

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4393376号
(P4393376)

(45) 発行日 平成22年1月6日(2010.1.6)

(24) 登録日 平成21年10月23日(2009.10.23)

(51) Int. Cl.	F I
C07C 311/08 (2006.01)	C07C 311/08 CSP
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/18
A61K 31/195 (2006.01)	A61K 31/195
A61K 31/198 (2006.01)	A61K 31/198
A61K 31/216 (2006.01)	A61K 31/216

請求項の数 10 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-507430 (P2004-507430)
(86) (22) 出願日	平成15年5月26日 (2003. 5. 26)
(65) 公表番号	特表2005-530809 (P2005-530809A)
(43) 公表日	平成17年10月13日 (2005.10.13)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2003/001580
(87) 国際公開番号	W02003/099772
(87) 国際公開日	平成15年12月4日 (2003.12.4)
審査請求日	平成18年5月23日 (2006.5.23)
(31) 優先権主張番号	02/06561
(32) 優先日	平成14年5月29日 (2002.5.29)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

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

最終頁に続く

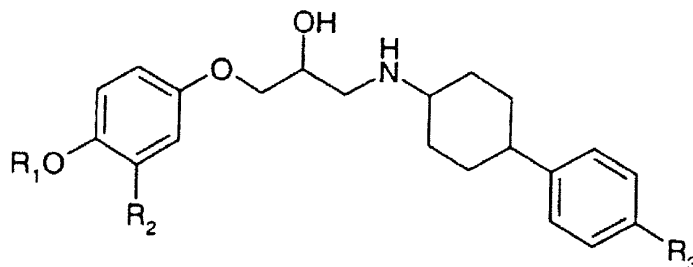
(54) 【発明の名称】 フェニルシクロヘキシルプロパノールアミン誘導体、その製造法、およびその治療的適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



[式中、 R_1 は水素原子を表し、 R_2 は以下の基：

- ・ $-S(O)_z(C_1-C_4)$ アルキル基(ここで、 z は1または2である)、
- ・ $-NHSO_2(C_1-C_4)$ アルキル基、または
- ・ $-NHSO_2$ -フェニル基、

のうちの一つから選択され；そして

R_3 は、以下の基：

- ・ $-X-R_4$ 基(ここで、 X は酸素原子を表し、 R_4 は水素原子または式 $-CR_5R_6-COOR_7$ (ここで、

R₅、R₆およびR₇は、互いに独立して、水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表す)の基を表す)

・ハロゲン原子、(C₁-C₄)アルキル基および(C₁-C₄)アルコキシ基から選択される1つの基で任意に置換されてもよい、あるいはジオキソラン基と縮合していてもよいフェニル基、

・-CO-NR₈R₉基(ここで、R₈は水素原子を表し、R₉は以下の基:

- 式-(CH₂)_n-A(ここで、nは0、1、2、3または4であり、Aはインドリル、フルオレニルまたはフェニル基を表し、該フェニル基はハロゲン原子で置換されている)の基、

- -NH-フェニル基(ここで、フェニル基はハロゲン原子で任意に置換されていてもよい)、または

- 式-CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁(ここで、nは0、1、2または3であり、R₁₁は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表し、R₁₀は

・水素原子、

・(C₁-C₄)アルキル基、

・-COOR₁₂基(ここで、R₁₂は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表す)または

・-CH₂-フェニル基(ここで、フェニル基はヒドロキシ基で任意に置換されていてもよい)を表す)の基のうちの一つから選択される)、または

・2-[N-(2-メトキシ)エチル-N-アセチルアミノ]エトキシ基

のうちの一つから選択される、

但し、R₃が2-[N-(2-メトキシ)エチル-N-アセチルアミノ]エトキシ基であるとき、R₁は水素であり、R₂は-SO₂CH₃である]

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

【請求項2】

R₂が-SO₂(C₁-C₄)アルキルまたは-NHSO₂(C₁-C₄)アルキル基を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項3】

R₃が以下の基:

・-X-R₄基(ここで、XおよびR₄は請求項1で定義されたとおりである)、

・ハロゲン原子、(C₁-C₄)アルキル基および(C₁-C₄)アルコキシ基から選択される1つの基で任意に置換されてもよい、あるいはジオキソラン基と縮合していてもよいフェニル基、または

・-CO-NR₈R₉基(ここで、R₈は請求項1で定義されたとおりであり、R₉は以下の基:

- 式-(CH₂)_n-A(ここで、nは0、1、2、3または4であり、Aはインドリル、フルオレニルもしくはフェニル基を表し、該フェニル基はハロゲン原子で置換されている)の基、

- -NH-フェニル基(ここで、フェニル基はハロゲン原子で任意に置換されていてもよい)、または

- 式CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁(ここで、nは0、1、2または3であり、R₁₀およびR₁₁は請求項1で定義されたとおりである)の基のうちの一つから選択される)

のうちの一つから選択されることを特徴とする、塩基または付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の形態にある請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R₃が-CO-NHR₉基(ここで、R₉は以下の基:

- 式-(CH₂)_n-A(ここで、nは0、1、2、3または4であり、Aはインドリル、フルオレニルまたはフェニル基を表し、該フェニル基はハロゲン原子で置換されている)の基、

- -NH-フェニル基(ここで、フェニル基はハロゲン原子で任意に置換されていてもよい)、または

- 式-CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁(ここで、nは0、1、2または3であり、R₁₀およびR₁₁は請求項1で定義されたとおりである)の基のうちの一つから選択される)

を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩の形態、および水和物もしくは溶媒和物の

10

20

30

40

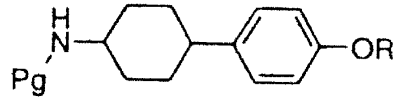
50

形態にある請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (II) :

【化 2】

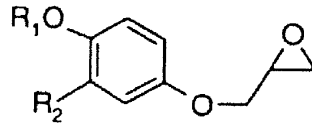


(II)

10

(式中、Rは求電子基を表し、Pgは保護基を表す)の化合物を、式 (III) :

【化 3】



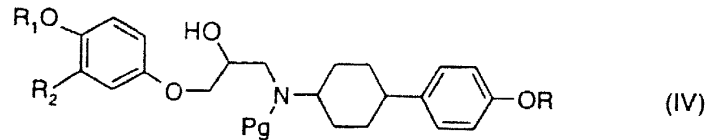
(III)

(式中、R₁およびR₂は請求項 1 または 2 で定義されたとおりである)のエポキシサイドと、

20

式 (IV) :

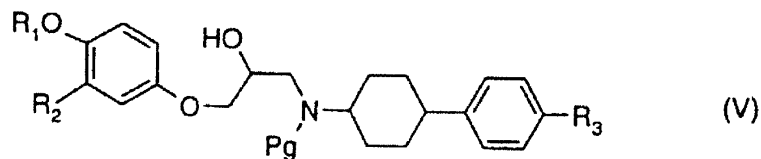
【化 4】



(IV)

の化合物を得るために反応させ、該化合物を式 (V) :

【化 5】



(V)

30

(式中、R₃は請求項 1 ~ 3 のいずれか一つで定義されたとおりであるが、-CO-NR₈R₉基以外のものである)

の化合物に変換し、次いで該化合物から保護基を除去することを特徴とする、

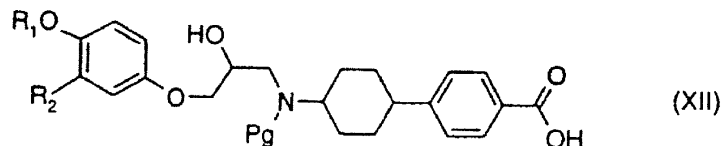
請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の式 (I) (ここで、R₃は-CO-NR₈R₉基以外のものである)の化合物の製造方法。

【請求項 6】

40

式 (XII) :

【化 6】



(XII)

(式中、R₁およびR₂は請求項 1 または 2 で定義されたとおりであり、Pgは保護基を表す)の化合物を、式HNR₈R₉ (式中、R₈およびR₉は請求項 1 ~ 4 のいずれか一つで定義されたとおりである)のアミンと反応させ、次いでこのようにして得られる生成物から保護基を除

50

去することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の式 (I) (ここで、 R_3 は $-CO-NR_8R_9$ 基を表す) の化合物の製造方法。

【請求項 7】

トランス-N- {5- [((2S)-3- {4- [(4-メチルフェニル)フェニル]シクロヘキシル]アミノ }-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド、
トランス-N- {5- [((2S)-3- {4- [(3,4-メチレンジオキシフェニル)フェニル]シクロヘキシル]アミノ }-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド、

エチル トランス-N-(4- {4- [((2S)-2-ヒドロキシ-3- {4-ヒドロキシ-3- [(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-バリネート
 および

エチル トランス-2- {4- [4- ({ (2S)-3- [3- (メチルスルホニルアミノ)-4-ヒドロキシフェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル } アミノ)シクロヘキシル]フェノキシ} -2,2-ジメチルアセテート

