル) の溶液で 1.5 時間処理した。その混合物を -25 °C にて 3.5 時間攪拌すると、シリカゲル上、10% MeOH-CH₂Cl₂ での TLC によって反応が完了した。ついで、それを 0 °C に温めつつ、ジエタノールアミン (600 ml) で処理していた。この混合物を 0-10 °C に 10 分間維持し、ついで常温 (24 °C) に 18 時間維持した。MeOH を添加しつつ、得られた混合物をスラリーに濃縮し、残存する溶媒を置き換えた。その濃縮物を MeOH と混合し、ヘプタンで洗浄した。MeOH 溶液を濃縮して油性物とし、これを、MeOH および 0-10% MeOH を含有する CH₂Cl₂ の混合液で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。アセトニトリル中の得られた生成物の溶液を tert-ブチルメチルエーテルと混合し、0 °C で放置して結晶化させ、標題生成物を得た：

融点 137-138 °C ;

$[\alpha]_D^{24} -1.6^\circ$ (c 0.95, EtOH) ;

元素分析 $C_{13}H_{20}N_2O_4S$ として

計算値 C, 51.98; H, 6.71; N, 9.33; S, 10.68

実測値 C, 51.88; H, 6.82; N, 9.10; S, 10.53

標題生成物のキラル純度は、最初にアセトニトリル中の試料を 1-ナフチルイソシアネートと反応させ、ついで Pirika 共溶媒 D-フェニルグリシンカラム上の HPLC によってその誘導化生成物を分析することによって測定した。

それは 99.5% 純粋の (R) エナンチオマーであった。

工程 III. (S)-(R)-N-[4-[4-(エチルアミノ)-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド

トルエン (44 ml、0.146 モル) 中の水素化ビス-(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの 65% 溶液を THF (100 ml) と窒素下で混合し、その攪拌混合物を、THF (360 ml) 中の工程 II からの生成物 (11.45 g、0.0381 モル) の懸濁液で 2 時間少量づつ処理した。この添加の間に、発熱反応は反応混合物の温度を 34 °C に上昇した。その混合物を常温 (24 °C) に 18 時間維持し、8 °C に冷却し、6 M H₂SO₄ (3 ml) で 10 分間滴下処理した。冷却浴を取り除き、その混合物をさらなる 6 M H₂SO₄ (19 ml) で 2 時間処理した；該混合物の pH は 10 であった。この混合物を MeOH (150 ml) で処理し、2.5 時間攪拌した。固形物を濾過によって収集し、10% MeOH-CH₂Cl₂ (800 ml) で洗浄した。合した濾液を濃縮し、残渣を EtOH から結晶化させて標題生成物 5.28 g を得た。

融点 168-170 °C ;

$[\alpha]_D -2.0^\circ$ (c 0.85, MeOH) ;

元素分析 $C_{13}H_{22}N_2O_3S$ として

計算値 C, 54.51; H, 7.74; N, 9.78; S, 11.20

実測値 C, 54.32; H, 7.52; N, 9.96; S, 11.05

工程 IV. 1-ブromo-7-フルオロヘプタン

CCl₄ 2.5 ml 中の 7-ブromo-1-ヘプタノール (1.53 g、7.85 ミリモル) の

10

20

30

40

50

攪拌溶液を、窒素下、氷浴中にて冷却し、DAST 2.25 ml (17.0ミリモル)で処理した；フラスコはテフロン製ストッパーで留め、プラスチッククリップで固定した。その混合物を氷中で30分間、氷浴を取り除いた後常温にて攪拌した。4.5時間後に、そのアリコートをTLCによってアッセイしたら未反応出発物質を示し；さらに0.7 ml (5.3ミリモル)のDASTを添加し、フラスコを留め、室温にて一晚攪拌した。得られた混合物を5分間にわたって氷/水25 mlに滴下し、これをヘキサンで抽出した。その有機抽出物を水、10%水性Na₂CO₃およびブラインで順次洗浄した。プールした抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。その残渣をシリカゲル(230-400メッシュ)300 ml上のクロマトグラフィー(4%CH₂Cl₂/ヘキサンで溶出)に減圧下にて付して0.9 g (53%)の生成物、1-ブromo-7-フルオロヘプタンを得た。

NMR (CDCl₃) 1.43(m,6H),1.71(m,2H),1.87(m,2H),3.42(t,2H),4.37,4.52(t's,2H)

10

工程V. (S)-()-N-[4-[4-[エチル(7-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩)

