

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508061

(P2006-508061A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

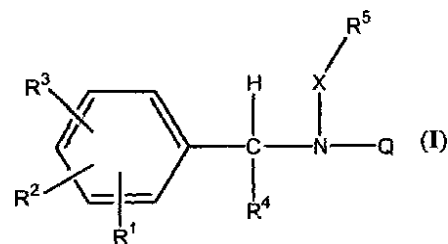
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/21 (2006.01)	C O 7 C 311/21 C S P	4 C O 3 4
A61K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C O 3 7
A61K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	4 C O 5 4
A61K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	4 C O 5 5
A61K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	4 C O 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-537389 (P2004-537389)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成15年9月8日 (2003.9.8)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月18日 (2005.4.18)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/003824	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02004/026823	(72) 発明者	キムバリー・オキーフ・カメロン アメリカ合衆国コネチカット州0634 O. グロトン, イースタンポイントロード ・ファイザー・グローバル・リサーチ・ア ンド・ディヴェロップメント
(87) 国際公開日	平成16年4月1日 (2004.4.1)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/412,338		
(32) 優先日	平成14年9月20日 (2002.9.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 エストロゲン受容体に対するアミドおよびスルホンアミドリガンド

(57) 【要約】

本発明は、構造式 (I) のエストロゲン受容体 (ER) リガンド、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該プロドラッグの医薬として許容し得る塩を提供し、式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X および Q は本明細書中に定義されるとおりである。本発明は更に、式 (I) の化合物を含む医薬組成物を提供し、また ER が介在する疾患、障害、症状または症候の治療または予防方法であって、治療が必要な哺乳動物対象に、有効量の式 (I) の化合物、もしくはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、もしくは該プロドラッグの医薬として許容し得る塩、または、式 (I) の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、もしくは該プロドラッグの医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物を投与することからなる方法を提供する。本発明は更に、式 (I) の化合物と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストおよび副甲状腺ホルモンの1またはそれ

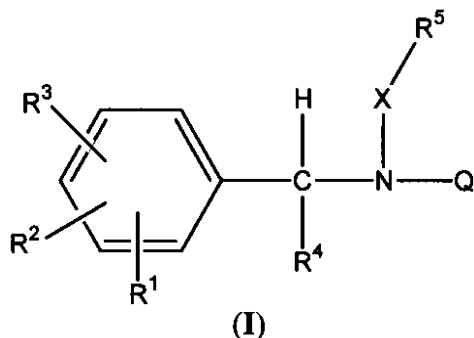


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I)

【化 1】

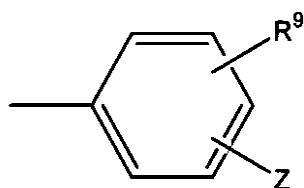


10

[式中 :

Q は

【化 2】



20

であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、該ヘテロアリール環は場合により R^9 および / または Z で置換されており ;

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^9 は独立して、水素 ; ヒドロキシ ; ハロゲン ; シアノ ; 場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキル ; および場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - O ($C_1 - C_6$) アルキルであり ;

R^4 は水素または - ($C_1 - C_6$) アルキルであり ;

R^5 は場合により 1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_7$) アルキル ;
- ($C_2 - C_6$) アルケニル ; - ($C_2 - C_6$) アルケニル - M ; または、 - (CH_2)_n - M
(式中 n は 0 ~ 5) であり ; そしてここで、M は :

30

(i) 場合により、独立して酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、完全飽和 3 ~ 8 員環、または部分飽和もしくは完全飽和 5 ~ 8 員環 ; または、

(i i) 場合により、独立して酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 - または 6 - 員環が 2 個縮合した二環式環 ;

であって、ここで、

M は場合により、独立してヒドロキシ ; ハロゲン ; シアノ ; ニトロ ; ホルミル ; アミノ ; カルバモイル ; チオール ; 場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - O ($C_1 - C_6$) アルキル ; 場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_3 - C_8$) シクロアルキルまたはフェニル ; 場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - SO ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - SO₂ ($C_1 - C_6$) アルキル ; 場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S ($C_1 - C_6$) アルキル ; - ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル ; - ($C_1 - C_6$) アルキル - ($C_3 - C_8$) シクロアルキル ; - ($C_0 - C_4$) スルホンアミド ; モノ - N - またはジ - N , N - ($C_1 - C_4$) アルキルカルバモイル ; モノ - N またはジ - N , N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ - SO₂ ; モノ - N またはジ - N , N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ ; - ($C_1 - C_8$) アルカノイル ; - ($C_1 - C_4$) アルカノイルアミノ ; または、 - ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボ

40

50

ニルアミノ；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されており；

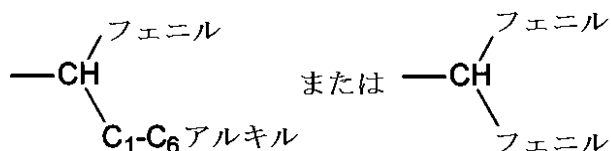
X は C O または S O₂ であり；

Z は - O (C H₂)_n - N R^a R^b； - (C H₂)_n - N R^a R^b； - C H = C H - C (O) - N R^a R^b； - (C H₂)_n - C O O H； - C H = C H - C O O H； - O (C₁ - C₆) アルキル； - C H = C H - C (O) O (C₁ - C₆) アルキル；および - (C H₂)_n - O H；であり、ここで、各 n は 0 ～ 5 であるが、但し Z が - O - (C H₂)_n - N R^a R^b である場合、n は 2 ～ 5 であり；

R^a および R^b は、独立して、水素； - (C₁ - C₆) アルキル； - (C H₂)_n - (C₃ - C₈) シクロアルキル； - (C H₂)₂₋₅ - O H； - (C H₂)_n - フェニル； - (C H₂)_n - ヘテロアリール； - (C H₂)_n - ヘテロシクロアルキル；および

10

【化 3】



であって；ここで、n はそれぞれ 0 ～ 5 であり、そしてここで、上記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₆) アルキルまたは - O (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₄) O H；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₃ - C₈) シクロアルキル；場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S O (C₁ - C₆) アルキルまたは - S O₂ (C₁ - C₆) アルキル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル； - (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル；スルホンアミド； - (C₁ - C₄) アルキルスルホンアミド；モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルカルバモイル；モノ - N またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ - S O₂；モノ - N またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ； - (C₁ - C₈) アルカノイル； - (C₁ - C₄) アルカノイルアミノ；または、 - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノ；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されているか、または、

20

30

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、独立して窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員のヘテロシクロアルキル環；または、フェニル環に縮合している 5 ～ 7 員環を形成し、ここで、該 3 ～ 7 員のヘテロシクロアルキル環、または該フェニル環に縮合している 5 ～ 7 員環は、場合により独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₆) アルキルまたは - O (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₄) O H；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₃ - C₈) シクロアルキル；場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S O (C₁ - C₆) アルキルまたは - S O₂ (C₁ - C₆) アルキル；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル； - (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル； - (C₀ - C₄) スルホンアミド； - (C₁ - C₄) シクロアルキルスルホンアミド；モノ - N - またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルカルバモイル；モノ - N またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ - S O₂；モノ - N またはジ - N , N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ； - (C₁ - C₈) アルカノイル； - (C₁ - C₄) アルカノイルアミノ；または、 - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノからなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている]

40

の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体

50

異性体およびプロドラッグの医薬として許容し得る塩。

【請求項 2】

請求項 1 において：

Q は、それぞれ場合により R^9 および / または Z で置換されているフェニル；ピリジル；ピリミジル；またはピラジニルであり；

R^5 は場合により 1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキル；
- ($C_2 - C_6$) アルケニル；- ($C_2 - C_6$) アルケニル - M；または、- (CH_2)_n - M
(ここで n は 1 ~ 3 である) であり；そして M は、シクロプロピル；シクロブチル；シクロペンチル；シクロヘキシル；フェニル；キノリニル；イソキノリニル；ナフタレニル；
イソオキサゾリル；オキサゾリル；チアゾリル；フラニル；イソチアゾリル；チエニル；
イミダゾリル；ピラゾリル；ピリジル；ピリミジル；およびピラジニルからなる群より選
択され、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ
；ホルミル；アミノ；カルバモイル；チオール；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置
換されている - ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - O ($C_1 - C_6$) アルキル；場合により 1 ~
3 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_3 - C_8$) シクロアルキルまたはフェニル；場
合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - SO ($C_1 - C_6$) アルキルまたは -
SO₂ ($C_1 - C_6$) アルキル；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S
($C_1 - C_6$) アルキル；- ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル；- ($C_1 - C_6$) アルキル
- ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；- ($C_0 - C_4$) スルホンアミド；モノ - N - またはジ -
N, N - ($C_1 - C_4$) アルキルカルバモイル；モノ - N またはジ - N, N - ($C_1 - C_4$)
アルキルアミノ - SO₂；モノ - N またはジ - N, N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；-
($C_1 - C_8$) アルカノイル；- ($C_1 - C_4$) アルカノイルアミノ；または、- ($C_1 - C_4$)
アルコキシカルボニルアミノ；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され
ており；

R^a および R^b は、独立して水素；- ($C_1 - C_6$) アルキル；- (CH_2)_n - ($C_3 - C_8$)
シクロアルキル；- (CH_2)_n - OH；- (CH_2)_n - フェニル；- (CH_2)_n - ヘテ
ロアリール；および - (CH_2)_n - ヘテロシクロアルキルであり；ここで、n はそれぞれ
1 ~ 5 であり、そして該ヘテロアリールは、イソオキサゾリル；オキサゾリル；チアゾリ
ル；イソチアゾリル；チエニル；フラニル；イミダゾリル；ピラゾリル；ピリジル；ピリ
ミジル；ピラジニル；トリアゾリル；チアジアゾリル；オキサジアゾリル；ピリダジニル
；およびトリアジニルからなる群より選択され、これらはそれぞれ場合により、独立して
ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により 1 ~ 5 個の
ハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - O ($C_1 - C_6$) アルキル
；- ($C_1 - C_3$) アルキル - O ($C_1 - C_3$) アルキル；- ($C_1 - C_4$) OH；カルボキシ
レート；- ($C_1 - C_3$) フェニル；- ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；場合により 1 ~ 3 個
のハロゲン原子で置換されているフェニル；および - ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル
；- ($C_1 - C_6$) アルキル - ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；からなる群より選択される 1
~ 3 個の置換基で置換されており；または、

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン
；モルホリン；ピペラジン；テトラヒドロ - 2H - 1, 4 - チアジン；アザシクロヘプタ
ン；テトラヒドロイソキノリン；テトラヒドロキノリン；アゼチジン；ベンズアゼピン；
1, 3 - ジヒドロイソインドール；およびインドリン；からなる群より選択されるヘテロ
シクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲ
ン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換
されている - ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - O ($C_1 - C_6$) アルキル；- ($C_1 - C_3$) アル
キル - O ($C_1 - C_3$) アルキル；- ($C_1 - C_4$) OH；カルボキシレート；- ($C_1 - C_3$)
フェニル；- ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で
置換されているフェニル；- ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル；および - ($C_1 - C_6$)
アルキル - ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で
置換されている；

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 において：

Q はフェニルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^9 は、独立して水素；ヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - ($C_1 - C_4$) アルキル；および、場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - O ($C_1 - C_2$) アルキルであり；

R^4 は水素であり；

R^5 は - (エテニル) - M または - M であり、ここで M は、場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはイソオキサゾリル；場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_4$) アルキル；または、場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - O ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

Z は - O (CH_2)_n - $NR^a R^b$ ； - (CH_2)_n - $NR^a R^b$ ； - CH = CH - C(O) - $NR^a R^b$ ； - O ($C_1 - C_6$) アルキル；および - (CH_2)_n - OH であり；ここで、各 n は 1 ~ 5 であるが、但し Z が - O - (CH_2)_n - $NR^a R^b$ である場合、n は 2 ~ 4 であり；そして、

R^a および R^b は、独立して水素； - ($C_1 - C_4$) アルキル； - (CH_2)_n - ($C_5 - C_7$) シクロアルキル； - (CH_2)_n - OH； - (CH_2)_n - フェニル； - (CH_2)_n - ヘテロアリール；および - (CH_2)_n - ヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 n は 1 ~ 3 であり、そして該ヘテロアリールはピリジルまたはイミダゾリルであり、ここで該ピリジルまたはイミダゾリルはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_4$) アルキル； - ($C_1 - C_3$) アルキル - O ($C_1 - C_3$) アルキル； - ($C_1 - C_3$) OH；カルボキシレート； - ($C_1 - C_3$) フェニル； - ($C_5 - C_7$) シクロアルキル；および場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；または、

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン；モルホリン；ピペラジン；テトラヒドロイソキノリン；テトラヒドロキノリン；およびテトラヒドロ - 2H - 1, 4 - チアジン；からなる群より選択されるヘテロシクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_4$) アルキル； - ($C_1 - C_3$) アルキル - O ($C_1 - C_3$) アルキル； - ($C_1 - C_3$) OH；カルボキシレート； - ($C_1 - C_3$) フェニル； - ($C_5 - C_7$) シクロアルキル；および場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

Q はフェニルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^9 は、独立して水素；ヒドロキシ；ハロゲン； - ($C_1 - C_3$) アルキル、または - CF_3 であり；

R^5 はエテニルフェニル；シクロヘキシル；またはフェニル；であり、これらはそれぞれ場合により、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 - ($C_1 - C_3$) アルキル、 - CF_3 ；および - OCH_3 ；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X は CO または SO₂ であり；