からなる群から選択される化合物、またはこの化合物の医薬的に許容される酸との付加塩、またはこの化合物の水和物もしくは溶媒和物を含むことを特徴とする医薬。

【請求項 8】

活性成分として請求項 7 記載の式 (I) の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 9】

α_3 受容体が関与する疾患の治療剤である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

腸運動のモジュレーターとして、脂肪分解剤、抗肥満薬、抗糖尿病薬、抗緑内障薬または癍痕形成剤として、子宮収縮抑制剤として、早期陣痛の予防または遅延のための子宮収縮抑制薬としての、炎症性腸疾患のような胃腸疾患、例えば過敏性腸症候群 (IBS) または炎症性腸疾患 (IBD) の治療剤、向精神薬または抗鬱剤としての、月経困難症の治療剤および/または予防剤、ならびに尿失禁の治療剤としての、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

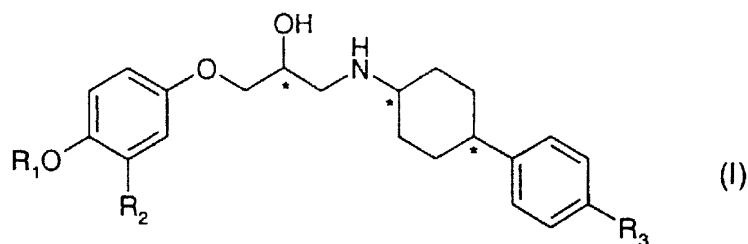
本発明は、フェニルシクロヘキシルプロパノールアミン誘導体、その製造法、およびその治療的適用に関する。

【発明の開示】

【0002】

本発明の対象は、式 (I) :

【化 1】



[式中、 R_1 は水素原子または (C_1-C_4) アルキル基、 $-CO(C_1-C_4)$ アルキル基、(C_1-C_4) アルキルフェニル基または $-CO-$ フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子、(C_1-C_4) アルキル基および (C_1-C_4) アルコキシ基から互いに独立して選択される 1~3 の基で任意に置換されていてもよく；

【0003】

R_2 は次の基：

10

20

30

40

50

- ・水素原子、
 - ・ハロゲン原子、
 - ・ $-S(O)_z(C_1-C_4)$ アルキル基（ここで、 z は0、1または2である）、
 - ・ $-NHSO_2(C_1-C_4)$ アルキル基、
 - ・ $-NHSO_2$ -フェニル基、または
 - ・ $-NHSO_2-(C_1-C_4)$ アルキルフェニル基（ここで、該フェニルはハロゲン原子、 (C_1-C_4) アルキル基および (C_1-C_4) アルコキシ基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい）
- のうちの一つから選択され；そして

【0004】

10

R_3 は、以下の基：

・ $-X-R_4$ 基（ここで、 X は結合手、酸素原子または $-CH_2-$ 基を表し、 R_4 は水素原子または式 $-CR_5R_6-COOR_7$ （式中、 R_5 、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、水素原子または (C_1-C_4) アルキル基を表す）の基を表すが、 X が結合手を表すときは、 R_4 は水素原子を表さない）

・ハロゲン原子、 (C_1-C_4) アルキル基および (C_1-C_4) アルコキシ基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されてもよい、あるいはジオキソラン基と縮合していてもよいフェニル基（ベンゾジオキソランを形成するように）、または

・ $-CO-NR_8R_9$ 基（ここで、 R_8 は水素原子、 (C_1-C_4) アルキル基または (C_1-C_4) アルキル (C_1-C_4) アルコキシ基を表し、 R_9 は次の基：

- (C_1-C_4) アルキル (C_1-C_4) アルコキシ基、

20

- 式 $-(CH_2)_n-A$ （ここで、 n は0、1、2、3または4であり、 A はインドリル、フルオレニルまたはフェニル基を表し、該フェニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基および (C_1-C_4) アルキル基から独立して選択される1~3の基で置換されている）の基、

- $-NH-$ フェニル基（ここで、フェニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基および (C_1-C_4) アルキルから互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい）または

、
- 式 $-CH(R_{10})-(CH_2)_n-COOR_{11}$ （ここで、 n は0、1、2または3であり、 R_{11} は水素原子または (C_1-C_4) アルキル基を表し、 R_{10} は

・水素原子、

・ (C_1-C_4) アルキル基、

30

・ $-COOR_{12}$ 基（ここで、 R_{12} は水素原子または (C_1-C_4) アルキル基を表す）または

・ $-CH_2-$ フェニル基（ここで、フェニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または (C_1-C_4) アルキル基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい）を表す）の基のうちの一つから選択される）

のうちの一つから選択される]

に相当する化合物である。

【0005】

式(I)の化合物は、1以上の不斉炭素原子を含み得る。さらに、これらの化合物のシクロヘキシル基は、幾何学的不斉を示す。上記の式(I)における「*」印は、異なる幾何学的立体配置を引き起こす炭素を示す。

40

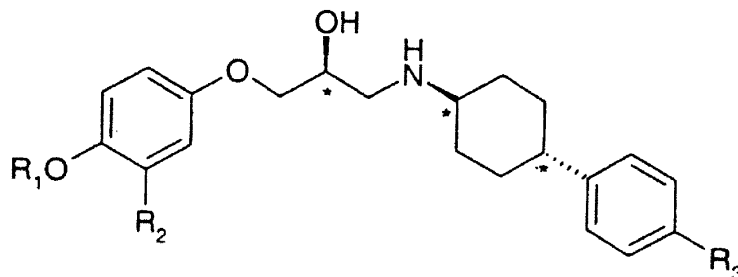
【0006】

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

【0007】

次の立体配置：

【化2】



を示す、本発明による式(I)の化合物は特に好ましい。

10

【0008】

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

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

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

【0009】

本発明に関連して：

20

- 「ハロゲン原子」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味すると理解され；

- 「(C₁-C₄)アルキル基」という用語は、1~4の炭素原子を含む、直鎖状または分枝鎖状の、飽和脂肪族基(そのような基が3より少ない炭素原子を含むときは直鎖状であり、そのような基が3または4の炭素原子を含むときは、直鎖状または分枝鎖状であり得ると明確に理解される)を表すと理解される。一例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルなどが挙げられる；

- 「(C₁-C₄)アルコキシ基」という用語は、-O-(C₁-C₄)アルキル基(ここで、(C₁-C₄)アルキル基は上で定義されたとおりである)を意味すると理解され；

- 「(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルコキシ基」という用語は、式(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル(ここで、(C₁-C₄)アルキル基は上で定義されたとおりである)の基を意味すると理解され；そして

30

- 「(C₁-C₄)アルキルフェニル基」は、式-(CH₂)_x-フェニル(式中、xは1~4である)の基を意味すると理解される。

【0010】

本発明の対象である式(I)の化合物のうち、好ましい化合物は、R₁が水素原子を表し、そして/またはR₂が-SO₂(C₁-C₄)アルキル基(例えば-SO₂CH₃基)もしくは-NHSO₂(C₁-C₄)アルキル基(例えば-NHSO₂CH₃基)を表す化合物が挙げられ得る。

【0011】

本発明の対象である式(I)の化合物のうち、R₁が水素原子を表し；

40

そして/またはR₂が-SO₂(C₁-C₄)アルキル(例えば-SO₂CH₃基)もしくは-NHSO₂(C₁-C₄)アルキル基(例えば-NHSO₂CH₃基)を表し；

そして/またはR₃が次の基：

・ -X-R₄(ここで、Xは結合手、酸素原子または-CH₂-基を表し、R₄は水素原子または式-CR₅R₆-COOR₇(式中、R₅、R₆およびR₇は上で定義されたとおりである)の基を表すが、Xが結合手または-CH₂-基を表すとき、R₄は水素原子を表さない)、

・ ハロゲン原子、(C₁-C₄)アルキル基および(C₁-C₄)アルコキシ基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてよい、あるいはジオキソラン基と縮合していてもよいフェニル基、または、

50

- ・ -CO-NR₈R₉基 (ここで、R₈は定義されたとおりであり、R₉は次の基 :
 - (C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルコキシ基、
 - 式-(CH₂)_n-A (式中、nは0、1、2、3または4であり、Aはインドリル基、フルオレニル基、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基および(C₁-C₄)アルキル基から独立して選択される1~3の基で置換されたフェニル基を表す)の基、
 - -NH-フェニル基 (ここで、フェニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基および(C₁-C₄)アルキル基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)、または、
 - 式-CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁ (式中、nは0、1、2または3であり、R₁₁は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表し、R₁₀は :
 - ・ 水素原子、
 - ・ (C₁-C₄)アルキル基、
 - ・ -COOR₁₂基 (ここで、R₁₂は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表す)または
 - ・ -CH₂-フェニル基 (ここで、フェニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基または(C₁-C₄)アルキル基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されてよい)のうちのの一つから選択される)のうちのの一つから選択される)
- の化合物も好ましい。