工程IIIからの生成物(2.58 g、0.009モル)、工程IVからの生成物(2.0 g、0.01モル)、粉末化NaHCO₃(1.68 g、0.02モル)およびアセトニトリル(80 ml)の攪拌混合物を窒素下にて18時間還流し、ついで真空下にて濃縮した。残渣および水の混合物をEtOAcで抽出した。その抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)して濃縮した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、6%MeOH-0.3%NH₄OH-CHCl₃で溶出した。EtOAc中のかく得た生成物の溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して(S)-()-N-[4-[4-[エチル(7-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド1.92 g (0.00476モル)を得た。アセトン中のこの物質の溶液をフマル酸0.276 g (0.00238モル)と混合し、得られた塩をアセトンから結晶化して標題生成物1.78 gを得た。

20

融点126-127 ;

[]_D-15° (c 1.0, EtOH) ;

元素分析C₂₂H₃₇FN₂O₅Sとして

計算値: C,57.36;H,8.10;N,6.08;S,6.96

実測値: C,57.30;H,8.08;N,5.94;S,6.94

30

実施例2 (S)-()-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]-メタンスルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩)

工程I. 6-ヒドロキシヘプタン酸, -ラクトン

クロロホルム(15 ml)中の2-メチルシクロヘキサノン(11.1 g、0.099モル)の溶液を、窒素下にて20分間で、クロロホルム(250 ml)中のm-クロロ過安息香酸(24.6 g、0.143モル)の攪拌懸濁液に添加した。3時間40分後にその混合物を重炭酸ナトリウム水溶液に注入し、塩化メチレンで抽出した。その抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。その残渣を少量のK₂CO₃から蒸留して、6-ヒドロキシヘプタン酸, -ラクトン9.58 gを得た。

40

融点78-79 (2.5-3 mmHg)

工程II. 6-ヒドロキシヘプタン酸エチル

無水EtOH 65 ml中の工程Iからの生成物6-メチル- -カプロラクトン(18.94 g、0.148モル)の溶液を濃H₂SO₄ 0.8 mlで処理し、室温にて7時間攪拌し、真空下にて濃縮した。その残渣を氷で処理し、希NaHCO₃で中和した。その水性混合物をEt₂Oで抽出し、その抽出物を水、ついでブラインで洗浄した。プールした抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濃縮して粗製生成物24.38 gを得た。これを以前の反応からの生成物と合し、蒸留して沸点96 (2.2 mmHg)を有する標題生成物18.45 gと沸点91 (0.8 mmHg)を有する標題生成物6.73 gを得た。

50

工程III. 6-フルオロヘプタン酸エチル

窒素下にて、 CH_2Cl_2 200 ml 中の工程IIからの生成物 (18.4 g、0.106 モル) の溶液をドライアイス-アセトン浴中で -72°C に冷却し、 CH_2Cl_2 (195 ml) 中の Et_2NSF_3 (DAST) 溶液 30 ml (0.225 モル) で1時間にわたり滴下処理した。その混合物を -72°C にて1時間、ついで、(定期的にアセトンを該浴に添加することにより) その混合物を放置して 5°C に温めつつ2時間攪拌した。その混合物を 5°C に15分間維持し、ついで激しく渦巻かせ(泡立て)つつ $10\% \text{Na}_2\text{CO}_3$ 600 ml および氷 200 ml の混合物に注入した。得られた水性混合物の pH は7であった。これを Et_2O で抽出し; その抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。この残渣を蒸留して標題生成物 7.16 g (38.5%) を得た。

10

沸点 $76-78^\circ\text{C}$ (5.8 mmHg):

NMR (CDCl_3) 1.26(m, 4.5H), 1.35(d, 1.5H), 1.57(m, 6H), 2.32(t, 2H), 4.13(q, 2H), 4.57, 4.72(m's, 1H)

工程IV. 6-フルオロ-1-ヘプタノール

N_2 下 4°C にて、 Et_2O 200 ml 中の LiAlH_4 3.64 g (0.096 モル) の混合物に、 Et_2O 35 ml 中の工程IIIの生成物 (10.4 g、0.059 モル) の溶液を45分間にわたって添加した。その混合物を氷中にて15分間攪拌し、100分間にわたって放置して室温に温めた。その混合物を氷浴中で冷却し、飽和 Na_2SO_4 水溶液 35 ml で40分間滴下処理し; さらに Et_2O 200 ml を添加し、常温にて15分間攪拌した後、その混合物を Na_2SO_4 パッドを通して濾過した。その濾過ケーキを Et_2O でよく洗浄し、その濾液を真空下にて濃縮した。その残渣を希釈して、NMRによれば僅かにアルケンが混入している標題生成物 4.8 g (60.7%) 沸点 $85-87^\circ\text{C}$ (9.2 mmHg) および清澄な生成物 0.58 g (7.3%) 沸点 $85-87^\circ\text{C}$ (9.2 mmHg) を得た。