Z は - O (CH_2)₂ - $NR^a R^b$ ；または、 - (CH_2)₃ - $NR^a R^b$ であり；そして、

R^a および R^b は、独立して、水素、または場合により独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_3$) アルキル； - ($C_1 - C_2$) アルキル - O ($C_1 - C_2$) アルキル； - ($C_1 - C_2$) OH；カルボキシレート；および - CH_2 - フェニル；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されてい

る - (C₅ - C₇) シクロアルキルであるか、または、

R^aとR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン；モルホリン；およびテトラヒドロ - 2 H - 1, 4 - チアジンからなる群より選択されるヘテロシクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₂) アルキル - (C₁ - C₂) アルコキシ； - (C₁ - C₂) OH；カルボキシレート；および - CH₂ - フェニルからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

10

次の化合物：

シクロヘキサカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

20

N - {4 - [3 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル} - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド；

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - [1 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - イル] - フェノール；

30

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2, 4 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

5 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - ブロモ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

40

2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2, 4 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - ブロモ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2, 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2

50

- ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン
 - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピロ
 リジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロ
 リジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスル
 ホンアミド ;
 N - [4 - (3 - シクロペンチルアミノ - プロピル) - フェニル] - N - (3 - ヒドロ
 キシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピペ
 リジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - チオ
 モルホリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - プロピル] - フェニ
 ル } - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホン
 アミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (4
 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド
 ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2
 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミ
 ド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2
 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド
 ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2
 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド
 ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピペ
 リジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - メトキシメ
 チル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベ
 ンゼンスルホンアミド ;
 1 - (3 - { 4 - [(2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリ
 メチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピル) - ピロリジン - 2 -
 カルボン酸 ;
 N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニ
 ル } - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホン
 アミド ;
 N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェ
 ニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド ;
 N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピ
 ロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 -
 イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物およびその医薬として許容し得る塩、
 立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許
 容し得る塩。
 【請求項 6】

10

20

30

40

50

哺乳動物において、エストロゲン受容体が介在するかまたは低下したエストロゲンレベルにより引き起こされる疾患、障害、症状または症候を治療または予防するための方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の請求項 1 記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または、該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩を投与することからなる方法。

【請求項 7】

疾患、障害、症状または症候が、女性の性機能不全、閉経期または閉経後症候群、骨粗鬆症、皮膚または膣の萎縮、高血清コレステロールレベル、心血管疾患、アルツハイマー病、認知機能減退の軽減または予防、エストロゲン依存性がん、乳がんまたは子宮がん、前立腺疾患、良性前立腺過形成、前立腺がん、肥満、子宮内膜症、骨量減少、子宮線維症、大動脈平滑筋細胞増殖、受胎調節の欠如、ざ瘡、多毛、不正子宮出血、月経困難症、男性不妊、インポテンス、月経中の精神的症状および行動的症狀、潰瘍性粘膜炎、子宮筋腫疾患、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、筋腱膜性線維腫症、脱毛症、自己免疫疾患、軟骨変性、思春期遅発症、脱髄疾患、髄鞘形成障害性疾患、低血糖症、紅斑性狼瘡、心筋梗塞、虚血、血栓塞栓性障害、強迫異常症、卵巣發育不全、閉経後 C N S 障害、肺高血圧、再灌流傷害、治療抵抗性腫瘍、慢性関節リウマチ、脂漏症、性的早熟、甲状腺炎、ターナー症候群および高脂血症、からなる群より選択される、請求項 6 記載の方法。

10

【請求項 8】

疾患、障害、症状または症候が、女性の性機能不全、閉経後症候群、骨粗鬆症、高血清コレステロールレベル、および乳がんまたは子宮がん、からなる群より選択される、請求項 7 記載の方法。

20

【請求項 9】

哺乳動物における、カルシウムチャネルの遮断、環境エストロゲンの阻害、タモキシフェンおよびその類似体の子宮刺激作用の最小化、プラスミノゲン活性化因子を阻害することによるフィブリンの除去、脳および C N S のエストロゲン陽性原発腫瘍の阻害、括約筋能の増加、性欲増加、受胎能の阻害、低密度リポタンパク質の酸化、マクロファージ機能の増加、トロポモジュリンの発現、並びに内在性成長ホルモンレベルの増加のための方法であって、該哺乳動物に有効量の請求項 1 記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩を投与することからなる方法。

30

【請求項 10】

請求項 1 記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、医薬として許容し得る担体、ビヒクルまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩；フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩の 1 またはそれ以上；および医薬として許容し得る担体、ビヒクルまたは希釈剤を含む医薬組成物。

40

【請求項 12】

哺乳動物において、エストロゲン受容体が介在するかまたは低下したエストロゲンレベルにより引き起こされる疾患、障害、症状または症候を治療または予防する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の請求項 11 記載の組成物を投与することからなる方法。

【請求項 13】

疾患、障害、症状または症候が、女性の性機能不全、閉経期または閉経後症候群、骨粗鬆症、皮膚または膣の萎縮、高血清コレステロールレベル、心血管疾患、アルツハイマー病、認知機能減退の軽減または予防、エストロゲン依存性がん、乳がんまたは子宮がん、前立腺疾患、良性前立腺過形成、前立腺がん、肥満、子宮内膜症、骨量減少、子宮線維症

50

、大動脈平滑筋細胞増殖、受胎調節の欠如、ざ瘡、多毛、不正子宮出血、月経困難症、男性不妊、インポテンス、月経中の精神的症状および行動的症狀、潰瘍性粘膜炎、子宮筋腫疾患、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、筋腱膜性線維腫症、脱毛症、自己免疫疾患、軟骨変性、思春期遅発症、脱髄疾患、髄鞘形成障害性疾患、低血糖症、紅斑性狼瘡、心筋梗塞、虚血、血栓塞栓性障害、強迫異常症、卵巣發育不全、閉経後CNS障害、肺高血圧、再灌流傷害、治療抵抗性腫瘍、慢性関節リウマチ、脂漏症、性的早熟、甲状腺炎、ターナー症候群および高脂血症、からなる群より選択される、請求項12記載の方法。

【請求項14】

疾患、障害、症状または症候が、女性の性機能不全、閉経後症候群、骨粗鬆症、高血清コレステロールレベル、および乳がんまたは子宮がん、からなる群より選択される、請求項13記載の方法。

10

【請求項15】

哺乳動物における、カルシウムチャネルの遮断、環境エストロゲンの阻害、タモキシフェンおよびその類似体の子宮刺激作用の最小化、プラスミノゲン活性化因子を阻害することによるフィブリンの除去、脳およびCNSのエストロゲン陽性原発腫瘍の阻害、括約筋能の増加、性欲増加、受胎能の阻害、低密度リポタンパク質の酸化、マクロファージ機能の増加、トロポモジュリンの発現、並びに内在性成長ホルモンレベルの増加のための方法であって、該哺乳動物に有効量の請求項8記載の組成物を投与することからなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、下記する構造式(I)のエストロゲン受容体リガンド、その医薬として許容しうる塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許容しうる塩を提供するものである。

【背景技術】

【0002】

エストロゲン受容体(ER)は、生殖器官の発達および機能に関与する多くの標準的生理過程の調節において、並びにその他の多くの健康状態の態様、例えば骨密度および心血管の健康状態等において、卵胞ホルモンの作用の媒体として中心的な役割を果たしている。

30

【0003】

ERに結合する化合物は、幅広い疾患状態の治療に有用であり得ることが知られている。このような化合物としては、エストロゲン欠乏に関連づけられる疾患、例えば骨粗鬆症、閉経後の女性における心血管疾患および神経変性疾患の治療のためのエストロゲンアゴニスト、並びに乳がんおよび子宮がんの治療のためのエストロゲンアンタゴニストが挙げられる。更に、ある種のリガンド、例えばタモキシフェンはアゴニスト/アンタゴニスト混合作用を示すことが知られており、即ち、これらは異なる組織のERに結合して、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニストまたは部分的エストロゲンアンタゴニストとなる。

【0004】

40

エストロゲンおよびビスホスホネートは、骨粗鬆症または女性の閉経後の骨量減少の予防において選択される現行の薬剤である。しかしながら、エストロゲンは子宮を刺激し、子宮内膜がんの危険性の増加と関係している。子宮内膜がんの危険性はプロゲステロンの同時使用によって減少すると考えられているが、エストロゲンの使用により乳がんの危険性が増加する可能性についての懸念は残る。

【0005】

最近まで、エストロゲンは細胞の単一のERに結合して受容体の構造変化を引き起こし、これにより該受容体が熱ショックタンパク質から解離されて、二量体として、様々な遺伝子のプロモーター領域のいわゆる「エストロゲン応答要素」に結合すると考えられていた。更に、薬理学者らは一般に、非ステロイド性の小分子リガンドがエストロゲンのER

50

への結合について競合しており、従ってこれらは、E Rが発現する各組織において、アンタゴニストまたはアゴニストのいずれかとして作用すると考えていた。従って、このようなりガンドは従来、純粋なアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかに分類されていた。しかしながら、この解釈は正しいとはもはや考えられていない。

【0006】

過去2、3年にわたる進展によって、E Rが、組織特異的およびリガンド特異的な様式でE Rの転写活性を調節する補活性化因子（例えばSRC-1、CBPおよびSRA）およびコリプレッサー（例えばSMRTおよびN-CoR）と関与し合っていることが示された。更に、現在、エストロゲンにより制御される大多数の遺伝子が古典的エストロゲン応答要素を有しないことを示唆する証拠がある。このような場合、E Rはこれらの遺伝子の制御に重要な転写因子と相互作用している。

10

【0007】

現在は、E R情報伝達の複雑性、並びにE Rおよびその補因子を発現する種々の組織を考慮すると、E Rリガンドを純粋なアゴニストまたはアンタゴニストとして単純に分類することはもはや不可能であると考えられている。従って、頭字語SERM（選択的エストロゲン受容体モジュレータ（selective estrogen receptor modulator））という用語が作られた。SERMはE Rに結合するが、異なる組織および異なる遺伝子においてエストロゲンのアゴニストまたはアンタゴニストとして作用し得る。例えば、SERMとして作用する最もよく知られた2種の薬剤は、タモキシフェン（Astra-Zeneca）およびラロキシフェン（Eli Lilly & Co.）である。これらの2種の化合物および開発中の他のSERMに関する今日の研究により、SERMのその受容体に対する親和性は、多くの場合、それがもたらす薬理学的作用と相関しないことが証明された。従って、新規なE Rモジュレータをスクリーニングするのに従来より用いられるリガンド結合アッセイは、組織選択性とアゴニスト/アンタゴニスト作用とを識別しない。

20

【0008】

近年、第2のE R（E R₂と称される）が同定され、クローニングされた。Katzenellenbogenら、Endocrinology、138、861-862（1997）を参照のこと。E R₂と古典的E R（新たにE R₁と命名し直した）は、リガンド結合ドメインおよびカルボキシ末端トランスアクチベーションドメインにおいてアミノ酸配列が有意に異なり（アミノ酸同一性～56%）、そのアミノ末端ドメインにおける相同性はたった20%である。このことは、いくつかのリガンドが、1種のE Rに対して、その他のものに対するよりも高い親和性を有していることを示唆している。更に、2種の受容体のリガンド依存性構造変化、および補因子との相互作用は、単一のリガンドの全く異なる生物学的作用をもたらす。すなわち、E R₁上でアゴニストとして作用するリガンドは、E R₂上ではアンタゴニストとして良好に作用する可能性がある。このような作用の例は、Paechら、Science、277、1508-1510（1997）に開示されている。E R₁とE R₂とは、AP1部位から天然ホルモンエストラジオールと結合した場合、正反対の様式で情報伝達する、即ち、E R₁では17β-エストラジオールにより転写が活性化されるのに対してE R₂では17β-エストラジオールにより転写が阻害されることが明らかになった。

30

【0009】

E R₁およびE R₂は、重複する組織分布および異なる組織分布の両方を有する。高レベルのE R₁を発現する組織としては、前立腺、精巣、卵巣および脳の特定の領域が挙げられる。

40

【0010】

E R₁が同定され、またE R₁とE R₂が異なる生物学的役割を果たすということが分かり、このことから、E R選択的モジュレータは、E Rが介在する疾患、障害、症状または症候の治療または予防において有意な臨床的有用性を有すると考えられる。更に、E R₁およびE R₂サブタイプに選択的に結合するかまたはこれらを活性化できるE R選択的モジュレータは、2種の受容体の生物学を解明するのに有用であり、また改良された組織選択性を有するエストロゲン医薬の開発に役立つであろう。

50

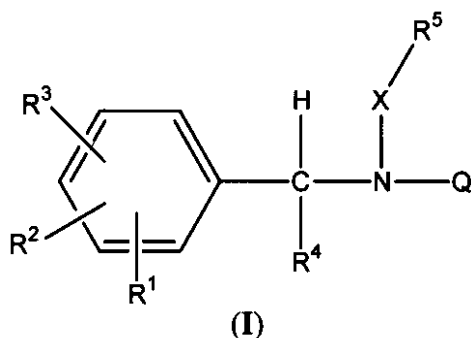
【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 1 1 】