10

【0012】

式(I)の好ましい化合物は :

R₁が水素原子を表し ;

20

そして / または R₂が -SO₂(C₁-C₄)アルキル (例えば -SO₂CH₃基) または -NHSO₂(C₁-C₄)アルキル基 (例えば -NHSO₂CH₃基) を表し ;

そして / または R₃が -CO-NHR₉基 (ここで、R₉は次の基 :

- 式-(CH₂)_n-A (式中、nは0、1、2、3または4であり、Aはインドリル基、フルオレニル基、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基および(C₁-C₄)アルキル基から独立して選択される1~3の基で置換されたフェニル基を表す)の基、
- -NH-フェニル基 (ここで、フェニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基および(C₁-C₄)アルキル基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)、または

- 式-CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁ (式中、nは0、1、2または3であり、R₁₁は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表し、R₁₀は :

30

- ・ 水素原子、
- ・ (C₁-C₄)アルキル基、
- ・ -COOR₁₂基 (ここで、R₁₂は水素原子または(C₁-C₄)アルキル基を表す)または
- ・ -CH₂-フェニル基 (ここで、フェニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基または(C₁-C₄)アルキル基から互いに独立して選択される1~3の基で任意に置換されていてもよい)を表す)の基のうちのの一つから選択される)

のうちのの一つから選択される化合物も挙げられ得る。

【0013】

以下に続く内容において、「保護基Pg」という用語は、第一に、合成の間、ヒドロキシまたはアミンのような反応性の官能基を保護し、第二に、合成の終わりにこの反応性官能基を原型に再生し得る基を意味すると理解される。保護基、ならびに保護および脱保護の方法の例は、「Protective Groups in Organic Synthesis」Greenら。第二版 (John Wiley & Sons Inc. ニューヨーク) に挙げられている。

40

【0014】

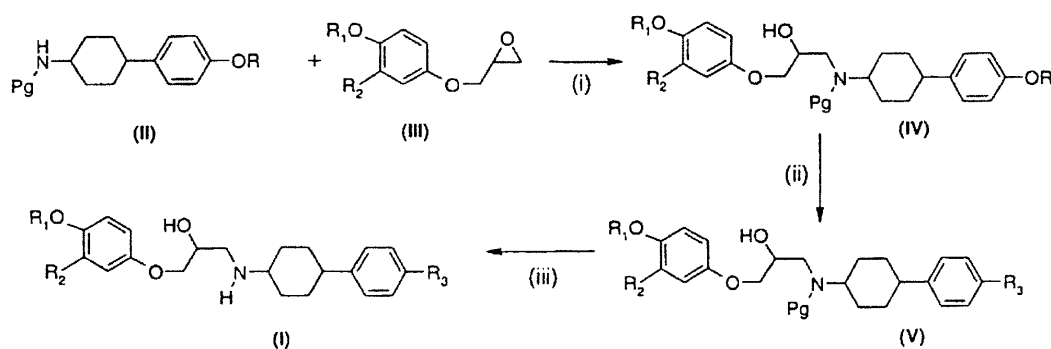
本発明に従って、一般式(I) (R₃が-CO-NR₈R₉以外の基 (つまり、R₃が上で定義されたとおりの-X-R₄基または1以上の他の基で任意に置換されているか、縮合していてもよいフェニル基を表す)を表す)の化合物は、スキーム1に記載の方法によって製造され得る。

【0015】

50

スキーム 1 :

【化 3】



10

【 0 0 1 6 】

スキーム 1 によれば、工程 (i) において、式 (II) (式中、Pg は保護基を表し、R は求電子基を表す) の化合物を、式 (III) (式中、R₁ および R₂ は上で定義されたとおりである) のエポキシサイドと反応させる。

【 0 0 1 7 】

式 (III) の化合物は、文献 (例えば、WO 02/44139 の下に公開された特許出願) で知られているか、またはそこに記載の方法に類似の方法によって製造され得る。R₂ がこの工程 (i) またはその後の工程の間に反応する場合、それは当業者に周知の保護基によって予め保護される。さらに、R₁ が水素原子を表すとき、反応収率を向上させるために、ヒドロキシ官能基を保護基で保護することが好ましい。この趣旨で、メトキシエトキシメチル (MEM)、トリメチルシリルエトキシメチル (SEM)、任意に置換されていてもよいベンジル、またはベンゾイルのような、フェノール類用の標準的な保護基が使用され得る。

20

【 0 0 1 8 】

化合物 (II) のアミンに関して、任意に置換されたベンジル基 (例えば、P-メトキシベンジル基またはメトキシエトキシメチル (MEM) 基) のような保護基 Pg を用いて部分的に保護されている。アミン官能基の反応性を部分的に保護するだけの保護基、つまり、その求核特性に悪影響を及ぼさない保護基をここで用いるのが好ましい。

【 0 0 1 9 】

工程 (i) の間に、化合物 (II) 中の部分的に保護された一級アミンは、エポキシサイド (III) の 2 分子とではなく、1 分子とのみ反応でき、このようにして反応副生成物の形成が阻止される。

30

【 0 0 2 0 】

工程 (i) は、式 (IV) のアミノアルコールをもたらす。この工程は、例えば、低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたは tert-ブタノールのような有機溶媒中、あるいはジメチルスルホキシド中、鎖状または環状エーテル中、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルアセトアミドのようなアミド中、あるいはこれらの混合溶媒中で、好ましくは反応試剤の少なくとも等モル量を用いて行われる。反応温度は、環境温度と選択された溶媒の還流温度の間が有利である。

40

【 0 0 2 1 】

工程 (ii) において、OR 基は R₃ 官能基 (R₃ は上で定義されたとおりであるが、-CO-NR₉ 基以外である) に変換される。例えば、OR 基がトリプレート官能基を表す場合、パラジウムのような遷移金属による触媒作用を有するアリールホウ素またはアリールスズ誘導体を用いて、ホスフィンの存在下に、トルエン、テトラヒドロフラン、DME またはジメチルホルムアミドのような溶媒中、必要であれば、塩基 (例えば炭酸ナトリウム) および水の存在下に、カップリングを行うことができる。

【 0 0 2 2 】

次いで、化合物 (V) (ここで、R₃ はアリール基、例えば、本発明による化合物の式 (I) で定義されているとおりの、1 以上のその他の基で任意に置換されているか、または

50

縮合しているフェニル基である)を得る。

【0023】

ORが-O-CR₅R₆-COOR₇基(ここで、R₅およびR₆は式(I)で定義されたとおりであり、R₇は(C₁-C₄)アルキル基を表す)を表す場合、工程(i i)の間に、R₃ = -O-CR₅R₆-COOHである化合物(V)を得るために、溶媒またはエタノール/水混液のような混合溶媒中で、塩基、例えば水酸化ナトリウムで処理することによって、酸官能基を酸に加水分解することが可能である。

【0024】

出発化合物(II)中のOR基が所望のR₃を既に表すときには、工程(i i)は起こる理由がないと明確に理解される。例えば、ORがヒドロキシ基を表すときには、R₃ = OHである所望の化合物(V)は、化合物(II)と(III)の反応によって直接得られる。

10

【0025】

式(I)の化合物は、工程(i i i)において、当業者に公知の技術を用い、保護基を除去した後で最終的に得られる。特に、保護基がベンジル基であるとき、脱保護は、エタノールのような溶媒中、パラジウム炭素の存在下に、水素を用いて行われる。

【0026】

しかしながら、R₂が-S(O)(C₁-C₄)アルキル基を表す場合、保護基を除去する本工程は避けるのが好ましく、一級アミン(スキーム1中、化合物(II)、(IV)および(V)について:Pg = H)を有する化合物(II)を出発物質として用いるのが好ましい。

【0027】

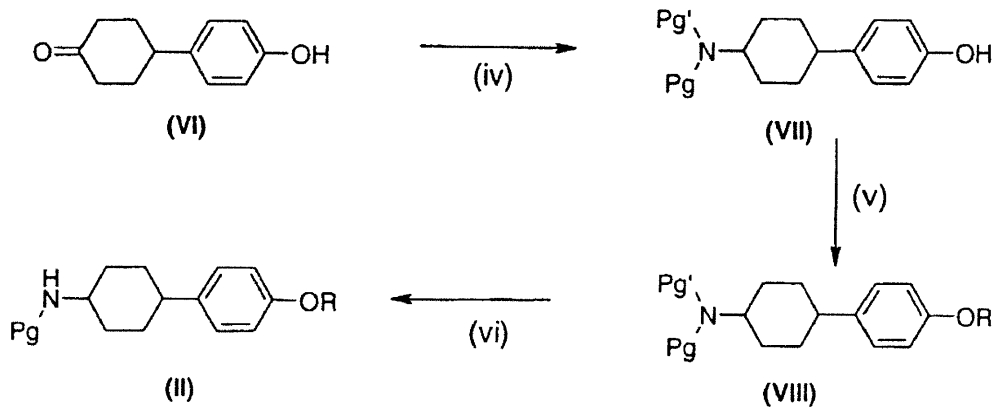
スキーム1による方法において、出発物質として用いられる式(II)の化合物は、スキーム2に表された方法によって製造され得る。