20

沸点 $85-87^\circ\text{C}$ (9.2 mmHg);

NMR (CDCl_3) 1.27(d's, 3H), 1.55(m, 9H), 3.65(t, 2H), 4.58, 4.73(m's, 1H)

工程V. 1-プロモ-6-フルオロヘプタン

窒素下にてベンゼン 75 ml 中のトリフェニルホスフィン (10.32 g、0.0393 モル) および工程IVからの生成物 (4.8 g、0.0358 モル) の溶液を氷浴中にて冷却し、N-プロモスクシンイミド 7.0 g (0.0393 モル) で少量づつ40分間にわたって処理した。その混合物を氷中で20分間、常温にて2.5時間攪拌した。この混合物を、ヘプタン 250 ml に注入し、沈殿物を濾別し、その濾液を真空下、常温にて濃縮した。その残渣をペンタン 300 ml で処理し、その混合物を冷却し、固形物を濾別して、その濾液を濃縮して100 ml とした。これを冷却し、固形物を濾別した。その濾液を常温、真空下にて濃縮した。その残渣を Et_2O 200 ml で処理し、その溶液を $5\% \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 0.5 N NaOH 、ついでブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、真空下、常温にて濃縮して標題生成物 6.6 g (93.6%) を得た。

30

NMR (CDCl_3) 1.22, 1.28(d's, 3H), 1.57(m, 6H), 1.88(m, 2H), 3.42(t, 2H), 4.57, 4.73(m's, 1H)

工程VI. (S)-(S)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド, (E)-2-ブテンジオエート(2:1塩)

40

実施例1、工程IIIからの生成物 (2.58 g、0.009 モル)、工程Vからの生成物 (2.0 g、0.01 モル)、粉末化 NaHCO_3 (1.68 g、0.02 モル) およびアセトニトリル (80 ml) の攪拌混合物を窒素下にて18時間還流し、真空下にて濃縮した。その残渣を水と混合し、 EtOAc で抽出した。その抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して濃縮した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、 $6\% \text{MeOH}-0.3\% \text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ で溶出した。 EtOAc 中の得られた生成物の溶液を飽和 NaHCO_3 、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して (S)-(S)-N-[4-[4-[エチル(6-フルオロヘプチル)アミノ]-1-ヒド

50

ロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド 1.79 g (0.00443 モル) を得た。アセトン中のこの物質の溶液をフマル酸 0.257 g (0.00222 モル) と混合し、その塩をアセトンから結晶化させて標題生成物 1.26 g を得た。

融点 108-111 ;

[]_D-14° (c 1.0, EtOH) ;

元素分析 C₂₂H₃₇FN₂O₅S として

計算値 C, 57.36; H, 8.10; N, 6.08; S, 6.96

実測値 C, 57.27; H, 8.08; N, 6.02; S, 6.90

実施例 3 (S)-()-N-[4-[4-[エチル(6フルオロ-6-メチルヘブチル)アミノ]-1-ヒドロキシブチル]フェニル]メタンスルホンアミド

10

工程 I . 5-クロロペンチル 2-テトラヒドロピラニル エーテル

窒素下にて、Et₂O (165 ml) 中のペンタメチレン クロロヒドリン (10.0 g、0.0816 モル) の攪拌溶液を 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (10.3 g、0.122 モル) および p-トルエンスルホン酸水和物 (0.5 g) で処理し、常温に 4.5 時間維持した。その混合物を水性 NaHCO₃ およびブラインで処理し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。その残渣を蒸留して、沸点 79-82 (0.1-0.07 mmHg) を有する 4.06 g、および沸点 82-84 (0.1-0.07 mmHg) を有する 10.54 g の 5-クロロペンチル 2-テトラヒドロピラニル エーテルを得た。

工程 II . 6-ヒドロキシ-6-メチルヘブチル 2-テトラヒドロピラニル エーテル

窒素下にて、THF (105 ml) 中の工程 I からの生成物 (21.1 g、0.102 モル) の少量の溶液を、マグネシウム粉 (5.0 g、0.204 g-原子) に添加した。その混合物を 75-80 の油浴中で温め、THF 中の 1, 2-ジブプロモエタンの 1M 溶液 1.5 ml を添加することによって反応を開始させた。ついで、残っているクロロアルカン溶液を 20 分間にわたって添加した。得られた混合物を 45 分間還流し、氷浴中で冷却し、THF (95 ml) 中のアセトン (9.0 ml、0.123 モル) の溶液で 15 分間処理した。それを常温に 16 時間維持し、氷浴中で冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (115 ml) で 15 分間処理した。得られた混合物を EtO で抽出した。その抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して粗製生成物 30.5 g を得た。蒸留して 6-ヒドロキシ-6-メチルヘブチル 2-テトラヒドロピラニルエーテル 16.77 g