本発明は、構造式（ I ）：

【 化 1 】



10

のエストロゲン受容体（ E R ）リガンド、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該プロドラッグの医薬として許容し得る塩を提供し、式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X および Q は以下に定義するとおりである。

【 0 0 1 2 】

本発明は更に、式（ I ）の化合物を含む医薬組成物を提供し、また E R が介在する疾患、障害、症状または症候を治療または予防するための方法であって、その治療が必要な哺乳動物の対象に、有効量の式（ I ）の化合物またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの医薬として許容し得る塩、または、式（ I ）の化合物またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグまたは該プロドラッグの医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物を投与することからなる、前記方法を提供する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明は更に、式（ I ）の化合物と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト / アンタゴニスト、および副甲状腺ホルモンの 1 またはそれ以上との組み合わせからなる医薬組成物を提供し、また E R が介在する疾患、障害、症状または症候を治療または予防する方法であって、その治療が必要な哺乳動物の対象に、有効量の前記組み合わせを投与することからなる方法を提供する。

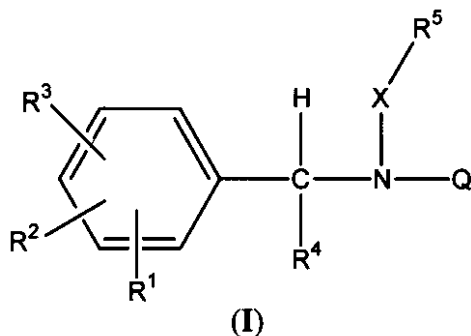
30

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 1 4 】

本発明は、構造式（ I ）：

【 化 2 】



40

のエストロゲン受容体（ E R ）リガンド、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許容し得る塩を提供し、

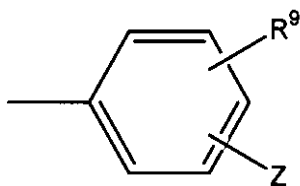
50

【 0 0 1 5 】

式中：

Q は

【 化 3 】



10

であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、前記ヘテロアリール環は場合により R^9 および / または Z で置換されており；

【 0 0 1 6 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^9 は独立して、水素；ヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキル；および場合により 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている - O ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 は水素または - ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^5 は場合により 1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_7$) アルキル；- ($C_2 - C_6$) アルケニル；- ($C_2 - C_6$) アルケニル - M；または、- (CH_2)_n - M (式中 n は 0 ~ 5) であり；そしてここで、M は：

20

(i) 場合により、独立して酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、完全飽和 3 ~ 8 員環、または部分飽和もしくは完全飽和 5 ~ 8 員環；または、

(ii) 場合により、独立して酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 - または 6 - 員環が 2 個縮合した二環式環；

であって、ここで、

【 0 0 1 7 】

M は場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；ホルミル；アミノ；カルバモイル；チオール；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - O ($C_1 - C_6$) アルキル；場合により 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている - ($C_3 - C_8$) シクロアルキルまたはフェニル；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - SO ($C_1 - C_6$) アルキルまたは - SO₂ ($C_1 - C_6$) アルキル；場合により 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている - S ($C_1 - C_6$) アルキル；- ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル；- ($C_1 - C_6$) アルキル - ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；- ($C_0 - C_4$) スルホンアミド；モノ - N - またはジ - N，N - ($C_1 - C_4$) アルキルカルバモイル；モノ - N またはジ - N，N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ - SO₂；モノ - N またはジ - N，N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；- ($C_1 - C_8$) アルカノイル；- ($C_1 - C_4$) アルカノイルアミノ；または、- ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニルアミノ；からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

30

40

X は CO または SO₂ であり；

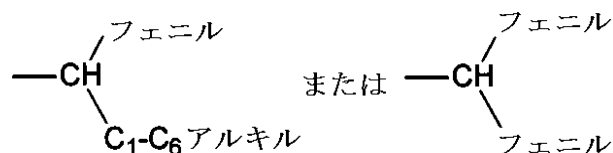
Z は - O (CH_2)_n - NR^aR^b；- (CH_2)_n - NR^aR^b；- CH = CH - C(O) - NR^aR^b；- (CH_2)_n - COOH；- CH = CH - COOH；- O ($C_1 - C_6$) アルキル；- CH = CH - C(O)O ($C_1 - C_6$) アルキル；および - (CH_2)_n - OH；であり、ここで、各 n は 0 ~ 5 であるが、但し Z が - O - (CH_2)_n - NR^aR^b である場合、n は 2 ~ 5 であり；

【 0 0 1 8 】

R^a および R^b は、独立して、水素；- ($C_1 - C_6$) アルキル；- (CH_2)_n - ($C_3 - C_8$) シクロアルキル；- (CH_2)₂₋₅ - OH；- (CH_2)_n - フェニル；- (CH_2)_n - ヘテロアリール；- (CH_2)_n - ヘテロシクロアルキル；および

50

【化 4】



であって；ここで、 n はそれぞれ0～5であり、そしてここで、前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1-C_6)$ アルキル； $-(C_1-C_3)$ アルキル $-O(C_1-C_3)$ アルキル； $-(C_1-C_4)OH$ ；カルボキシレート； $-(C_1-C_3)$ フェニル； $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル；場合により1～3個のハロゲン原子で置換されているフェニル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-SO(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-S(C_1-C_6)$ アルキル； $-(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル； $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル；スルホンアミド； $-(C_1-C_4)$ アルキルスルホンアミド；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルカルバモイル；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ $-SO_2$ ；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ； $-(C_1-C_8)$ アルカノイル； $-(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ；または、 $-(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニルアミノ；からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されているか、または、

【0019】

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員のヘテロシクロアルキル環；または、フェニル環に縮合している5～7員環を形成し、ここで、前記3～7員のヘテロシクロアルキル環、または前記フェニル環に縮合している5～7員環は、場合により独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1-C_6)$ アルキル； $-(C_1-C_3)$ アルキル $-O(C_1-C_3)$ アルキル； $-(C_1-C_4)OH$ ；カルボキシレート； $-(C_1-C_3)$ フェニル； $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル；場合により1～3個のハロゲン原子で置換されているフェニル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-SO(C_1-C_6)$ アルキルまたは $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている $-S(C_1-C_6)$ アルキル； $-(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル； $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル； $-(C_3-C_4)$ スルホンアミド； $-(C_1-C_4)$ シクロアルキルスルホンアミド；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルカルバモイル；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ $-SO_2$ ；モノ $-N$ またはジ $-N$ ， $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ； $-(C_1-C_8)$ アルカノイル； $-(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ；または、 $-(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニルアミノからなる群より選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0020】

一般に好ましい式(I)の化合物のサブグループは、式中の基が以下のとおりである化合物群からなる：

Q は、それぞれ場合により R^9 および/または Z で置換されているフェニル；ピリジル；ピリミジル；またはピラジニルであり；

R^5 は場合により1～6個のハロゲン原子で置換されている $-(C_1-C_6)$ アルキル； $-(C_2-C_6)$ アルケニル； $-(C_2-C_6)$ アルケニル $-M$ ；または、 $-(CH_2)_n-M$ （ここで n は1～3である）であり；そして M は、シクロプロピル；シクロブチル；シクロペンチル；シクロヘキシル；フェニル；キノリニル；イソキノリニル；ナフタレニル；イソオキサゾリル；オキサゾリル；チアゾリル；フラニル；イソチアゾリル；チエニル；

イミダゾリル；ピラゾリル；ピリジル；ピリミジル；およびピラジニルからなる群より選択され、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；ホルミル；アミノ；カルバモイル；チオール；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₆) アルキルまたは - O (C₁ - C₆) アルキル；場合により1～3個のハロゲン原子で置換されている - (C₃ - C₈) シクロアルキルまたはフェニル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている - S O (C₁ - C₆) アルキルまたは - S O₂ (C₁ - C₆) アルキル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている - S (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル； - (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル； - (C₀ - C₄) スルホンアミド；モノ - N - またはジ - N, N - (C₁ - C₄) アルキルカルバモイル；モノ - N またはジ - N, N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ - S O₂；モノ - N またはジ - N, N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ； - (C₁ - C₈) アルカノイル； - (C₁ - C₄) アルカノイルアミノ；または、 - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノ；からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されており；

【0021】

R^aおよびR^bは、独立して水素； - (C₁ - C₆) アルキル； - (CH₂)_n - (C₃ - C₈) シクロアルキル； - (CH₂)_n - OH； - (CH₂)_n - フェニル； - (CH₂)_n - ヘテロアリール；および - (CH₂)_n - ヘテロシクロアルキルであり；ここで、nはそれぞれ1～5であり、そして前記ヘテロアリールは、イソオキサゾリル；オキサゾリル；チアゾリル；イソチアゾリル；チエニル；フラニル；イミダゾリル；ピラゾリル；ピリジル；ピリミジル；ピラジニル；トリアゾリル；チアジアゾリル；オキサジアゾリル；ピリダジニル；およびトリアジニルからなる群より選択され、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₆) アルキルまたは - O (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₄) OH；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₃ - C₈) シクロアルキル；場合により1～3個のハロゲン原子で置換されているフェニル；および - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル； - (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル；からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されており；または、

R^aとR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン；モルホリン；ピペラジン；テトラヒドロ - 2H - 1, 4 - チアジン；アザシクロヘプタン；テトラヒドロイソキノリン；テトラヒドロキノリン；アゼチジン；ベンズアゼピン；1, 3 - ジヒドロイソインドール；およびインドリン；からなる群より選択されるヘテロシクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；カルバモイル；場合により1～5個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₆) アルキルまたは - O (C₁ - C₆) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₄) OH；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₃ - C₈) シクロアルキル；場合により1～3個のハロゲン原子で置換されているフェニル； - (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル；および - (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル；からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0022】

式(I)の化合物の、一般に好ましいもう1つのサブグループは、式中の基が以下のとおりである化合物群からなる：

Qはフェニルであり；

R¹、R²、R³およびR⁹は、独立して水素；ヒドロキシ；ハロゲン；場合により1～3個のフッ素原子で置換されている - (C₁ - C₄) アルキル；および、場合により1～3個のフッ素原子で置換されている - O (C₁ - C₂) アルキルであり；

R⁴は水素であり；

R⁵は - (エテニル) - Mまたは - Mであり、ここでMは、場合により1～5個のハロ

10

20

30

40

50

ゲン原子で置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはイソオキサゾリル；場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₄) アルキル；または、場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されている - O (C₁ - C₄) アルキルであり；

Z は - O (CH₂)_n - NR^aR^b； - (CH₂)_n - NR^aR^b； - CH = CH - C (O) - NR^aR^b； - O (C₁ - C₆) アルキル；および - (CH₂)_n - OH であり；ここで、各 n は 1 ～ 5 であるが、但し Z が - O - (CH₂)_n - NR^aR^b である場合、n は 2 ～ 4 であり；そして、

【0023】

R^a および R^b は、独立して水素； - (C₁ - C₄) アルキル； - (CH₂)_n - (C₅ - C₇) シクロアルキル； - (CH₂)_n - OH； - (CH₂)_n - フェニル； - (CH₂)_n - ヘテロアリール；および - (CH₂)_n - ヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 n は 1 ～ 3 であり、そして前記ヘテロアリールはピリジルまたはイミダゾリルであり、ここで前記ピリジルまたはイミダゾリルはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₄) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₃) OH；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₅ - C₇) シクロアルキル；および場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されており；または、

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン；モルホリン；ピペラジン；テトラヒドロイソキノリン；テトラヒドロキノリン；およびテトラヒドロ - 2 H - 1, 4 - チアジン；からなる群より選択されるヘテロシクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₄) アルキル； - (C₁ - C₃) アルキル - O (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₃) OH；カルボキシレート； - (C₁ - C₃) フェニル； - (C₅ - C₇) シクロアルキル；および場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されているフェニル；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている。

【0024】

式 (I) の化合物の、一般に好ましいもう 1 つのサブグループは、式中の基が以下のとおりである化合物群からなる：

Q はフェニルであり；

R¹、R²、R³ および R⁹ は、独立して水素；ヒドロキシ；ハロゲン； - (C₁ - C₃) アルキル、または - CF₃ であり；

R⁵ はエテニルフェニル；シクロヘキシル；またはフェニル；であり、これらはそれぞれ場合により、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 - (C₁ - C₃) アルキル、 - CF₃；および - OCH₃；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されており；

X は CO または SO₂ であり；

Z は - O (CH₂)₂ - NR^aR^b；または、 - (CH₂)₃ - NR^aR^b であり；そして、

R^a および R^b は、独立して、水素、または場合により独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₂) アルキル - O (C₁ - C₂) アルキル； - (C₁ - C₂) OH；カルボキシレート；および - CH₂ - フェニル；からなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている - (C₅ - C₇) シクロアルキルであるか、または、

R^a と R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジン；ピロリジン；モルホリン；およびテトラヒドロ - 2 H - 1, 4 - チアジンからなる群より選択されるヘテロシクロアルキル環を形成し、これらはそれぞれ場合により、独立してヒドロキシ；ハロゲン；場合により 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されている - (C₁ - C₃) アルキル； - (C₁ - C₂) アルキル - (C₁ - C₂) アルコキシ； - (C₁ - C₂) OH；カルボキシレート；および - CH₂ - フェニルからなる群より選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れている。

【 0 0 2 5 】

特に好ましい式 (I) の化合物のサブグループは、次のものからなる群より選択される化合物群からなる：

シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

10

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド；

N - { 4 - [3 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド；

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

20

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - [1 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - イル] - フェノール；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 2 6 】