20

【0028】

スキーム2:

【化4】



30

【0029】

スキーム2では、工程(i v)において、式(VI)の化合物のケトン官能基が、当業者に周知の方法(例えば還元的アミノ化)によって、アミン官能基に変換される。このアミンは、二つの保護基、PgおよびPg'を用いて保護されている。

40

【0030】

PgおよびPg'は、特に一方または他方の保護基の選択的脱保護を可能ならしめる脱保護の方法に関して、異なった化学的性質を有する。例えば、Pgはベンジル基であり、Pg'はカルバメート官能基であり得る。

【0031】

PgおよびPg'は、当業者に周知の方法(例えば、カルバメート単位の導入には酸無水物または酸クロライドの添加)により、通常、化合物(VI)のケトン官能基をアミン官能基へ変換した後に導入される。

【0032】

工程(v)の間に、化合物(VII)のフェノール官能基を、酸無水物、酸ハライドまた

50

はハロゲン化アルキル誘導体であり得る求電子物質 (R基) と反応させることによって、化合物 (VIII) が得られる。

【0033】

酸ハライドまたは酸無水物 (例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物) を反応させるとき、その反応は、テトラヒドロフラン、鎖状エーテル、ジクロロメタンまたはトルエンのような溶媒中、トリエチルアミン、ピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下に行われる。

【0034】

ハロゲン化アルキル誘導体 (例えば、エチルプロモアセテート) を反応させる場合、その反応は、テトラヒドロフラン、アセトンまたはジメチルホルムアミドのような溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは水酸化ナトリウムのような塩基の存在下行われる。

【0035】

最終工程 (vii) において、当業者に周知の方法によって、シクロヘキシルアミン (VI II) から保護基Pg'を選択的に脱保護して、化合物 (II) が得られる。例えば、Pgがベンジル基であり、Pg'がtert-ブトキシカルボニル基である場合、脱保護は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸溶液を用いて行われる。

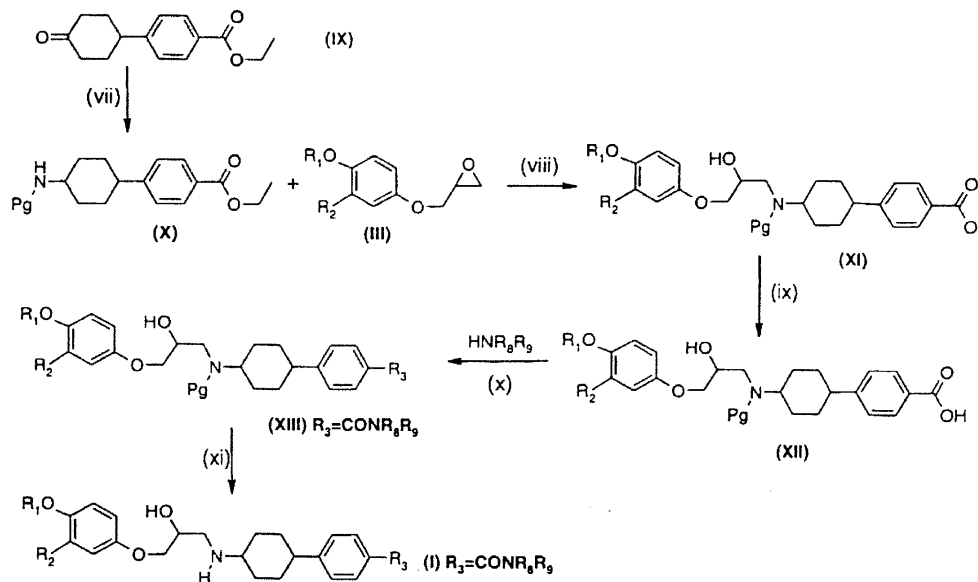
【0036】

さらに、一般式 (I) (式中、R₃は-CO-NR₈R₉基 (R₈およびR₉は、本発明による化合物の式 (I) と関連して上で定義されたとおりである) を表す) の化合物は、スキーム3に記載の方法によって製造され得る。

【0037】

スキーム3:

【化5】



【0038】

スキーム3では、工程 (vii) において、式 (IX) の化合物のケトン官能基が、当業者に周知の方法 (例えば還元的アミノ化) によってアミン基に変換される。アミン (X) は、任意に置換されていてもよいベンジル基 (例えば、P-メトキシベンジル基) またはメトキシエトキシメチル (MEM) 基のような保護基Pgで、部分的に保護される。アミン官能基の反応性を部分的に保護するだけの保護基、つまり、その求核特性に悪影響を及ぼさない保護基をここで用いるのが好ましい。しかしながら、R₂が-S(O)(C₁-C₄)アルキル基を表す場合、一級アミン (スキーム3中、化合物 (X) について: Pg = H) を有する化合物 (X) を用いるのが好ましい。

【0039】

10

20

30

40

50

工程(viii)において、式(X)の化合物を、上記のスキーム1で既に定義されている式(III)のエポキサイドと反応させる。R₂が-S(O)(C₁-C₄)アルキル基を表す場合、化合物(XI)の窒素は、次いで、当業者に公知の方法によって、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)(スキーム3中、化合物(XI)、(XII)および(XIII))について:Pg = BOC)のようなアミノ保護基で保護される。

【0040】

この工程(viii)またはその後の工程の間にR₂が反応し得る場合、それは当業者に周知の保護基を用いて予め保護される。さらに、R₁が水素原子を表すとき、スキーム1と関連して上記で説明されたように、反応収率を向上させるために、ヒドロキシ官能基を保護基で保護するのが好ましい。

【0041】

工程(viii)の間に、化合物(X)中の部分的に保護された一級アミンは、エポキサイド(III)の2分子とではなく、1分子とのみ反応でき、このようにして反応副生成物の形成が阻止される。

【0042】

工程(viii)は、式(XI)のアミノアルコールをもたらす。この工程は、例えば、低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはtert-ブタノールのような有機溶媒中、またはジメチルスルホキシド中、鎖状または環状エーテル中、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルアセトアミドのようなアミド中、あるいはこれらの混合溶媒中、好ましくは反応試剤の少なくとも等モル量を用いて行われる。反応温度は、雰囲気温度と選択された溶媒の還流温度の間が有利である。

【0043】

工程(ix)において、化合物(XI)のエチルエステルは、溶媒、またはエタノール/水混液のような混合溶媒中、塩基、例えば水酸化ナトリウムで処理することによって、酸(XII)に加水分解される。

【0044】

式(XIII)のアミドは、工程(x)において、酸(XII)を式HNR₈R₉(式中、R₈およびR₉は上記の式(I)に関連して定義されたとおりである)のアミンと、カップリング剤、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-N,N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)の存在下、およびトリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下に、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはクロロホルムのような溶媒中で反応させることによって得られる。当業者に公知の技術によって、化合物(XII)の酸官能基を、酸クロライドまたは炭酸無水物の形態に活性化することもできる。

【0045】

式(I)の化合物は、工程(xi)において、当業者に公知の技術によって保護基を除去した後、または、必要であれば、エステル基を酸官能基に変換し、次いで保護基を除去した後に、最終的に得られる。特に、保護基がベンジル基であるとき、脱保護はエタノールのような溶媒中、パラジウム炭素の存在下に、水素を用いて行われる。

【0046】

化合物(XIII)が、R₉基として式-CH(R₁₀)-(CH₂)_n-COOR₁₁(式中、R₁₁は(C₁-C₄)アルキル基を表し、R₁₀は本発明による式(I)の化合物に関連して上で定義されたとおりである)のエステル基を含む場合には、保護基を除去する工程は、エステル基を酸官能基に変換した後に行われる。

【0047】

スキーム3において、出発物質(IX)として、エチルエステル以外のエステル、例えばメチルもしくはプロピルエステル、またはその他の低級アルキルエステルも使用できることは、明確に理解される。