20

30

沸点 107-115° (0.07-0.1 mmHg)

CI 質量分析は m/z 231 (M+H)⁺ を有していた。

工程 III . 6-フルオロ-6-メチルヘブチル 2-テトラヒドロピラニル エーテル

CH₂Cl₂ (12 ml) 中の工程 II からの生成物 (3.97 g、0.0173 モル) の溶液を、ドライアイス-アセトン浴 (-78) 中ですでに冷却した CH₂Cl₂ (12 ml) 中の三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (4.6 ml、0.0345 モル) の攪拌溶液に窒素下にて 4.5 分間添加した。その混合物を該浴に 15 分間維持し、10 分間 0° に温め、その混合物を 10% 水性 Na₂CO₃ (60 ml) と混合した。この混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。その抽出物を水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、0.05% Et₃N-2.5% EtOAc-ヘキサンで

40

工程 IV . 6-フルオロ-6-メチル-1-ヘプタノール

無水 EtOH 中の工程 III からの生成物 (3.34 g、0.0144 モル) の攪拌溶液を p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.47 g、0.00187 モル) で処理し、窒素下にて、常温に 41 時間維持した。その混合物を濃縮し、その残渣を EtOAc 中に溶解し、NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して濃縮した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、5-20% EtOAc-ヘキサンで溶出して 6-フルオロ-6-メチル-1-ヘプタノール 1.86 g を得た。

工程 V . 1-ブromo-6-フルオロ-6-メチルヘブタン

50

ベンゼン (5 . 2 m l) 中の工程IVからの生成物 (0 . 4 2 7 g 、 0 . 0 0 2 8 8 モル) の攪拌溶液を、氷浴で冷却したトリフェニルホスフィン (0 . 8 3 g 、 0 . 0 0 3 1 7 モル) と混合し、N-プロモスクシンアミド (0 . 5 6 g 、 0 . 0 0 3 1 7 モル) で少量づつ 2 6 分間にわたり処理した。その混合物を氷浴中に 3 0 分間、常温に 3 . 5 時間維持し ; ついでペンタン (2 0 m l) で希釈し、氷浴中で数分間冷却し、濾過した。固形物はペンタンで洗浄し、濾液は濃縮した。残渣およびペンタンの混合物を氷浴中にて数分間冷却し、再度濾過した。その濾液を E t ₂O と混合し、冷 5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液、 0 . 5 N N a O H およびブラインで順次洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) して濃縮した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、 1 - 3 % E t O A c - ヘキサンで溶出して、 1 - プロモ - 6 - フルオロ - 6 - メチルヘプタン 0 . 4 4 0 g を得た。

10

工程VI . (S) - (-) - N - [4 - [4 - [エチル (6 - フルオロ - 6 - メチルヘプチル) アミノ] - 1 - ヒドロキシブチル] フェニル - メタンスルホンアミド

実施例 1、工程IIIからの生成物 (2 . 0 g 、 0 . 0 0 6 9 8 モル)、工程Vからの生成物 (1 . 6 2 g 、 0 . 0 0 7 6 8 モル)、重炭酸ナトリウム (1 . 1 7 g 、 0 . 0 1 4 0 モル) およびアセトニトリル (6 0 m l) の攪拌混合物を、窒素下にて 1 6 時間還流し、冷却して濾過した。その濾液を真空下にて濃縮し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、 5 % M e O H - 0 . 5 % N H ₄ O H - C H ₂ C l ₂ で溶出して標題生成物 2 . 4 2 g を油性物として得た。

高分解能 F A B 質量分析は m / z 4 1 7 で (M + H) ⁺ を有した。

元素分析 C ₂₁ H ₃₈ F N ₂ O ₃ S として

理論値 4 1 7 . 2 5 8 7 ;

測定値 4 1 7 . 2 6 0 2

20

フロントページの続き

(72)発明者 ヘスター, ジャクソン・ビー・ジュニア
アメリカ合衆国49053ミシガン州ゲイルスバーグ、イースト・エムエル・アベニュー9219
番

(72)発明者 ギブソン, ジェイ・ケネス
アメリカ合衆国49002ミシガン州カラマズー、ウィンディリッジ5225番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表平04-506959(JP, A)
特開昭59-222411(JP, A)
米国特許第5405997(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00
C07C311/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)