2 , 4 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

30

5 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - ブロモ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 , 4 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

40

4 - ブロモ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 , 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

2 , 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド；

【 0 0 2 7 】

50

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

N - [4 - (3 - シクロペンチルアミノ - プロピル) - フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - チオモルホリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

10

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド ;

20

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド ;

【 0 0 2 8 】

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

30

1 - (3 - { 4 - [(2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ;

40

4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド ; および
その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許容し得る塩。

【 0 0 2 9 】

本発明の化合物および中間体は、IUPAC (国際純正応用化学連合) またはCAS (ケミカルアブストラクトサービス, Columbus, OH) 命名方式のいずれかに従って命名することができる。

【 0 0 3 0 】

種々の炭化水素含有基の炭素原子成分は、基中の炭素原子の最小数および最大数を表す

50

接頭辞により示すことができ、即ち、接頭辞 ($C_a - C_b$) アルキルとは、整数「a」～「b」個の炭素原子を含むアルキル基を指す。従って、例えば、($C_1 - C_6$) アルキルは、1～6個の炭素原子を含むアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等、並びにその全ての位置異性形態、並びに直鎖および分枝鎖形態を意味する。

【0031】

用語「アルキル」は、直鎖状または分枝鎖状の、炭素原子の1価飽和脂肪族鎖を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0032】

用語「アルケニル」は、直鎖状または分枝鎖状の、1またはそれ以上の炭素-炭素2重結合を有する炭化水素を意味する。

【0033】

用語「アリール」は、環式の、芳香族炭化水素を意味する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。

【0034】

用語「シクロアルキル」は、環式炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

【0035】

用語「シクロアルケニル」は、1またはそれ以上の2重または3重結合、または2重結合と3重結合との組み合わせを有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロプタジエニル等が挙げられる。

【0036】

語句「エストロゲンアゴニスト」は、哺乳動物組織のER部位に結合することができ、従って1またはそれ以上の該組織においてエストロゲンの作用を模倣することができる化合物を示すことが意図される。

【0037】

語句「エストロゲンアンタゴニスト」は、哺乳動物組織のER部位に結合することができ、従って1またはそれ以上の該組織においてエストロゲンの作用を阻害することができる化合物を示すことが意図される。

【0038】

用語「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0039】

用語「ヘテロアリール」は、単環式または二環式の芳香族炭化水素を意味し、ここで1またはそれ以上の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子で置換されている。該ヘテロアリール基が1より多くのヘテロ原子を含む場合、該ヘテロ原子は同じであっても異なってもよい。好ましいヘテロアリール基は、5-および6-員環であって、独立して酸素、窒素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む。好ましい5-および6-員のヘテロアリール基の例としては、ベンゾ[b]チエニル、クロメニル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサジニル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キノリジニル、キノリル、キノキサリニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリルおよびキサンテニル、が挙げられる。

【0040】

上述の R^a と R^b が一緒になって3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成している場合に用いられる、用語「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子の1個が、窒素、酸素および

10

20

30

40

50

硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられているシクロアルキル基を意味する。このようなヘテロシクロアルキル基の例としては、アザピシクロヘプタニル、アゼチジニル、ベンズアゼピニル、1, 3 - ジヒドロイソインドリル、インドリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、およびテトラヒドロ - 2 H - 1, 4 - チアジニルが挙げられる。また、該ヘテロシクロアルキル基は、1 またはそれ以上の2重結合または3重結合、または2重結合と3重結合との組合せを有していてもよいが、芳香族ではない。

【0041】

環式基は、1 より多くの様式で他の基に結合していてもよい。特に結合配置が特定されていないならば、全ての可能な配置が意図される。例えば、用語「ピリジル」は2 -、3 - または4 - ピリジルを包含し、用語「チエニル」は2 - または3 - チエニルを包含する。

10

【0042】

用語「哺乳動物」は、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ウマおよびヒトを含む動物を意味する。好ましい哺乳動物は例えばヒトである。

【0043】

語句「医薬として許容し得る」とは、指定された担体、ビヒクル、希釈剤、添加剤および/または塩が、製剤を含む他の成分と化学的におよび/または物理的に適合性を持たなければならない、またその受容者と生理学的に適合性を持たなければならないことを指す。

【0044】

用語「プロドラッグ」は、投与後に、化学的または生理学的過程を介して（例えば、生理的 pH に付される際に、または酵素活性により）生体内で薬剤を放出する薬剤前駆体である化合物を指す。プロドラッグの使用についての論議は、T. Higuchi and W. Stella, 「Prodrugs as Novel Delivery Systems」, ACS Symposium シリーズ第 14 巻、および Bior everible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 により提供される。

20

【0045】

用語「基」は、化学反応において単一の原子として振る舞う原子群を意味し、例えば有機基は、それを有する化合物に特徴的な特性を付与する原子群、または一連の反応もしくは変化に際して未反応のままである原子群である。

30

【0046】

用語「塩」は、式 (I) の化合物またはその立体異性体またはプロドラッグの有機塩および無機塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製に際してその位置で製造できるか、または、式 (I) の化合物またはその立体異性体またはプロドラッグを、適当な有機または無機の酸または塩基と、別々に反応させて、生成した塩を単離することによって製造できる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、ベシル酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリル硫酸塩等が挙げられる。またこれらは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのカチオン、並びに、非毒性のアンモニウム、第 4 級アンモニウムおよびアミンのカチオン、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等も含むが、これらに限定されない。更なる例としては、例えば Berge, ら, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) を参照のこと。

40

【0047】

用語「置換されている」とは、分子上の水素原子が異なる原子または分子で置き換えられていることを意味する。水素原子と置き換えられる原子または分子は、「置換基」と称される。

50

【 0 0 4 8 】

記号「 - 」は共有結合を表す。

【 0 0 4 9 】

語句「反応 - 不活性溶媒」または「不活性溶媒」は、出発物質、試薬、中間体または生成物と、その所望の特性に悪影響を与える形で相互作用することがない溶媒、または溶媒混合物を指す。

【 0 0 5 0 】

本願明細書において使用される用語「治療する」、「治療される」または「治療」とは、防止的（例えば予防）、緩和的、または治癒的な使用または効果を包含する。

【 0 0 5 1 】

式（ I ）の化合物は非対称すなわちキラル中心を有してよく、従って種々の立体異性形態で存在し得る。式（ I ）の化合物の全ての立体異性形態およびその混合物、例えばラセミ混合物が本発明の部分を構成することが意図される。更に、本発明は、全ての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式（ I ）の化合物が 2 重結合を組み込む場合、シス - およびトランス - 形態の両方、並びにその混合物が本発明の範囲に包含される。

【 0 0 5 2 】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび / または分別結晶により、その物理的・化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、鏡像異性混合物を適当な光学活性化合物（例えばアルコール）と反応させてジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを相当する純粋な鏡像異性体に変換（例えば加水分解）することによって分離できる。また、式（ I ）の化合物の幾つかは、アトロプ異性体（例えば置換されているピアリアル）であり、これらもまた本発明の一部とみなされる。

【 0 0 5 3 】

式（ I ）の化合物は、非溶解形態、および医薬として許容し得る溶媒、例えば水、エタノール等に溶解した形態で存在することができ、本発明は溶解および非溶解の両形態を包含することが意図される。

【 0 0 5 4 】

式（ I ）の化合物はまた、種々の互変異性形態で存在することができ、このような形態の全ては本発明の範囲に包含される。

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、1 またはそれ以上の原子が通常天然に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられている以外は、本明細書に挙げられた化合物と同一である、同位体標識された式（ I ）の化合物を包含する。式（ I ）の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。式（ I ）の化合物、その立体異性体およびプロドラッグ、並びに該化合物、立体異性体またはプロドラッグの医薬として許容し得る塩、（これらは上述の同位体および / または他の原子の他の同位体を含む）は、本発明の範囲に包含されることが意図される。

【 0 0 5 6 】

或る種の同位体標識された式（ I ）の化合物、例えば ^3H および ^{14}C のような放射性同位体が組み込まれた式（ I ）の化合物は、化合物および / または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化された（即ち ^3H ）、およびカーボン - 14（即ち ^{14}C ）同位体は、その製造が比較的簡単でありまた検出が容易であるため、特に好ましい。更に、重水素（即ち ^2H ）のような重同位体による置換は、より良好な代謝安定性、例えば生体内半減期の増加または必要な投薬量の減少に起因する或る種の治療的利点を得ることができ、従って、幾つかの状況において好ましいであろう。同位体標識された式（ I ）の化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることによって、以下に記載されるスキームおよび / または実施例において開示される手順と同様にして、製造

10

20

30

40

50

することができる。

【0057】

もう1つの態様において、本発明は、哺乳動物において、エストロゲン受容体が介在するかまたは低下したエストロゲンレベルにより引き起こされる疾患、障害、症状または症候を治療または予防するための方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩；または、該化合物、医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグを含む医薬組成物；または、該化合物、医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグと、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモン(GH)もしくは成長ホルモン分泌促進物質(GHS)、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、もしくはそのプロドラッグ、もしくはその医薬として許容し得る塩、の1またはそれ以上との組み合わせ；を投与することからなる方法を提供する。

10

【0058】

式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許容し得る塩、の治療有効量は、一般に、当業者に既知の他の活性分析により、またはER介在性疾患、障害、症状または症候に罹った対象において症候の予防または緩和を検出することにより、以下に開示される分析において測定する際に検出可能な程度でER活性を調節するのに十分な任意の量を包含する。

20

【0059】

哺乳動物において、ERが介在するかまたは低下したエストロゲンレベルにより引き起こされる疾患、障害、症状または症候としては、女性の性機能不全、閉経期または閉経後症候群(特にほてり)、骨粗鬆症、皮膚または膣の萎縮、高血清コレステロールレベル、心血管疾患、アルツハイマー病、認知機能減退の軽減または予防、エストロゲン依存性がん、乳がんまたは子宮がん、前立腺疾患、良性前立腺過形成(BPH)、前立腺がん、肥満、子宮内膜症、骨量減少、子宮線維症、大動脈平滑筋細胞増殖、受胎調節の欠如(lack of birth control)、ざ瘡、多毛、不正子宮出血、月経困難症、男性不妊、インポテンズ、月経中の精神的症状および行動的症狀、潰瘍性粘膜炎、子宮筋腫疾患、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、筋腱膜性線維腫症、脱毛症、自己免疫疾患、軟骨変性、思春期遅発症、脱髄疾患、髄鞘形成障害性疾患、低血糖症、紅斑性狼瘡、心筋梗塞、虚血、血栓塞栓性障害、強迫異常症(OCD)、卵巣発育不全、閉経後 CNS 障害、肺高血圧、再灌流傷害、治療抵抗性腫瘍、慢性関節リウマチ(RA)、脂漏症、性的早熟、甲状腺炎、ターナー症候群、および高脂血症が挙げられる。

30

【0060】

本発明の方法は、また、カルシウムチャネルの遮断、環境エストロゲンの阻害、タモキシフェンおよびその類似体の子宮刺激作用の最小化、プラスミノゲン活性化因子を阻害することによるフィブリンの除去、脳およびCNSのエストロゲン陽性原発腫瘍の阻害、括約筋能の増加、性欲増加、受胎能の阻害、低密度リポタンパク質(LDL)の酸化、マクロファージ機能の増加、トロンプモジュリンの発現、並びに内在性成長ホルモンレベルの増加、に有用である。

40

【0061】

本発明の方法は、更に、式(I)の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩を、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモン(GH)または成長ホルモン分泌促進物質(GHS)、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、または医薬として許容し得るその塩、の1またはそれ以上と組合わせてを投与することを含む。

【0062】

用語「フッ化ナトリウム」は、本発明の組合わせの態様と関連して使用される場合、全

50

ての形態のフッ化ナトリウム塩（例えば徐放性のフッ化ナトリウム、持続放出性のフッ化ナトリウム等）を意味する。持続放出性のフッ化ナトリウムは、例えば米国特許第4,902,478号において開示され、この開示は参照により本明細書中加入される。フッ化ナトリウムの活性は、既知のプロトコルに従って、当業者により容易に測定される。例えば、E. F. Erickson, ら, 「Bone Histomorphometry」, 1-74頁, Raven Press, New York (1994); S. J. Grier, ら, 「The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Animals」, *Inv. Radiol.*, 31(1), 50-62頁 (1996); および H. W. Wahner, ら, 「The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice」, 1-296頁, Martin Dunitz Ltd., London (1994)を参照のこと。