【0048】

10

20

30

40

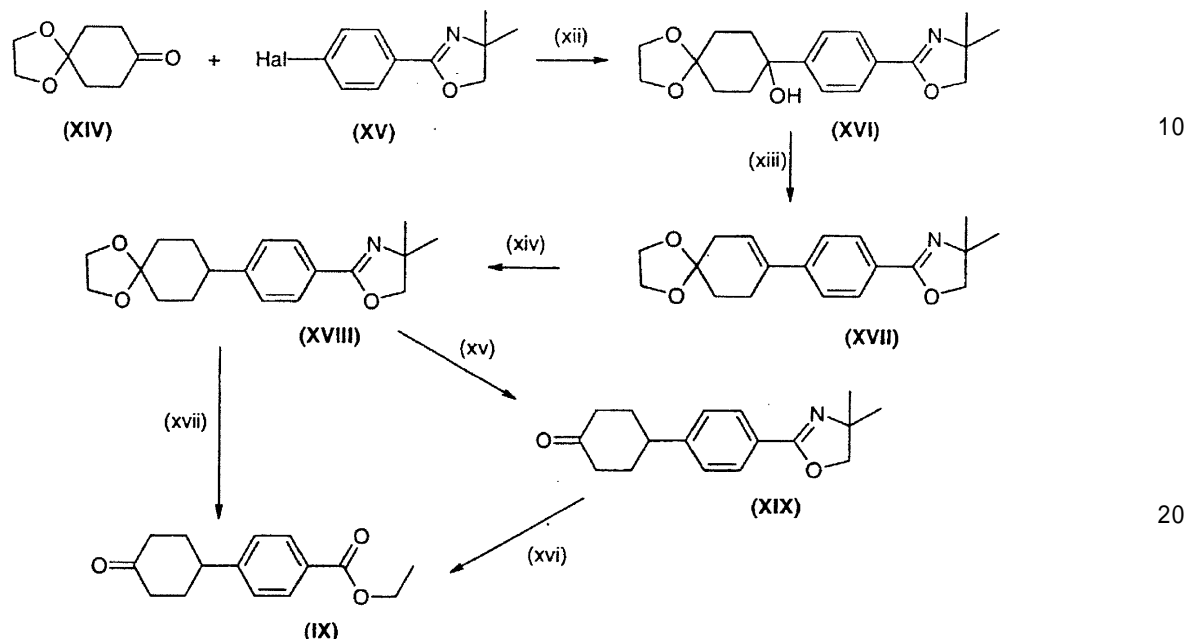
50

スキーム3で表された方法を実施するのに有用である式(IX)の化合物は、化合物(IX)としてエチルエステルの製造について例示されたスキーム4によって製造することができる。

【0049】

スキーム4：

【化6】



【0050】

スキーム4によれば、工程(xiii)において、例えばMeyersら(J. Org. Chem., 1974、39、2787)により記載された方法によって、式(XIV)の化合物を、式(XV)(式中、Halはハロゲン原子、好ましくは臭素を表す)の化合物と縮合させる。

【0051】

このようにして得られる式(XVI)の中間体アルコールを、工程(xiii)において、Gonzales-Camenoら(Tetrahedron、1994、50、10971)により記載された方法によって、ピリジン中、例えばSOCl₂を用いて、または例えばOrg. Prep. Proced. Int., 1995、27、122に記載されているようにPOCl₃を用いて、不飽和の化合物(XVII)に変換する。

【0052】

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

【0053】

化合物(XVIII)のアセタール基は、工程(xv)において、Szantayら(Tetrahedron、1996、52(33)、11053)によって記載された反応と同様に、すなわちアセトン中、塩酸を用いて加水分解され、化合物(XIX)をもたらす。

【0054】

その後、化合物(XIX)は、工程(xvi)において、Seebachら(Synthesis Communications、1982、138)またはNelsonら(J. Org. Chem., 1994、59(9)、2577)により記載された方法によって、化合物(IX)に加水分解される。

【0055】

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

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

スキーム 4 で表されたのと同じの方法は、エチル基以外のアルキル基を有するアルコールを用いて、化合物 (XVIII) を加水分解することによって、エチルエステル以外のエステルの形態にある化合物 (IX) を製造するために採用され得ることは、明確に理解される。

【 0 0 5 7 】

スキーム 1、2、3 および 4 において、出発化合物および反応試剤は、それらの製造法が記載されていないとき、市販されているか、または文献に記載されているか、あるいはそこに記載の方法または当業者に公知の方法によって製造され得る。

【 0 0 5 8 】

以下の実施例は、本発明によるいくつかの化合物の製造法を記載する。これらの実施例は、限定するものでなく、本発明を説明するだけのものである。実施例中に与えられた化合物の番号は、下記の表中に与えられたそれらを意味し、その表では、本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物性が示されている。

【 0 0 5 9 】

製造例 1 : トランス-4-[4-(ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート ($R_1 = Pg =$ ベンジル、 $R_2 = -NH-SO_2-CH_3$ および $R = SO_2CF_3$ である式 (IV) の中間体物質)

【 0 0 6 0 】

1. 1 : トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノール塩酸塩
 トリメチルオルトホルメート(100 ml)中の、ベンジルアミン(12.2 ml、111 mmol)および4-(4'-ヒドロキシフェニル)シクロヘキサノン(5.3g、27 mmol)の溶液を50 で3時間加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させ、イソプロパノール(100 ml)、次いで水素化ホウ素ナトリウム(1.16g)を加える。反応混合物を16時間攪拌し続ける。溶媒を減圧下に蒸発させ、1モルの塩酸水溶液を加えてpH = 1とする。沈殿物をろ過し、高温条件下に、アセトニトリルで洗浄する。トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノール塩酸塩(4g、48%)を固体の形態で得る。[M+H⁺] = 282.5

【 0 0 6 1 】

1. 2 : tert-ブチル トランス-ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]カルバメート
 酢酸エチル(295 ml)中の、トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノール塩酸塩(13.7g、48.7 mmol)およびジ(tert-ブチル)ジカルボネート(11.69g、53.3 mmol)の溶液を、還流下に4時間加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液: ジクロロメタン/メタノール 98/2)上で精製して、tert-ブチル トランス-ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]カルバメート(12.68 g、68.2%)を結晶の形態で得る。[M+H⁺] = 382.4

【 0 0 6 2 】

1. 3 : トランス-4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート
 ジクロロメタン(125 ml)中の、tert-ブチル トランス-ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]カルバメート(12.6g、33 mmol)および2,6-ルチジン(11.5ml、99 mmol)の溶液を0 で攪拌する。次いで、無水トリフルオロメタンスルホン酸(6.1 ml)を加え、反応混合物を1時間30分攪拌し続ける。水を加え、水相をジクロロメタンで1回抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液: ジクロロメタン)上で精製して、トランス-4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート(16.43 g、97%)を結晶の形態で得る。[M+H⁺] = 515.4

【 0 0 6 3 】

1. 4 : トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェニル トリフルオロメタ

10

20

30

40

50

ンスルホネート

トリフルオロ酢酸(150 ml)とジクロロメタン(900 ml)の混液中の、トランス-4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート(16.4g、32 mmol)を1時間30分攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで水、酢酸エチルおよびアンモニア水溶液を加える。有機相を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を蒸発させて、トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェニル トリフルオロメタンスルホネート(12.96 g、98%)を結晶の形態で得る。[M+H⁺] = 414.2

【0064】

1.5: トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート

10

エタノール(72 ml)中の、トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェニルトリフルオロメタンスルホネート(5.52 g、13.3 mmol)および4-ベンジルオキシ-3-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(メチルスルホニル)アミノ)-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン(5 g、11.2 mmol)の混合物を5時間還流する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液:ジクロロメタン/メタノール98/2)上で精製して、トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート(6.94 g、72%)を油状の形態で得る。[M+H⁺] = 863.4

20

【0065】

1.6: トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート

トリフルオロ酢酸(5 ml)とジクロロメタン(45 ml)の混液中の、トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート(1.4 g、1.62 mmol)を3時間20分攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで、水、酢酸エチルおよびアンモニア水溶液を加える。有機相を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させて、トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニル トリフルオロメタンスルホネート(1.27 g、98%)を、油状の形態で得る。[M+H⁺] = 763.5

30

【0066】

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

(R₁ = Pg = ベンジル、R₂ = -NH-SO₂-CH₃およびR = -CH₂COOEtである式(IV)の中間体物質)

【0067】

2.1: エチル トランス-(4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート

40

tert-ブチル トランス-ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]カルバメート(製造例1.2参照)(3.82 g、10 mmol)およびジメチルホルムアミド(38ml)中の60%水素化ナトリウム(0.48g、12 mmol)の懸濁液を25分間攪拌し、次いで、エチル プロモアセテート(1.44ml、13 mmol)を加える。反応混合物を4時間攪拌し続ける。アンモニアクロライド飽和水溶液を加えて反応媒体を中性にする。溶媒を減圧下に蒸発させ、水およびジクロロメタンを加える。有機相を5回水洗し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させて、エチル トランス-(4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(4.68 g、100%)を白色固体の形態

50

で得る。

【0068】

2.2: エチル トランス-{4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノキシ}アセテート

トリフルオロ酢酸(30 ml)およびジクロロメタン(90 ml)の混液中の、エチル トランス-(4-{4-[ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(4.5 g、9.6 mmol)の溶液を2時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで水、酢酸エチルおよび炭酸ナトリウム飽和水溶液を加える。有機相を1回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させて、エチル トランス-{4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノキシ}アセテート(3.22 g、88%)を、油状の形態で得る。[M+H⁺] = 368.3