【0063】

いずれのエストロゲンも、本発明の式(I)の化合物と組合わせて用いることができる。用語「エストロゲン」は、本発明の組合わせの態様と関連して使用される場合、好ましくは例えば、エストロン、エキリン、エストラジエン、エキレニン、エチニルエストラジオール、17 β -エストラジオール、17 β -ジヒドロエキレニン、17 β -ジヒドロエキレニン（米国特許第2,834,712号）、17 β -ジヒドロエキリン、17 β -ジヒドロエキリン、メノストラノール、抱合卵胞ホルモン、例えばPremarin^(R)製品（Wyeth-Ayerst Laboratories）等のようなエストロゲンを指す。フィットエストロゲン、例えばエクオール（equol）またはエンテロラクトン、およびエステル化されたエストロゲン、例えば商品名Estratab^(R)（Solvay Pharmaceuticals）で販売されているもの、もまた本組合わせに利用できる。エストロゲン塩もまた、本組合わせにおいて有用である。このようなエストロゲン塩の例としては、エストロン硫酸ナトリウム、エキリン硫酸ナトリウム、17 β -ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17 β -エストラジオール硫酸ナトリウム、8,9-デヒドロエストロン硫酸ナトリウム、エキリン硫酸ナトリウム、17 β -ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17 β -エストラジオール硫酸ナトリウム、エストロン3-ナトリウム硫酸塩、エキリン-3-ナトリウム硫酸塩、17 β -ジヒドロエキリン-3-ナトリウム硫酸塩、3 α -ヒドロキシ-エストラ-5(10)、7-ジエン-17-オン-3-ナトリウム硫酸塩、5 α -プレグナン-3 α -20R-ジオール-20-ナトリウム硫酸塩、5 α -プレグナン-3 α ,16 β -ジオール-20-オン-3-ナトリウム硫酸塩、(8,9)-デヒドロエストロン-3-ナトリウム硫酸塩、エストラ-3 α ,17 β -ジオール-3-ナトリウム硫酸塩、3 α -ヒドロキシ-エステル-5(10)-エン-17-オン-3-ナトリウム硫酸塩、および5 α -プレグナン-3 α ,16 β ,20R-トリオール-3-ナトリウム硫酸塩等が挙げられる。更なるエストロゲンも当業者に知られることになるであろう。

【0064】

いずれの骨アナボリック剤（骨質量増加剤）も、本発明の式(I)の化合物との組合わせに用いることができる。骨質量増加剤とは、骨折閾値（「Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994)。WHO研究会報告。World Health Organization Technical Series 843」という世界保健機構の調査において詳述される。）を超えるレベルまで骨質量を増加させる化合物である。

【0065】

いずれの成長ホルモン（GH）または成長ホルモン分泌促進物質（GHS）も、本発明の式(I)の化合物との組合せに用いることができる。用語「成長ホルモン分泌促進物質」とは、成長ホルモンの放出を促進するか、または成長ホルモンの作用（例えば、骨質量の増加をもたらす骨形成を増加させる）を模倣する化合物を指す。このような作用は、標準的な分析に従って当業者によって容易に測定できる。これらの様々な化合物が、米国特許第5,492,916号、5,492,920号、5,494,919号、5,536,716号、5,622,973号、5,652,235号、5,777,112号および6,107,306号（これらの開示は参照により本明細書中加入される）；並びにPCT国際出願公開番号WO94/19367およびWO95/14666において開示されている。しかしながら、更なるGHまたはGHSが当業者に知られることになるであろう

10

20

30

40

50

う。特に好適なGHSは、化合物MK-677、即ちN-[1-(R)-[1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミドである。他に特に好適なGHSとしては、(i)2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド、またはそのL-酒石酸塩；(ii)2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[3a-(R)-(4-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-2-オキソ-エチル}-イソブチルアミド；(iii)2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]イソブチルアミド；および(iv)2-アミノ-N-{1-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-[3-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エチル}-2-メチル-プロピオンアミドが含まれる。更なる成長ホルモンおよび成長ホルモン分泌促進物質が、当業者に知られることになるであろう。

10

【0066】

20

いずれのプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストも、本発明の式(I)の化合物との組合せに用いることができる。用語「プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト」とは、プロスタグランジン受容体に結合する化合物、および生体内でプロスタグランジンの作用(例えば、骨形成を促進し、骨質量を増加させる)を模倣する化合物を指す。例えば、S. An,ら,「Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂」, Biochem. Biophys. Res. Comm., 197(1), 263-270頁(1993)を参照のこと。このような作用は、標準的な分析に従って当業者により容易に測定される。例えば、E.F. Ericksen,ら,「Bone Histomorphometry」, 1-74頁, Raven Press, New York (1994); S. J. Grier,ら,「The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Animals」, Inv. Radiol., 31(1), 50-62頁(1996); およびH. W. Wahner,ら,「The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice」, 1-296頁, Martin Dunitz Ltd., London (1994)を参照のこと。様々なプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストが、当業者に知られることになるであろう。典型的なプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストは、次の米国特許において開示されており、これらの開示は参照により本明細書中加入される：

30

(i) 同一出願人による米国特許第3,932,389号は、骨形成活動に有用な2-デカルボキシ(descarboxy)-2-(テトラゾール-5-イル)-11-デオキシ-15-置換-オメガ-ペンタノールプロスタグランジンを開示する；

(ii) 同一出願人による米国特許第3,982,016号、4,000,309号および4,018,892号は、骨形成活動に有用な16-アリール-13,14-ジヒドロ-PGE₂p-ビフェニルエステルを開示する；

40

(iii) 同一出願人による米国特許第4,132,847号および4,219,483号は、骨形成活動に有用な2,3,6-置換-4-ピロンを開示する；

(iv) 米国特許第4,621,100号は、骨形成活動に有用な置換シクロペントンを開示する；

(v) 米国特許第4,216,183号は、骨形成活動に有用なシクロペントンを開示する；

(vi) 同一出願人による米国特許第6,288,120号およびPCT国際出願公開番号WO99/19300は、骨量減少を予防する、および/または骨質量を回復させるかもしくは増加させるのに有用なプロスタグランジンEP₂アゴニストを開示する；およ

50

び、

(vii) 同一出願人によるPCT国際出願公開番号WO 2001/46140およびWO 2002/042268は、低い骨質量に伴い見られる症状の治療に有用なプロスタグランジンEP4選択的アゴニストを開示する。

【0067】

いずれの副甲状腺ホルモンも、本発明の式(I)の化合物との組合せに用いることができる。用語「副甲状腺ホルモン」とは、骨形成を促進することができる、および/または骨質量を増加させることができる副甲状腺ホルモン、その断片または代謝産物、およびその構造類似体を指す。また、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチドの活性断片および類似体も包含される。例えば、PCT国際出願公開番号WO 94/01460を参照のこと。このような機能活性は、標準的な分析に従って当業者により容易に測定される。例えば、E.F. Ericksen,ら,「Bone Histomorphometry」, 1-74頁, Raven Press, New York (1994); S. J. Grier,ら,「The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Animals」, Inv. Radiol., 31(1), 50-62頁 (1996); およびH. W. Wahner,ら,「The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice」, 1-296頁, Martin Dunitz Ltd., London (1994)を参照のこと。例示的な副甲状腺ホルモンは、例えば「Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis」, Osteoporosis Int., 3 (Supp. 1), 199-203頁; および「PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses」, Osteoporosis Int., 1, 162-170頁に開示されている。様々な副甲状腺ホルモンが、当業者に知られることになるであろう。

10

20

【0068】

更にもう一つの態様において、本発明は、式(I)の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩、および、医薬として許容し得る担体、ビヒクルまたは希釈剤を含む医薬組成物を提供する。また、本発明の医薬組成物は更に、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、または医薬として許容し得るその塩の1またはそれ以上を含んでいてもよい。

【0069】

式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体およびプロドラッグの医薬として許容し得る塩は、1日約0.0001mg/kg~1日約200mg/kg、好ましくは1日約0.01mg/kg~約100mg/kgの範囲の投薬量レベルで、対象に投与することができる。しかしながら、治療される対象の年齢および体重、意図される投与経路、投与される特定の化合物等に応じて、一般的な投薬量範囲において幾らかの可変性が必要とされ得る。特定の対象に対する投薬量範囲および至適投薬量の決定は、本開示の恩恵を受ける当業者の能力の範囲内である。

30

【0070】

本発明の組合せの態様において、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、そのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩の投薬量もまた一般に、多数の因子、例えば治療される対象の健康状態、所望の治療程度、もしあるならば、同時に行われる療法の性質および種類、並びに治療頻度および所望の効果の性質に依存する。

40

【0071】

一般に、エストロゲンの有効な投薬量範囲は、1日あたり約0.001mg/kg~約20mg/kgである。

【0072】

一般に、骨アナボリック剤の有効な投薬量範囲は、1日あたり約0.001mg/kg

50

～約 100 mg / kg、好ましくは 1 日あたり約 0.01 mg / kg ～約 50 mg / kg である。

【0073】

一般に、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質の有効な投薬量範囲は、1 日あたり約 0.0001 mg / kg ～約 100 mg / kg、好ましくは 1 日あたり約 0.01 mg / kg ～約 5 mg / kg である。

【0074】

一般に、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストの有効な投薬量範囲は、1 日あたり約 0.001 mg / kg ～約 50 mg / kg である。

【0075】

一般に、副甲状腺ホルモンの有効な投薬量範囲は、1 日あたり約 0.001 mg / kg ～約 1 mg / kg である。

【0076】

しかしながら、治療される対象の年齢および体重、意図される投与経路、投与される特定の骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、そのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩等に応じて、上記の一般的な投薬量範囲において幾らかの可変性が必要とされ得る。特定の対象に対する投薬量範囲および至適投薬量の決定もまた十分に、本開示の恩恵を受ける当業者の能力の範囲内である。

【0077】

本発明の方法によれば、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩を；または、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の 1 またはそれ以上とを、これらによる治療が必要な対象に、好ましくは医薬組成物の形態で投与する。本発明の組合わせの態様において、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の 1 またはそれ以上とを、別々に、または両方を含む好適な医薬組成物において、投与することができる。一般に、このような投与は経口であるのが好ましい。しかしながら、治療される対象が嚥下することができないならば、または経口投与が十分に機能しないかまたは望ましくないならば、非経口または経皮投与を行うこともできる。

【0078】

本発明の方法によれば、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩；または、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩の 1 またはそれ以上とが一緒に投与される場合、このような投与は、一般に好適な同時的方法によって、時を遅えず逐次的にまたは同時に行うことができる。逐次的投与について、該投与は任意の順序で行うことができる。一般に、投与は経口で行われるのが好ましい。投与は経口で同時に行われるのが特に好ましい。投与が逐次的である場合、各投与は同じ方法で行っても、または異なる方法で行ってもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

本発明の方法によれば、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩；または、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の 1 またはそれ以上とを、好ましくは、医薬として許容し得る担体、ビヒクルまたは希釈剤を含む医薬組成物の形態で投与する。従って、式 (I) の化合物、またはその医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩と、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の 1 またはそれ以上とを、経口的、直腸的、経皮的、非経口的（例えば、静脈内、筋肉内または皮下）、脳槽内、腔内、腹膜内、嚢内、局所的（例えば粉末剤、軟膏剤または滴剤）、または舌下、または鼻腔内のいずれかの慣用の投薬形態で、別々にまたは一緒に、対象に投与することができる。

10

【 0 0 8 0 】

非経口注射に適当な医薬組成物は、医薬として許容し得る滅菌された水溶性または非水溶性の溶液、分散液、懸濁液または乳濁液と、滅菌された注射可能溶液または分散液中に即時再構成するための滅菌された粉末とを含み得る。適当な水溶性および非水溶性の担体、ビヒクルおよび希釈剤の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等）、これらの適当な混合物、植物油（例えばオリーブ油）、およびオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルが挙げられる。適当な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合に必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により、維持することができる。

20

【 0 0 8 1 】

本発明の医薬組成物は更に、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のような助剤を含んでよい。本組成物の微生物汚染は、種々の抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって防止することができる。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム等を含むこともまた望ましいであろう。注射用医薬組成物の遅延性吸収は、吸収を遅延させることができる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によって達成することができる。

30

【 0 0 8 2 】

経口投与用固体投薬形態としては、カプセル剤、錠剤、粉末剤および粒剤が挙げられる。このような固形投薬形態において、活性化合物は、少なくとも 1 種の不活性な慣用の医薬添加剤（または担体）、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、または (a) 賦形剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、ショ糖、マンニトールおよびケイ酸； (b) バインダー、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖およびアカシア； (c) 保水剤、例えばグリセロール； (d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合シリケート、および炭酸ナトリウム； (e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン； (f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物； (g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール； (h) 吸着剤、例えばカオリンおよびベントナイト；および / または (i) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはこれらの混合物、と混合される。カプセル剤および錠剤の場合、投薬形態は更に緩衝化剤を含んでよい。

40

50

【 0 0 8 3 】

同様の固形組成物はまた、このような添加剤、例えばラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコール等を用いる軟質または硬質充填ゼラチンカプセルにおいて、賦形剤として用いることができる。

【 0 0 8 4 】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、および粒剤のような固体投薬形態は、腸溶コーティングおよび当業者に周知の他のコーティングのような、コーティングおよびシェルを用いて製造できる。これらはまた、不透明剤を含んでもよく、また遅延的、持続的または制御的様式で活性化化合物を放出する、このような組成物であってもよい。用いることができる包埋剤組成物の例は、高分子物質およびワックスである。活性化化合物はまた、適当ならば1またはそれ以上の上述の添加剤を含む、マイクロカプセル形態であってもよい。

10

【 0 0 8 5 】

経口投与用液体投薬形態としては、医薬として許容し得る乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体投薬形態は、活性化化合物に加えて、当業界で慣用の不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可用化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物等を含んでよい。

20

【 0 0 8 6 】

医薬組成物はまた、このような不活性希釈剤の他に、助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、フレーバー、および香料を含むことができる。

【 0 0 8 7 】

懸濁剤は、活性化化合物に加えて、更に懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリールアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物等を含んでよい。

【 0 0 8 8 】

直腸内または腔内投与用の組成物は、好ましくは坐薬から成り、これは活性化化合物を、常温で固体であるが体温で液体であり、従って直腸または腔内で融解し、これによって活性成分を放出するような、適当な非刺激性添加剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスと混合することにより製造できる。

30

【 0 0 8 9 】

局所投与用の投薬形態は、軟膏剤、粉末剤、噴霧剤および吸入剤から成なってよい。活性物質は、無菌条件下で、医薬として許容し得る担体、ビヒクルまたは希釈剤、および任意の保存剤、緩衝剤、または必要とされ得る噴射剤と混合される。

【 0 0 9 0 】

本発明は、別々に投与することができる活性成分組合わせを用いる、E R が介在するかまたは低下したエストロゲンレベルにより引き起こされる疾患、障害、症状または症候の治療または予防に関し、本発明は更に、個々の医薬組成物をキット形態に組合わせることに関する。本発明によれば、キットは次のものを含む：(i)式(I)の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩、の量を含む第1の単位剤形；(ii)1またはそれ以上の、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の量を含む第2の単位剤形；および、(iii)該第1および第2の単位剤形を入れるための容器。好ましくは、第1および第2の単位剤形はそれぞれ更に、医薬として許容し得る単体、ビヒクルまたは希釈剤を含む。本発明のキットの態様において、該容器は、内容物を個々の単

40

50

位剤形に分離するために用いられ、また例えば分割ボトルまたは分割ホイールパケットからなっており、個々の単位剤形はまた単一の分割されていない容器内に入れることもできる。通常は、該キットはまた、個々の成分を投与するための指示書を含み得る。キット形態は、個々の成分が異なる投薬形態（例えば経口および非経口）で好ましく投与される場合に、異なる投薬レベルで投与される場合に、または組合わせの個々の成分の滴定が処方する医師によって望まれる場合に、特に有利である。

【0091】

このようなキットの特殊な一例として、いわゆるブリスターパックが挙げられる。ブリスターパックは、包装業界において周知であり、医薬単位剤形（例えば錠剤、カプセル剤等）を包装するために広く用いられている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われている比較的硬い材料のシートからなる。包装工程中、プラスチックホイル中に凹部が形成される。この凹部は一般に、そこに入れる錠剤またはカプセル剤の形状および大きさに適合する。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部に置き、凹部を形成した方向と反対側にあるプラスチックホイルの面において、比較的硬い材料のシートでホイルを密閉する。その結果、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部に密閉される。好ましくは、シートの強度は、凹部に指圧をかけることより凹部の場所でシート中に開口部が形成されることによって、錠剤またはカプセル剤がブリスターパックから取り出せるような強度である。これにより錠剤またはカプセル剤を形成された開口部から取り出すことができる。

【0092】

パック上に記憶補助（memory aid）を、例えば錠剤またはカプセル剤に直に、数または類似の印の形態で設けることが更に好ましく、ここで該印は指定の投薬形態が摂取されるべき投薬計画の日に対応する。このような記憶補助の更なる例は、パック上に印刷されたカレンダー、例えば「第1週、月曜、火曜、...等、第2週、月曜、火曜、...」等である。他の変形は、容易に明らかになるであろう。「日用量」は、所定の日に摂取される単一の錠剤またはカプセル剤であっても、または複数個の錠剤またはカプセル剤であってもよい。また、式（I）の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体もしくはプロドラッグ、または該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩の量を含む日用量は、1個の錠剤またはカプセル剤からなることができ、一方、1またはそれ以上の、フッ化ナトリウム、エストロゲン、骨アナボリック剤、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進物質、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、副甲状腺ホルモン、またはそのプロドラッグ、またはその医薬として許容し得る塩、の量を含む日用量は、複数個の錠剤またはカプセル剤からなることができ、その逆もまた可能である。記憶補助はこれを反映すべきである。

【0093】

本発明のもう1つの特定の実施形態において、その意図する用途の順に、同時に日用量を分配するよう設計されたパックが提供される。好ましくは、パックは記憶補助を備えており、これにより投薬計画のコンプライアンスを更に容易にする。このような記憶補助の例は、分配されるべき日用量の数を指示する、機械式計数機である。このような記憶補助のもう1つの例は、例えば最後に日用量を摂取した日付を読み出す、および/または次に用量を摂取すべき日を患者に思い出させる、液晶読み出しと組合わせた電池式マイクロチップメモリ、または可聴式リマインダー信号である。

【0094】

式（I）の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体およびプロドラッグ、並びに該立体異性体もしくはプロドラッグの医薬として許容し得る塩は、以下の実施例において開示される例示的手順および技術に従って、同様に既知の有機製造方法によって、製造することができる。特に明記しない限り、全ての反応物質および試薬は商業的に入手された。

【0095】

合成スキーム

10

20

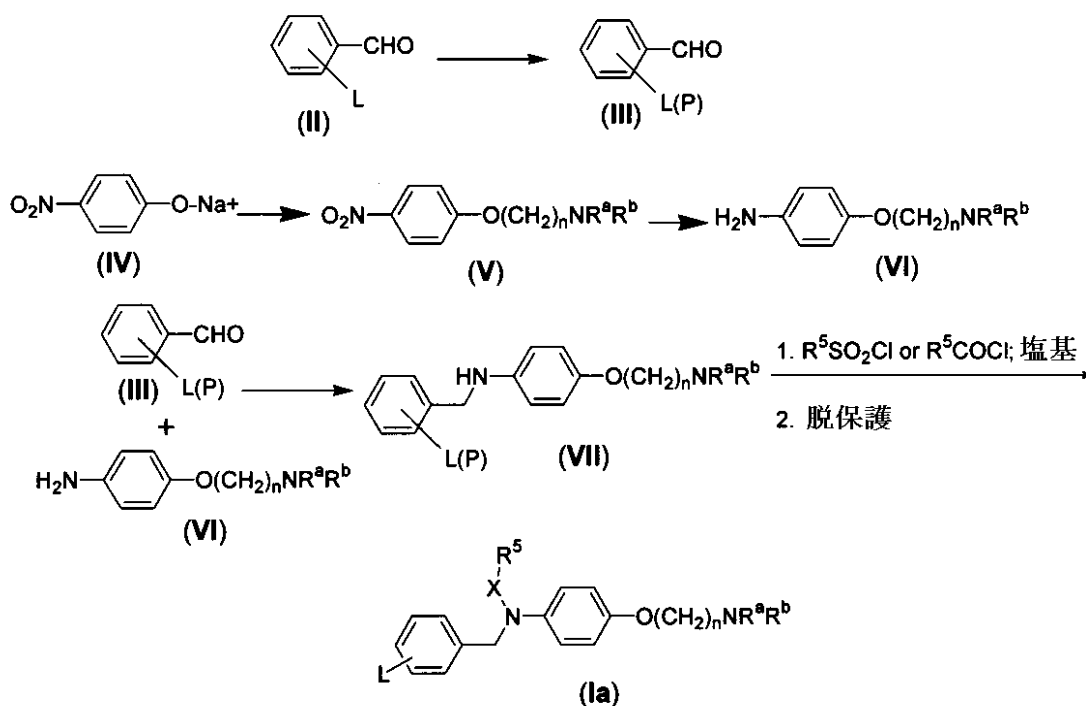
30

40

50

【化5】

スキーム 1



10

20

【0096】

上述の式 (I) の化合物の一般的範囲に入る式 (Ia) の化合物は、スキーム 1 で概説されるようにして製造できる。

【0097】

スキーム 1 において、ヒドロキシ置換されたベンズアルデヒド誘導体 (II) を保護して、保護されたアルデヒド誘導体 (III) を得る。説明の便宜上の問題のために、本発明のスキームにおいて特に明記しない限り、化学的に適当な場合、L は、本明細書に開示される式 (I) の化合物における 3 種の可変基 (variable)、 R^1 、 R^2 および / または R^3 のいずれかまたは全ての一般表示であることが意図される。スキーム 1 に関して、L は好ましくは 4-OH；2-Cl、4-OH；2-OMe、4-OH；3-Me、4-OH；3-OH；または 2-OH を表し、そして $n = 2$ である。ヒドロキシ置換されたアルデヒド誘導体 (II) を保護して、保護されたアルデヒド誘導体 (III) を得ることは、周知の方法に従って達成できる。例えば、T. W. Greene, ら, 「Protecting Groups in Organic Synthesis,」, 第 2 版, John Wiley and Sons, Inc, 1981 を参照のこと。L の -OH 成分は、好ましくは、THP (テトラヒドロピラニル) または Ts (トシレート) 誘導体として保護される。アルコールに対する保護基としての THP の使用は、当業者に周知であろう。典型的には、-OH 基は、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中で、弱酸、例えばピリジニウム p-トルエンスルホネートの存在下で、3, 4-ジヒドロ-2H-ピランと反応する。

30

40

【0098】

次いで、保護されたアルデヒド誘導体 (III) を、好ましくは p-ニトロフェノール (IV) のナトリウム塩の O-アルキル化によって製造されるアミン (VI) を用いて、好ましくは式 $X-(CH_2)_n-NR^aR^b$ のハロアルキルアミン (ここで、X は好ましくはクロロ、プロモ、またはヨードである) を用いて、還元的アミノ化して、ニトロ誘導体 (V) を得る。その後、(V) の還元によりアミン (VI) を得る。O-アルキル化工程は好ましくは、(IV)、および 1-(2-クロロエチル)ピロリジンのようなハロアルキルアミンを、キシレンまたはジメチルホルムアルデヒドのような高沸点の非プロトン性溶媒中で、炭酸カリウムのような無機塩基と共に混合し、反応が完了するまで混合物を加熱

50

することにより、達成される。別法として、ニトロ誘導体(V)を、いわゆるMitsunobu反応で、p-ニトロフェノールを、トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)またはジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなカップリング剤の存在下で、塩化メチレンまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で、約0~80でアルキル化することにより、製造することができる。例えば、O. Mitsunobu, Synthesis, 1, (1981)を参照のこと。既知の方法に従って、例えばZn/HCl; Sn/HCl; ラネー・ニッケル、パラジウムまたは白金の存在下での触媒的水素化; 等のような試薬を用いることにより、ニトロ誘導体(V)をアミン(VI)に還元することができる。例えばP. N. Rylander, 「Hydrogenation Methods」, Academic Press, New York, N. Y., 1985を参照のこと。

10

【0099】

アミン(VI)を用いたアルデヒド(III)の還元的アミノ化によって(VII)を得ることは、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドのようなヒドリド還元剤を用いて達成することができる。この反応は典型的には、メタノールまたはエタノールのような極性のプロトン性溶媒中で、約-78~約40の温度で行われる。例えば、A. Abdel-Magidら, Tetrahedron Lett., 39, 5595-5598 (1990)を参照のこと。他の還元的アミノ化条件としては、チタンイソプロポキシドおよびナトリウムシアノボロヒドリドの使用(R. J. Matteson, J. Org. Chem., 55, 2552-2554 (1990))、または脱水条件下でイミン中間体を予め形成し、次いで還元することによるものが挙げられる。スキーム1に関して、還元的アミノ化工程は、好ましくは、まず塩化メチレンのような溶媒の存在下で、硫酸マグネシウムのような脱水剤の存在下で、(III)と(VI)とを縮合し、イミン中間体を前もって形成することにより達成される。次いで、形成されたイミンを好ましくは原位置で、メタノール、エタノールまたはこれらの混合物中で水素化ホウ素ナトリウムを用いて、還元する。

20

【0100】

次いで、化合物(VII)を適切にR⁵-置換された酸クロリドまたはスルホニルクロリドと反応させて、O-脱保護の後に、式(Ia)の化合物[式中XはそれぞれCOまたはSO₂である]が得られる。(VII)と、適切にR⁵-置換された酸クロリドまたはスルホニルクロリドとの反応は通常、ジクロロメタンまたはエーテルのような非プロトン性の非極性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジンまたはN-メチルモルホリンのような弱い有機塩基の存在下で、約-20~約50の温度で達成される。別法として、式(Ia)の化合物は、アミン(VII)を、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3'-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)または1-プロパンホスフィン酸環状無水物(PAPA)のようなカップリング剤、およびトリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)またはN-メチルモルホリンのような好適な塩基の存在下で、塩化メチレン、クロロホルムまたはジメチルホルムアルデヒドのような溶媒中で、約0~100の温度で、適切に置換されたカルボン酸またはスルホン酸とカップリングさせることによって製造できる。適当ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)のような添加剤もまた用いることができる。

30

【0101】

O-脱保護工程は、PがTHPである場合、好ましくはエタノール中の塩酸を用いて、トリフルオロ酢酸を用いて、場合によりトリエチルシランのような試薬を用いて達成されるか、または、PがTsである場合は、メタノール中の水酸化ナトリウム水溶液を用いて達成される。例えばT. W. Greeneら, 上述、を参照のこと。