10

【0069】

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

エタノール(72ml)中の、エチル トランス-{4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]フェノキシ}アセテート(3.22 g、8.7 mmol)および4-ベンジルオキシ-3-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(メチルスルホニル)アミノ)-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン(5g、11.2 mmol)の混合物を、40時間還流する。エタノール中の3N塩酸溶液を加え、反応媒体を50 で19時間加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで水、ジクロロメタンおよび炭酸ナトリウム飽和水溶液を加える。水相をジクロロメタンで1回抽出する。有機相を合わせ、水洗し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液: 酢酸エチル/ヘプタン、40分間で30/70~50/50のグラジエント)により精製して、エチル トランス-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(2.7 g、43%)を、油状の形態で得る。[M+H⁺] = 717.6

20

【0070】

製造例3: トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]安息香酸 (R₁ = Pg = ベンジルおよびR₂ = -NH-SO₂-CH₃である式(XII)の中間体物質)

30

【0071】

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

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

40

【0072】

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

4-ベンジルオキシ-3-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(メチルスルホニル)アミノ)-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン(818 mg、1.82 mmol)および塩基の形態にあるエチル トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]ベンゾエート(450 mg、1.82 mmol)の混合物を、無水エタノール(15ml)中で、還流下に16時間加熱する。混合物を冷却し、塩酸飽和エタノール溶液(3 ml)を加え、混合物を50 で6時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(50ml)と酢酸エチル(50ml)の混液で採取する。有

50

機相をNaCl飽和水溶液で洗浄する。有機相を乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物を、メチレンクロライド/メタノール/NH₄OH (95/5/0.5) 混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。標題の化合物を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 687。

【0073】

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

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

融点 = 160 。

【0074】

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

(R₁ = Pg = ベンジルおよびR₂ = -SO₂-CH₃である式(XII)の中間体物質)

【0075】

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

特許出願WO 99/65895に開示されている、エチル トランス-4-[4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]ベンゾエートおよび4-ベンジルオキシ-3-メチルスルホニル-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼンを用い、エタノール中の塩酸溶液を加えないで、上記の製造例3.2に記載のように処理して、この物質を得る。[M+H⁺] = 672

【0076】

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

エチル トランス-4-[4-ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ]シクロヘキシル]ベンゾエートを用い、上記の製造例3.3と同様にして製造する。このようにして標題の化合物(8.13 g、95%)を白色固体の形態で得る。(融点 = 128-130)

【0077】

実施例1: トランス-N-{5-[[((2S)-3-{4-(1,1'-ピフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド(化合物No.4)

【0078】

1.1: トランス-N-{5-[[((2S)-3-{ベンジル[4-(1,1'-ピフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-(ベンジルオキシ)フェニル}メタンスルホンアミド

エタノール(5 ml)および水(2.5 ml)中の、トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート(製造例1)(0.3 g、0.39 mmol)、フェニルボロン酸(0.143 g、1.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.091 g、0.078 mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.198 g、3.52 mmol)の混合物を、1時間還流する。次いで、水およびジクロロメタンを加え、反応混合物をろ過する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液: ヘプタン/酢酸エチル 20分間で95/5~50/50のグラジエントおよび15分間で50/50のグラジエント)により精製して、トランス-N-{5-[[((2S)-3-{ベンジル[4-(1,1'-ピフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-(ベンジルオキシ)

10

20

30

40

50

フェニル}メタンスルホンアミド(0.16 g、60%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 691.5

【0079】

1.2 : トランス-N-{5-[[((2S)-3-{[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド

エタノール(6ml)中の、トランス-N-{5-[[((2S)-3-{ベンジル[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-(ベンジルオキシ)フェニル}メタンスルホンアミド(0.16 g、0.23 mmol)および10%パラジウム炭素(0.1g)(水中、50%)の混合物を、水素雰囲気下に置き、4時間攪拌する。反応混合物をセライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液:ジクロロメタン/メタノール、30分間で99/1~85/15のグラジエント)により精製した後、トランス-N-{5-[[((2S)-3-{[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル}メタンスルホンアミド(0.08 g、68%)を白色固体の形態で得る

10

融点 = 100-110 ; [M+H⁺] = 511.4; ¹H NMR (d₆-DMSO + D₂O, 200 MHz): 1.05-1.35 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.7-2 (m, 5H), 2.4-2.8 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.7-3.85 (m, 3H), 6.52 (dd, 1H), 6.7-6.82 (m, 2H), 7.2-7.65 (m, 9H)

【0080】

実施例2: トランス-N-{2-ヒドロキシ-5-[[((2S)-2-ヒドロキシ-3-{[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}プロピル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド(化合物No.1)

20

【0081】

2.1 : トランス-N-[5-[[((2S)-3-{ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

4-ベンジルオキシ-3-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(メチルスルホニル)アミノ)-1-((2S)-2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン(1.52 g、3.38 mmol)および塩基の形態にあるトランス-4-[4-ベンジルアミノ]シクロヘキシル]フェノールの混合物を、無水エタノール(20ml)中で、還流下に16時間加熱する。混合物を冷却し、塩酸飽和エタノール溶液(20ml)を加え、混合物を50 で1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(100ml)と酢酸エチル(100ml)の混液中に採取する。有機相をNaCl飽和水溶液で洗浄する。有機相を乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物をヘプタン/酢酸エチル(55/45)混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。標題の化合物(1.8g、84%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 631.5

30

【0082】

2.2 : トランス-N-{2-ヒドロキシ-5-[[((2S)-2-ヒドロキシ-3-{[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}プロピル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド

エタノール(40ml)中の、トランス-N-[5-[[((2S)-3-{ベンジル[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(0.8 g、1.26 mmol)および10%パラジウム炭素(0.2 g、水中、50%)の混合物を水素雰囲気下に置き、2時間攪拌する。反応混合物をセライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液:ジクロロメタン/メタノール、15分間で95/5~80/20のグラジエント)により精製して、トランス-N-{2-ヒドロキシ-5-[[((2S)-2-ヒドロキシ-3-{[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アミノ}プロピル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミドを白色固体(0.24 g、67%)の形態で得る。

40

融点 = 85-90 ; [M+H⁺] = 451.4; ¹H NMR (d₆-DMSO 300 MHz): 1.15 (dd, 2H), 1.38 (dd, 2H), 1.68-1.8 (m, 2H), 1.85-2 (m, 2H), 2.25-2.52 (m, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 3H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.75-6.8 (m, 2H), 6.95 (d, 2H)

【0083】

50

実施例 3 : エチル トランス-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート (化合物 No. 2)

エタノール(16 ml)中の、エチル トランス-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(0.26 mmol)および10%パラジウム炭素(水中、50%)(0.25 g)の混合物を、水素雰囲気下に置き、7時間攪拌する。反応混合物をセライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、シリカゲル(溶離液:ジクロロメタン/メタノール、30分間で99/1~85/15のグラジエント)により精製して、エチル トランス-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(0.08 g、54%)を白色固体の形態で得る。

10

融点 = 60-70 ; $[M+H^+] = 537.6$; 1H NMR (d_6 -DMSO + D₂O, 200 MHz): 1.1-1.5 (m, 4H), 1.2 (t, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.85-2 (m, 2H), 2.3-2.85 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.7-6.85 (m, 4H), 7.08 (d, 2H)

【0084】

実施例 4 : トランス-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)酢酸 (化合物 No. 3)

20

【0085】

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

エタノール(10ml)中の、エチル トランス-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)アセテート(0.36 g、0.49 mol)および、1モルの水酸化ナトリウム水溶液(6 ml)の混合物を、45 で22時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下に蒸発させ、水を加える。その後、1モルの塩酸水溶液を加えてpH = 1とする。ろ過し、真空下に乾燥して、標題の物質(0.3 g、89%)を白色固体の形態で得る。 $[M+H^+] = 689.7$

【0086】

30

4.2 : トランス-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)酢酸

テトラヒドロフラン(5ml)とエタノール(5ml)の混液中の、トランス-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)酢酸(0.3g、0.44 mmol)および10%パラジウム炭素(水中、50%)(0.20 g)の混合物を水素雰囲気下に置き、4時間攪拌する。反応混合物をセライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、C₁₈グラフトシリカ(溶離液:水/アセトニトリル、15分間で95/5~5/95のグラジエント)により精製して、トランス-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ)酢酸(0.07 g、32%)を白色固体の形態で得る。

40

融点 = 160-170 ; $[M+H^+] = 509.6$; 1H NMR (d_6 -DMSO + D₂O, 200 MHz): 1.1-1.45 (m, 4H), 1.6-2 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.6-3.1 (m, 2H), 2.6-3.1 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.75-3.9 (m, 2H), 4-4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.55-6.82 (m, 5H), 7.05 (d, 2H)

【0087】

実施例 5 : エチル トランス-N-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-バリンネート (化合物 No. 13)