40

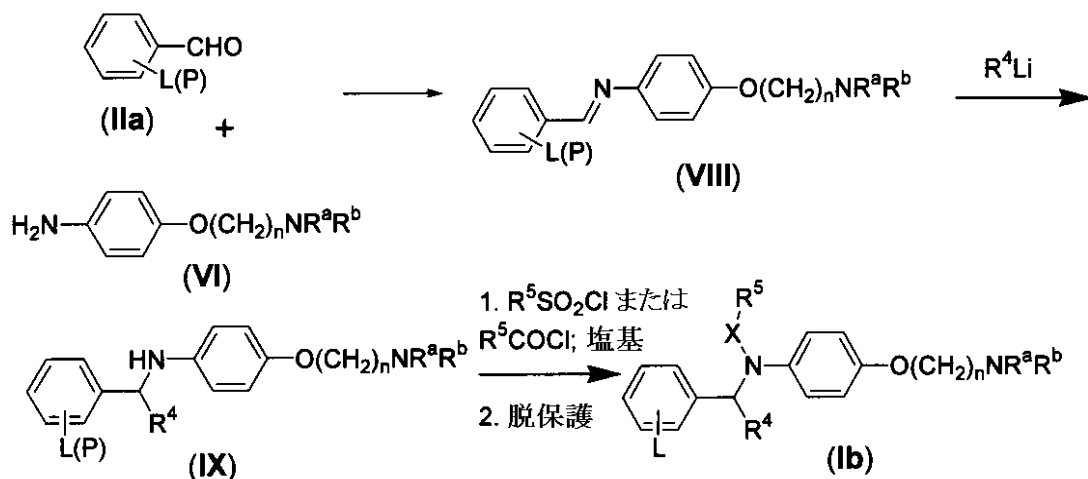
【0102】

式(Ia)の範囲に入る化合物(番号1~149)をスキーム1において開示される方法論に従い製造した。これらを以下の表1~5に表形式で示す。

【0103】

【化 6】

スキーム 2



10

【0104】

上述の式 (I) の化合物の一般的範囲に入る式 (Ib) の化合物は、スキーム 2 で概説されるようにして製造できる。

20

【0105】

スキーム 2 において、O - THP 保護されたアルデヒド誘導体 (IIa) を、アミン (VI) と縮合して、イミン (VIII) を得る。このような縮合は、典型的には、エタノールのような極性のプロトン性溶媒中で、高温で、好ましくは用いられる特定の溶媒の還流温度で行われる。別法として、該縮合は、ジクロロメタンのような非極性溶媒中で、硫酸マグネシウムのような脱水剤の存在下で、達成される。

【0106】

次いで、形成されたイミン (VIII) を、テトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中で、好ましくはアルキルリチウム誘導体でアルキル化して、ヒドロキシ - 保護されたアミン (IX) を得る。スキーム 1 において上述される N - アルキル化または N - スルホニル化を行い、続けてスキーム 1 において上述される O - 脱保護を行うことにより、式 (Ib) のヒドロキシル化合物 [式中 X は CO または SO₂ である] が得られる。

30

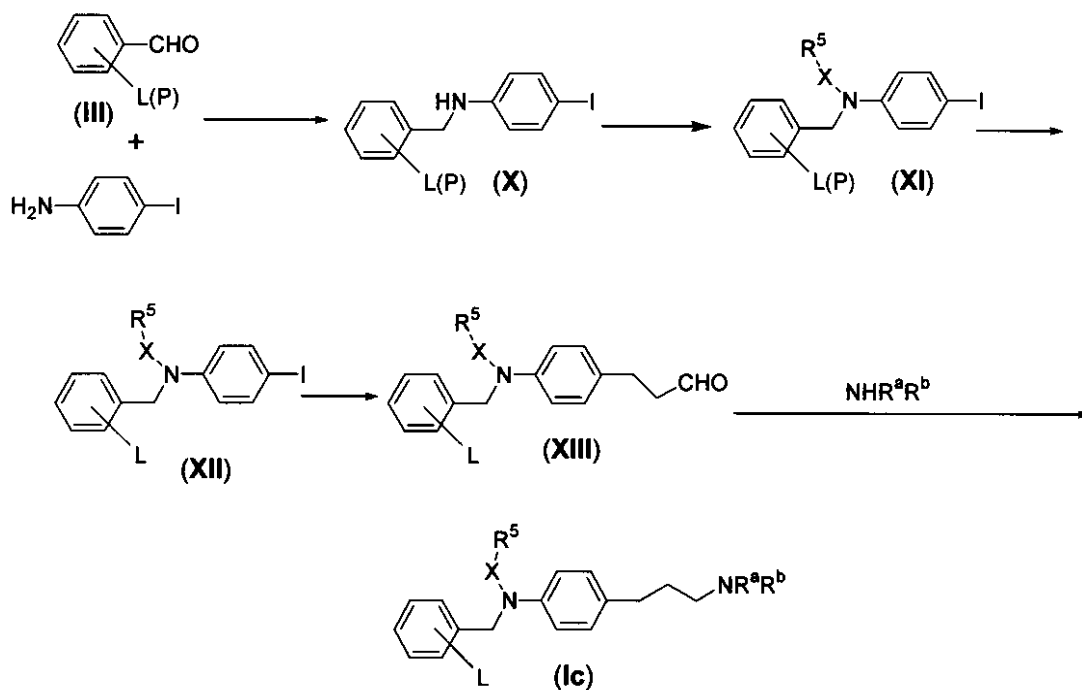
【0107】

式 (Ib) の範囲に入る化合物 (化合物 150 ~ 152) をスキーム 2 において開示される方法論に従い製造した。これらを以下の表 6 に表形式で示す。

【0108】

【化 7】

スキーム 3



10

20

【0109】

上述の式 (I) の化合物の一般的範囲に入る式 (Ic) の化合物は、スキーム 3 で概説されるようにして製造できる。

【0110】

スキーム 3 において、保護されたアルデヒド誘導体 (III) を、p-ヨードアニリンを用いて還元的アミノ化して、ヨードアミン (X) を形成する。スキーム 3 3 に関して、L は好ましくは 4-OH；2-Cl、4-OH；または 3-OH であり、そして P は好ましくはスキーム 1 において上述される THP 保護基である。

30

【0111】

ヨードアミン (X) を、スキーム 1 において上述されるような適切に R⁵-置換されている酸クロリドまたはスルホニルクロリドで処理することにより、ヨード化合物 (XI) が得られる。同様にスキーム 1 において上述される (XI) の脱保護により脱保護された化合物 (XII) が得られ、これをホルミル化してアルデヒド (XIII) が得られる。このホルミル化工程は、好ましくは、(XII) およびアリルアルコールのパラジウム触媒による Heck 反応を行い、続けて原位置異性化を行うことによって達成され、アルデヒド (XIII) が得られる。スキーム 1 において上述される方法に従った、適切に置換されたアミンを用いたアルデヒド (XIII) の還元的アミノ化により、式 (Ic) のアミン化合物が得られる。

40

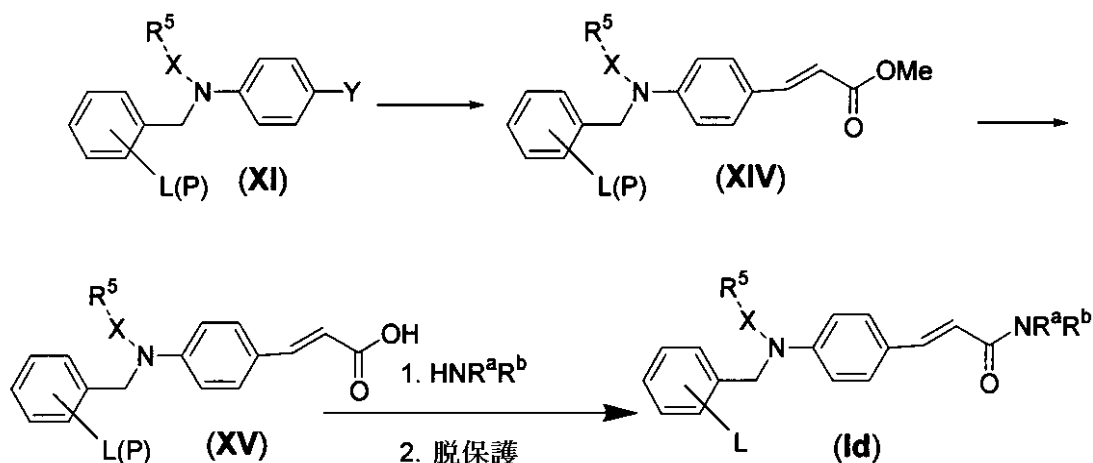
【0112】

式 (Ic) の範囲に入る化合物 (化合物 153 ~ 190) をスキーム 3 において開示される方法論に従い製造した。これらを以下の表 7 ~ 9 に表形式で示す。

【0113】

【化 8】

スキーム 4



10

【0114】

上述の式 (I) の化合物の一般的範囲に入る式 (Id) の化合物は、スキーム 4 で概説されるようにして製造できる。

【0115】

20

スキーム 4 において、化合物 (XI) [式中 Y は Br 、 I または $-OTf$ (トリフレート) のような適当な脱離基である] を、いわゆる Heck カップリングにより、アクリル酸メチルエステルを用いて官能化して、カルボキシメチルエステル (XIV) を得る。このような官能化は、好ましくは、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、ジメチルホルムアルデヒドまたはアセトニトリルのような非極性の非プロトン性溶媒中で、約 0 ~ 約 150 で、触媒量のパラジウム金属触媒、例えばパラジウムアセテートまたはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンを用いて達成される。スキーム 4 に関して、 L は好ましくは 4 - OH または 3 - OH であり、 P は THP 保護基である。

【0116】

30

カルボキシメチルエステル (XIV) を塩基を用いてけん化することによりカルボン酸 (XV) が得られ、次いでこれを適切に置換されたアミンと縮合して式 (Id) のアミド化合物が得られる。(XV) のアミンとの縮合は、好ましくは、1 - プロパンホスフィン酸環状無水物のようなカップリング剤、トリエチルアミンのような塩基、および触媒的ジメチルアミノピリジン (DMAPI) の存在下で、塩化メチレンのような非プロトン性溶媒中で達成される。O - 脱保護工程は、スキーム 1 において上述されるようにして達成することができ、これにより式 (Id) のヒドロキシル化合物が得られる。当業者は、

不飽和アミド中間体 (XIV) および / または化合物 (Id) が、所望により、または適当な場合に、対応する飽和類似体に還元できることを理解するであろう。このような還元は、典型的には、パラジウムのような金属触媒、およびギ酸アンモニウムのような水素転移剤の存在下で行われる。この還元反応は通常、メタノールのような反応不活性溶媒中で、高温で、通常は用いる溶媒の還流温度で達成される。別法として、この還元反応は、パラジウムのような金属触媒、およびメタノールのような反応不活性溶媒中の水素ガスの存在下で、周囲温度で行うことができる。このような還元の例を実施例 209 において以下に示す。

40

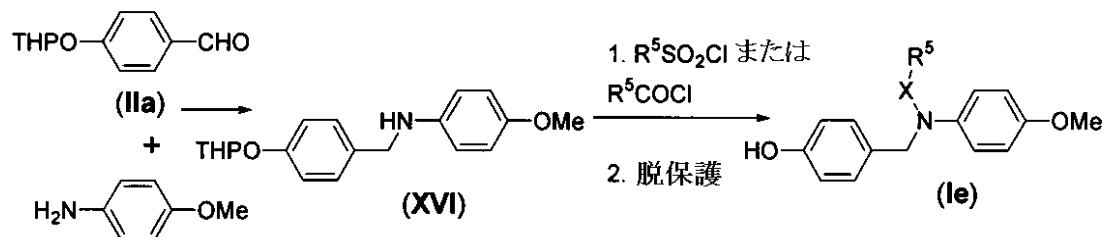
【0117】

式 (Id) の範囲に入る化合物 (化合物 191 ~ 200) をスキーム 4 において開示される方法論に従い製造した。これらを以下の表 10 に表形式で示す。

【0118】

【化 9】

スキーム 5



10

【0119】

上述の式 (I) の化合物の一般的範囲に入る式 (Ie) の化合物は、スキーム 5 で概説されるようにして製造できる。

【0120】

上述のスキーム 5 において、保護されたアルデヒド (IIa) を p - アニシジンを用いて還元的アミノ化して、保護されたアミン (XVI) を得、これを適切に R^5 - 置換された酸クロリドまたはスルホニルクロリドで処理して、O - 脱保護の後に、式 (Ie) のヒドロキシル化合物 [式中 X はそれぞれ CO または SO_2 である] が得られる。保護されたアルデヒド (IIa) を p - アニシジンを用いて還元的アミノ化することは、スキーム 1 において上述した方法に従って達成することができる。アミン (XVI) を適切に R^5 - 置換された酸クロリドまたはスルホニルクロリドで処理する工程、およびこれにより形成されたアシル化またはスルホニル化生成物を脱保護する工程は、同様にスキーム 1 において上述したようにして達成することができる。

20

【0121】

式 (Ie) の範囲に入る化合物 (化合物 201 ~ 206) をスキーム 5 において開示される方法論に従い製造した。これらを以下の表 11 に表形式で示す。

【実施例】

【0122】

製造実施例

特に明記しない限り、以下の実験中の略語は次に示した意味を有する：

30

b s - 幅広いシングレット

d - ダブルレット

dd - 2 重のダブルレット

d q - 2 重のカルテット

dt - 2 重のトリプレット

HCl - 塩化水素 / 塩酸

HPLC - 高速液体クロマトグラフィー

hr - 時間

Hz - ヘルツ

J - カップリング定数

40

m - マルチプレット

mL - ミリリットル

MS - 質量分析

mmol - ミリモル

NMR - 核磁気共鳴

p . s . i . - ボンド / 平方インチ

q - カルテット

s - シングレット

THP - テトラヒドロピラン (イル)

t - トリプレット

50

T L C - 薄層クロマトグラフィー

v / v - 容積対容積

μ L - マイクロリットル

μ m o l - マイクロモル

H P L C 逆相精製の手順は、個々の実施例に記載される溶媒混合物を用いて、21 × 50 mm O D S カラム上で行った。

【0123】

製造例 1 ~ 8

上述のスキーム 1 において記載され、以下の表 1 ~ 5 に示される最終化合物の製造に有用な中間体を、製造例 1 ~ 8 に開示されるようにして製造した。

10

【0124】

製造例 1

4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン

工程 A : 1 - [2 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - エチル] - ピロリジン