【0088】

50

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

ジクロロメタン(5ml)中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]安息香酸(製造例3)(0.3 g、0.45 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g、0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(0.175 g、0.91 mmol)、トリエチルアミン(0.19 ml)およびL-バリンエチルエステル塩酸塩(0.165 g、0.91 mmol)の溶液を、24時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。エチル トランス-(2S)-2-[(4-{4-[ベンジル(2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル]アミノ]-3-メチルブタノエート(0.35 g、98%)を黄色油状の形態で得る。[M+H⁺] = 786

【0089】

5.2: エチル トランス-N-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル)-L-バリンエート

エタノール(15 ml)中の、エチル トランス-(2S)-2-[(4-{4-[ベンジル(2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル]アミノ]-3-メチルブタノエート(1.35 g、0.35 mmol)およびパラジウム炭素(10% Pd、水中50%)(0.177 g)の懸濁液を、水素雰囲気下に置き、3時間攪拌する。次いで、触媒をろ去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル(溶離液: ジクロロメタン/メタノール/水性アンモニア、30分間で99/1/0.1~85/15/1.5のグラジエント)により精製して、標題の化合物(0.138 g、44%)を白色固体の形態で得る。

融点 = 65-75 ; ¹H NMR (d₆-DMSO + D₂O, 200 MHz): 0.92 (t, 3H), 1.1-1.35 (m, 8H), 1.35-1.6 (m, 2H), 1.7-2.25 (m, 5H), 2.4-2.8 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.6-3.9 (m, 3H), 4-4.2 (m, 2H), 4.25 (t, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.68-6.8 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.78 (d, 2H)

【0090】

実施例6: トランス-N-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル)-L-フェニアラニン(化合物No. 19)

【0091】

6.1: エチル トランス-N-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-[4-ベンジルオキシ]-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル)-L-フェニアラニンエート

ジクロロメタン(5 ml)中の、トランス-4-{4-(ベンジル((2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)シクロヘキシル}安息香酸(製造例3)(0.3 g、0.45 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g、0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.175 g、0.91 mmol)、トリエチルアミン(0.19 ml)およびL-フェニアラニンエチルエステル塩酸塩(0.165 g、0.91 mmol)の溶液を24時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液: ジクロロメタン/メタノール 35分間で100/0~90/10のグラジエント)により精製して、上記の物質(0.350 g、92%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 835

【0092】

6.2: トランス-N-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}シクロヘキシル)ベンゾイル)-L-

10

20

30

40

50

フェニルアラニン

エタノール(9.3 ml)中の、エチル トランス-N-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-フェニルアラニネート(0.35 g, 0.24 mmol)および1モルの水酸化ナトリウム水溶液(1.7 ml)の混合物を、45 で3時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下に蒸発させ、水を加える。1モルの塩酸水溶液を加えてpH = 1とする。ろ過し、真空下で乾燥して、標題の化合物(0.2 g, 59%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 807

【0093】

6.3 : トランス-N-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-フェニルアラニン

10

エタノール(15 ml)中の、トランス-N-(4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-フェニルアラニン(0.2 g, 0.248 mmol)および10%パラジウム炭素(水中50%) (0.1 g) の混合物を水素雰囲気下に置き、3時間攪拌する。反応混合物を、セライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、C₁₈グラフトシリカ(溶離液: 水/アセトニトリル、15分間で95/5~5/95のグラジエント)により精製して、トランス-N-(4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}ベンゾイル)-L-フェニルアラニン(0.049 g, 31%)を白色固体の形態で得る。

20

融点 >230 ; [M+H⁺] = 626.4; ¹H NMR (d₆-DMSO + D₂O, 200 MHz): 1.1-1.65 (m, 6H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.38 (m, 1H), 2.7-3.3 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4-4.2 (m, 1H), 4.25-4.4 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.75-6.9 (m, 2H), 7-7.3 (m, 7H), 7.68 (d, 2H)

【0094】

実施例7 : トランス-4-[4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]プロピル]アミノ]シクロヘキシル]-N'-フェニルベンゾヒドラジド(化合物No. 26)

【0095】

7.1 : トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]-N'-フェニルベンゾヒドラジド

30

ジクロロメタン(4 ml)とアセトニトリル(0.8 ml)の混液中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]安息香酸(製造例4)(0.3 g, 0.441 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g, 0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.169 g, 0.88 mmol)、トリエチルアミン(0.184 ml)およびフェニルヒドラジン(0.095 g, 0.88 mmol)の溶液を48時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液: ヘプタン/酢酸エチル、10分間60/40、10分間で60/40~40/60、次いで20分間40/60のグラジエント)により精製して、上記の物質(0.166 g, 50%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 734.7

40

【0096】

7.2 : トランス-4-[4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]プロピル]アミノ]シクロヘキシル]-N'-フェニルベンゾヒドラジド

エタノール(3.9 ml)とテトラヒドロフラン(2.93 ml)の混液中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]-N'-フェニルベンゾヒドラジド(0.166 g, 0.226 mol)および10%パラジウム炭素(水中50%) (0.1 g)の混合物を、水素雰囲気下に置き、48時間攪拌する。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル(溶離液: ジクロロメ

50

タンノメタノール/水性アンモニア、30分間で99/1/0.1~85/15/1.5のグラジエント)により精製して、標題の化合物(0.02 g、16%)を白色固体の形態で得る。

融点125 ; [M+H⁺] = 554; ¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): 1.0-1.6 (m, 4H), 1.7-2.1 (m, 4H), 2.35-2.8 (m, 4H), 2.7-3.3 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.7-3.95 (m, 3H), 4-4.2 (m, 1H), 4.25-4.4 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.6-7.4 (m, 9H), 7.75-7.9 (m, 3H)

【0097】

実施例8: トランス-N-(4-フルオロベンジル)-4-[4-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]プロピル)アミノ]シクロヘキシル]ベンズアミド (化合物No. 25)

【0098】

8.1: トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

ジクロロメタン(4 ml)とアセトニトリル(0.8 ml)の混液中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]安息香酸(製造例4)(0.3 g、0.441 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g、0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.169 g、0.88 mmol)、トリエチルアミン(0.184 ml)および4-フルオロベンジルアミン(0.11 g、0.88 mmol)の溶液を、48時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液: ヘプタン/酢酸エチル、10分間60/40、10分間で60/40~40/60、次いで20分間40/60のグラジエント)により精製して、上記の物質(0.232 g、70%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 751.5

【0099】

8.2: トランス-N-(4-フルオロベンジル)-4-[4-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]プロピル)アミノ]シクロヘキシル]ベンズアミド

エタノール(5.3 ml)とテトラヒドロフラン(4.02 ml)の混液中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド(0.166 g、0.226 mmol)および10%パラジウム炭素(水中50%)(0.117 g)の混合物を、水素雰囲気下に置き、48時間攪拌する。次いで、触媒をろ去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル(溶離液: ジクロロメタン/メタノール/水性アンモニア、30分間で99/1/0.1~85/15/1.5のグラジエント)により精製して、標題の化合物(0.92 g、52%)を白色固体の形態で得る。融点 110 ; [M+H⁺] = 571; ¹H NMR (d₆-DMSO, 500 MHz): 1.12-1.2 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.6-2.68 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.08-7.2 (m, 4H), 7.28-7.3 (m, 3H), 7.74 (d, 2H)

【0100】

実施例9: トランス-4-[4-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]プロピル)アミノ]シクロヘキシル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド (化合物No. 29)

【0101】

9.1: トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド

ジクロロメタン(4 ml)とアセトニトリル(0.8 ml)の混液中の、トランス-4-[4-(ベンジル{(2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]安息香酸(製造例3)(0.3 g、0.45 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78 g、0.91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.175 g、0.91 mmol)、トリエチルアミン(0.19 ml)およびトリブタミ

10

20

30

40

50

ン(0.138 g、0.86mmol)の溶液を24時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。ジクロロメタンおよび水を加え、有機相を3回水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。シリカゲル(溶離液:ヘプタン/酢酸エチル、10分間60/40、10分間で60/40~40/60、次いで20分間40/60のグラジエント)により精製して、標題の化合物(0.246 g、58%)を白色固体の形態で得る。[M+H⁺] = 801.6

【0102】

9.2: トランス-4-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}プロピル)アミノ]シクロヘキシル}-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド

エタノール(5.4 ml)とテトラヒドロフラン(4 ml)の混液中の、トランス-4-{4-[ベンジル((2S)-3-{4-ベンジルオキシ}-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}シクロヘキシル}-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド(0.246 g、0.3 mmol)およびパラジウム炭素(10% Pd、水中50%)の懸濁液を、水素雰囲気下に置き、3時間攪拌する。次いで、触媒をろ去し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル(溶離液:ジクロロメタン/メタノール/水性アンモニア、30分間で99/1/0.1~85/15/1.5のグラジエント)により精製して、標題の化合物(0.076 g、40%)を白色固体の形態で得る。

融点125 ; [M+H⁺] = 621; ¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): 1-1.2 (m, 2H), 1.3-1.55 (m, 2H), 1.7-2 (m, 4H), 2.4-3 (m, 6H), 2.9 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.8-3.95 (m, 3H), 6.6 (dd, 1H), 6.7-6.85 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 3H), 7.25-7.4 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.4-8.5 (m, 1H)

【0103】

実施例10: エチル__トランス-2-{4-[4-((2S)-3-[3-(ブチルスルフィニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル]フェノキシ}-2,2-ジメチルアセテート(化合物No. 34)

【0104】

10.1: エチル トランス-2-[4-(4-アミノシクロヘキシル)フェノキシ]-2,2-ジメチルアセテート塩酸塩

エタノール(75 ml)中の、塩基の形態にあるエチル トランス-2-{4-[4-ベンジリアミノ]シクロヘキシル}フェノキシ}-2,2-ジメチルアセテート(1.9 g、4.8 mmol)および10%パラジウム炭素(0.1 g)の混合物を、40 で水素雰囲気下に置き、7時間攪拌する。反応混合物を、セライトを通してろ過する。溶媒を減圧下に蒸発させ、エチル トランス-2-[4-(4-アミノシクロヘキシル)フェノキシ]-2,2-ジメチルアセテート(0.660 g)を黄色油状の形態で得る。これをエタノール(5 ml)中に溶解し、溶液をエタノール中のHCl溶液(9N)で酸性にし、このようにして得られる固体(0.530 g、72%)をろ取する。融点: 240-242

【0105】

10.2: エチル トランス-2-{4-[4-((2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(ブチルスルフィニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル]フェノキシ}-2,2-ジメチルアセテート

エタノール(25 ml)中の、(2S)-2-{[4-(ベンジルオキシ)-3-(ブチルスルフィニル)フェノキシ]メチル}オキシラン(0.742 g、2.06 mmol) (WO 99/65895に開示された方法と同様にして、メチルスルホキシドの代わりにブチルスルホキシドから出発し、(S)-(+)-グリシジルノシレート; [α]_D = +1.9 (c = 1%, MeOH)を用いることにより得られる)およびエチル トランス-2-[4-(4-アミノシクロヘキシル)フェノキシ]-2,2-ジメチルアセテート塩酸塩(0.666 g、2.18 mmol)の混合物を還流下に一夜加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させ、得られた物質をメチレンクロライド/メタノール/水性アンモニア(95/5/0.5)の混液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。標題の化合物(0.730 g、53%)を黄色油状の形態で得る。

【0106】

10.3: エチル トランス-2-{4-[4-((2S)-3-[3-(ブチルスルフィニル)-4-ヒドロキシ

フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル}アミノ)シクロヘキシル]フェノキシ}-2,2-ジメチルアセテート

トリフルオロ酢酸(12ml)中の、エチル トランス-2-{4-[4-((2S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-(ブチルスルフィニル)フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]シクロヘキシル}フェノキシ}-2,2-ジメチルアセテート(0.720 g、1.08 mmol)の溶液を、60 で3時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液および酢酸エチルで処理する。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、真空下に蒸発させる。このようにして得られる物質を、メチレンクロライド/メタノール/水性アンモニア(9/1/0.1)混液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。標題の化合物(0.31 g、50%)を固体の形態で得る。融点58-60 ; [M+H⁺] = 576; ¹H NMR (d₆-DMSO, 313K): 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.05-1.24 (m, 2H), 1.27-1.46 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.77 (bd, 2H, J = 13 Hz), 1.96 (bd, 2H, J = 13 Hz), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.58-2.83 (m, 3H), 2.93-3.09 (m, 1H), 3.74-3.89 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, J = 7 Hz), 6.71 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.92 (dd, 1H, J_a = 9 Hz, J_b = 3 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 3 Hz); 7.10 (m, 2H)

10

【 0 1 0 7 】

本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物性を以下の表に示す。

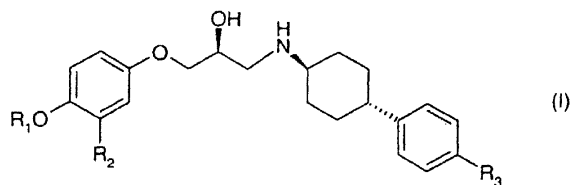
この表において、：

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

20

【 0 1 0 8 】

【表 1】



No.	R ₁	R ₂	R ₃	塩	融点 (°C)
1	H	-NHSO ₂ CH ₃	-OH	-	85-90
2	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	60-70
3	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	160-170
4	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	100-110
5	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	90-95
6	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	95-100
7	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	140-150
8	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	105-110
9	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	120-125
10	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	165-175
11	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	215-220
12	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	64-69
13	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	65-75

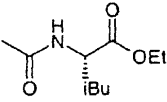
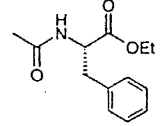
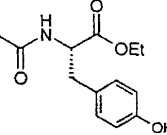
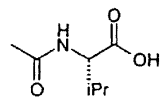
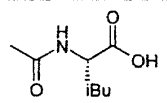
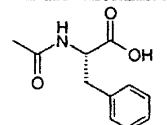
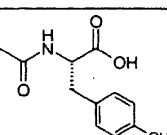
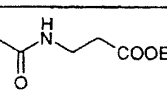
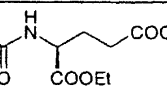
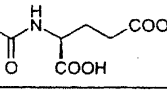
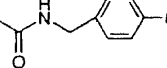
【 0 1 0 9 】

10

20

30

【表 1 - 1】

No.	R ₁	R ₂	R ₃	塩	融点 (°C)
14	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	65-80
15	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	73-83
16	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	70-80
17	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	150-180
18	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	> 250
19	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	> 230
20	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	170-210
21	H	-NHSO ₂ CH ₃		八° ㊦I-ト	110-150
22	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	55-65
23	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	160-200
24	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	75-85

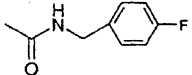
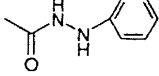
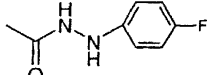
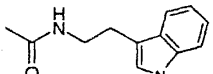
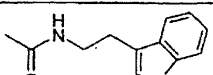
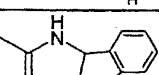
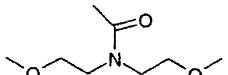
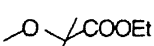
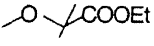

10

20

30

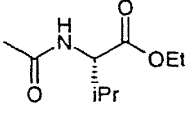
【 0 1 1 0 】

【表 1 - 2】

No.	R ₁	R ₂	R ₃	塩	融点 (°C)
25	H	-SO ₂ CH ₃		-	110
26	H	-SO ₂ CH ₃		-	125
27	H	-SO ₂ CH ₃		-	125
28	H	-SO ₂ CH ₃		-	115
29	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	125
30	H	-SO ₂ CH ₃		-	141
31	H	-SO ₂ CH ₃		-	80
32	H	-NHSO ₂ CH ₃		-	45-48
33	H	-NHSO ₂ Ph		-	72-74
34	H	-SO(nBu)		-	58-60

【 0 1 1 1 】

【表 1 - 3】

No.	R ₁	R ₂	R ₃	塩	融点 (°C)
35	H	-SO(nBu)		-	76-78

【 0 1 1 2 】

本発明による化合物を、₃受容体に関してアゴニスト作用効果を測定するのを可能な

10

20

30

40

50

らしめる薬理試験の対象とした。

【0113】

₃受容体（試験化合物により誘発されるcAMPの生成により示される）に関するアゴニスト作用を、SKNMC細胞（ヒト神経芽細胞腫細胞）のメンプラン製剤を用いて、選択的₁および₂アンタゴニスト（CGP20712およびICI118551、共に濃度 10^{-6} M）の存在下に試験した。本発明による化合物のうち、上記の化合物No. 7、11、13および32の活性(pKa)は総体的に6.0と7.6の間である。それらの有効性は、60%以上であり、総体的に60~90%の範囲内である。

【0114】

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

【0115】

このようにして、本発明による化合物は、特に₃受容体が関与する疾患の治療を意図した医薬を製造するために用いられ得る。より詳しくは、本発明による化合物は、₃アゴニスト作用を有する医薬として用いられ得る。

【0116】

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

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

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

【0120】

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

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

【0121】

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

【0122】

10

20

30

40

50

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

【 0 1 2 3 】

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

10

【 0 1 2 4 】

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

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 C 317/22 (2006.01)
 C 0 7 D 209/16 (2006.01)
 C 0 7 D 317/58 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 C 317/22
 C 0 7 D 209/16
 C 0 7 D 317/58

(72)発明者 クロシ, チジアノ

イタリア、アイ - 2 0 1 5 5 ミラノ、ヴィア クッチアリ、2 5

(72)発明者 ヴェニエ, オリヴィエ

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

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特許第4024149(JP, B2)

特表2005-535599(JP, A)

特表平10-503507(JP, A)

特開平08-239349(JP, A)

特開平07-206806(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 311/00

A61K 31/00

C07C 317/00

C07D 209/00

C07D 317/00

CA/REGISTRY(STN)