次のようにして、2つの同一の反応を隣り合わせて設けた。p - ニトロフェノキシドナトリウム塩 (20 . 0 g、124 mmol) および N - (2 - クロロエチル) ピロリジンヒドロクロリド (21 . 0 g、123 . 5 mmol) の混合物に、キシレン 300 mL、続けて炭酸カリウム (23 . 5 g、170 mmol) を加えた。この不均質混合物を 13 で一晩、窒素下で加熱した。反応混合物を水および酢酸エチル 200 mL で希釈した。層を分離して、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を、塩化メチレン 1 部で逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。両方の反応から合わせた残留物のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10 % メタノール / 酢酸エチル ~ 20 % メタノール / 酢酸エチル ~ 50 % メタノール / 酢酸エチル) により、工程 A の表題化合物 35 . 22 g (60 %) を得た。MS 237 . 4 (M + 1) ⁺

20

【0125】

工程 B : 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン

次のようにして、2つの同一の反応を平行して行った。1 - [2 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - エチル] - ピロリジン (17 . 61 g、74 . 5 mmol) および炭素上の 5 % パラジウム (2 . 0 g) の混合物に、酢酸エチル 125 mL を加えた。反応混合物を室温で 3 時間、45 p s i で水素化した。混合物を、窒素下で珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。両方の反応から合わせた濾液を濃縮して、表題化合物 30 . 46 g (99 %) を得た。MS 207 . 2 (M + 1) ⁺

30

【0126】

製造例 2

トルエン - 4 - スルホン酸 4 - { [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - メチル } - フェニルエステル

工程 A : トルエン - 4 - スルホン酸 4 - ホルミル - フェニルエステル

ジクロロメタン 50 mL 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5 . 93 g、48 . 56 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL) の溶液に、トシルクロリド (11 . 8 g、61 . 89 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、1 N H C l で酸性化し、塩化メチレン中に抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (9 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル ~ 5 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、工程 A の表題化合物 9 . 50 g (71 %) を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): (9.81 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), および 2.28 (s, 3H).

【0127】

工程 B : トルエン - 4 - スルホン酸 4 - { [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - メチル } - フェニルエステル

50

メタノール 40 mL 中のトルエン - 4 - スルホン酸 4 - ホルミル - フェニルエステル (3.28 g、11.88 mmol) および 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (2.45 g、11.88 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。粗製残留物の一部 (1.36 g、2.92 mmol) を、エタノール 35 mL 中に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (0.687 g、18.16 mmol) を 3 時間かけて数回に分けて加えて処理した。反応を、室温で一晩攪拌し、この時点でその元の容積の 1/2 に濃縮した。この混合物に、水 25 mL および飽和重炭酸ナトリウム 25 mL を加えた。この混合物を、塩化メチレンで 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物のシリカゲルクロマトグラフィー (2% メタノール / 塩化メチレン ~ 10% メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 1.06 g (80%) を得た。MS 467.1 (M + 1)⁺

10

【0128】

製造例 3

[4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

工程 A : 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (10.0 g、81.89 mmol) に、塩化メチレン 175 mL、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (18.7 mL、204.97 mmol) およびピリジニウム p - トルエンスルホネート (2.06 g、8.2 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。層を分離して、水層を塩化メチレンの第 2 部で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いでこれを、塩化メチレンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10% エーテル / ヘキサン ~ 20% エーテル / ヘキサン) により、工程 A の表題化合物 17.32 g を得た。MS 207.4 (M + 1)⁺

20

【0129】

工程 B : [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

塩化メチレン 110 mL 中の 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (6.92 g、33.5 mmol) および 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (7.25 g、35.2 mmol) の溶液に、硫酸マグネシウム (14.2 g、117.3 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で一晩、窒素下で攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。得られた固体を、エタノール 80 mL およびメタノール 40 mL 中に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (7.99 g、211.1 mmol) を 1 時間にわたって数回に分けて加えて処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、この時点でその元の容積の 1/2 に濃縮した。この混合物に、水 75 mL および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 75 mL を加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を水で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 10% メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 8.80 g (66%) を得た。MS 397.2 (M + 1)⁺

30

40

【0130】

製造例 4

[2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン

工程 A : 2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド

塩化メチレン 175 mL およびテトラヒドロフラン 10 mL 中の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (12.0 g、76.64 mmol) の溶液に、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (17.5 mL、191.6 mmol) およびピリジニウム p - トル

50

エンスルホネート (1 . 9 3 g、7 . 6 6 m m o l) を加えた。反応混合物を、室温で 4 日間攪拌した。追加の 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1 7 . 0 m L、1 8 6 . 3 m m o l) およびピリジニウム p - トルエンスルホネート (1 . 8 5 g、7 . 3 6 m m o l)、続けて 5 モレキュラーシーブを加え、反応混合物を室温で 3 日間攪拌し続けた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液および水を加えた。層を分離して、水層を塩化メチレンの第二の分量で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 A の表題化合物 1 3 . 3 7 g (7 2 %) を得た。MS 2 4 1 . 0 (M + 1) ⁺

【 0 1 3 1 】

10

工程 B : [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン

塩化メチレン 2 5 m L 中の 2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (1 . 6 8 g、6 . 9 7 m m o l) および 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (1 . 3 7 g、6 . 6 4 m m o l) の溶液に、硫酸マグネシウム (2 . 8 1 g、2 3 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩、窒素下で攪拌し、次いで濾過して、そして濃縮した。残留物を、2 : 1 (v / v) エタノール : メタノール 2 5 m L 中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 5 1 g、3 9 . 8 4 m m o l) を 1 時間かけて数回に分けて加えて処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、この時点で、その元の容積の 1 / 2 に濃縮した。この混合物に、水 2 5 m L および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 2 5 m L を加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 1 0 % メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 2 . 0 4 g (7 1 %) を得た。MS 4 3 1 . 1 (M + 1) ⁺

20

【 0 1 3 2 】

製造例 5

[2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン

工程 A : 2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド

30

塩化メチレン 5 0 m L 中の 2 - メトキシ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (2 . 4 0 g、1 5 . 8 m m o l) および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (3 . 6 m L、3 9 . 5 m m o l) の溶液に、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (0 . 3 9 7 g、1 . 5 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、この時点で、反応混合物をその元の容積の 1 / 2 に濃縮した。層を分離して、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 A の表題化合物 2 . 1 3 g (5 8 %) を得た。MS 1 5 2 . 9 (M + 1 - T H P) ⁺

【 0 1 3 3 】

工程 B : [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン

40

塩化メチレン 2 5 m L 中の 2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (1 . 6 2 g、6 . 8 4 m m o l) および 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (1 . 3 4 5 g、6 . 5 1 m m o l) の溶液に、硫酸マグネシウム (2 . 7 4 g、2 2 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。残留物を、2 : 1 (v / v) エタノール : メタノール 2 5 m L 中に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 4 8 g、3 9 . 1 m m o l) を 1 時間かけて数回に分けて加えて処理した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、この時点で、その元の容積の 1 / 2 に濃縮した。この混合物に、水 2 5 m L および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 2 5 m L を加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し (

50

硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン~10%メタノール/塩化メチレン)により、表題化合物1.225g(47%)を得た。MS 427.2(M+1)⁺

【0134】

製造例6

[3-メチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミン

工程A: 3-メチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド

塩化メチレン45mL中の4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド(3.0g、22.03mmol)の溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(5.0mL、54.8mmol)およびピリジニウム p-トルエンスルホネート(0.55g、2.19mmol)を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩化メチレンおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。層を分離して、水層を3部分量の塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物のシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10%エーテル/ヘキサン~20%エーテル/ヘキサン)により、工程Aの表題化合物4.35gを得た。MS 221.1(M+1)⁺

【0135】

工程B: [3-メチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミン

塩化メチレン20mL中の3-メチル-4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド(0.700g、3.18mmol)および4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン(0.624g、3.02mmol)の溶液に、硫酸マグネシウム(1.82g、15.12mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を塩化メチレン20mLに再溶解し、硫酸マグネシウム(1.82g、15.12mmol)で処理した。反応を再び、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を再び塩化メチレン20mLに再溶解し、硫酸マグネシウム(1.82g、15.12mmol)で処理した。反応をもう一度、室温で一晩攪拌した。反応を濾過し、濃縮した。得られた油状物を、エタノール12mLおよびメタノール6mL中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.560g、14.80mmol)を、1時間かけて2回に分けて加えて処理した。反応を、室温で4日間攪拌し、この時点で、溶媒を真空化で除去した。残留物に水を加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮し、表題化合物1.46gを得た。MS 411.4(M+1)

【0136】

製造例7

[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-アミン

工程A: 3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド

塩化メチレン150mL中の3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(6.51g、53.3mmol)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(7.3mL、80.0mmol)の溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(1.34g、5.33mmol)を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。層を分離して、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン~10%酢酸エチル/ヘキサン)により、工程Aの表題化合物10.34g(94%)を得た。

【0137】

工程B: [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-[3-(テトラ

ヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

塩化メチレン 35 mL 中の 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (1.92 g、9.30 mmol) および 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (2.01 g、9.76 mmol) の溶液に、硫酸マグネシウム (3.91 g、32.5 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下で一晩、室温で撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を 2 : 1 エタノール : メタノール 40 mL に再懸濁して、水素化ホウ素ナトリウム (1.76 g、46.5 mmol) を 1 時間かけて数回に分けて室温に加えて、処理した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。この混合物に、水および飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 10% メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 2.34 g (64%) を得た。MS 397.2 (M + 1)⁺

10

【0138】

製造例 8

[4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

工程 A : 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド

サリチルアルデヒド (2.35 mL、22.05 mmol) に、塩化メチレン 45 mL、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (5.0 mL、54.8 mmol) およびピリジニウム p - トルエンスルホネート (0.55 g、2.19 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。追加のピリジニウム p - トルエンスルホネート (0.55 g、2.19 mmol) を加え、反応混合物を室温で 4 日間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注いだ。層を分離して、水層を 2 部分量の塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮して、サリチルアルデヒドと工程 A の表題化合物の分離不可能な 60 : 40 混合物、2.96 g を得た。

20

【0139】

工程 B : [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

塩化メチレン 40 mL 中の、粗製 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (1.325 g、6.42 mmol 最大) および 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (1.25 g、6.06 mmol) の溶液に、NaB(OAc)3H (6.76 g、31.9 mmol) および氷酢酸 (0.75 mL、13.05 mmol) を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール / 塩化メチレン ~ 20% メタノール / 塩化メチレン) により精製して、2 - {[4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - メチル} - フェノールと表題化合物との分離不可能な混合物、1.09 g を得た。MS 397.5 (M + 1)⁺

30

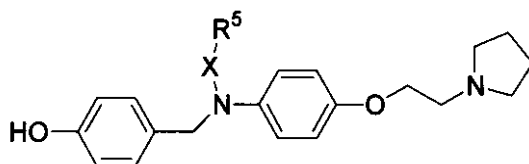
【0140】

実施例 1 ~ 61

40

一般構造 :

【化 10】



の化合物を、上述のスキーム 1 に記載される方法に従って製造し、以下の表 1 に示した。これらは次の実施例 1 ~ 61 において開示されるようにして製造した。

50

【0141】

実施例 1

シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

工程 A : トルエン - 4 - スルホン酸 4 - ({ シクロヘキサンカルボニル - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミノ } - メチル) - フェニルエステル

塩化メチレン 2 mL 中のトルエン - 4 - スルホン酸 4 - { [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - メチル } - フェニルエステル (0 . 120 g、0 . 26 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 18 mL、1 . 36 mmol) の溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0 . 138 mL、1 . 03 mmol) を加えた。反応混合物を、3 時間室温で攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を更に 2 mL の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュ濾過クロマトグラフィーにより、工程 A の表題化合物を得た。MS 577 . 1 (M + 1)⁺

【0142】

工程 B : シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

5 mL メタノール中のトルエン - 4 - スルホン酸 4 - ({ シクロヘキサンカルボニル - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミノ } - メチル) - フェニルエステルの溶液に、5 N NaOH (0 . 50 mL) を加えた。反応混合物を、TLC および MS により反応の完了が判断されるまで、還流加熱した。反応混合物を塩化メチレンで洗浄した。有機層を濃縮して、表題化合物 0 . 045 g (41%) を得た。MS 423 . 2 (M + 1)⁺

【0143】

実施例 2

シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド塩酸塩

工程 A : シクロヘキサンカルボン酸 [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミド

塩化メチレン (8 ~ 10 mL) 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (1 . 70 g、4 . 29 mmol) およびトリエチルアミン (2 . 40 mL、17 . 2 mmol) の溶液に、0 で、塩化メチレン (30 mL) 中のシクロヘキサンカルボニルクロリド (1 . 72 mL、12 . 87 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、水 / 飽和重炭酸ナトリウム (1 / 1、40 ~ 50 mL) でクエンチした。層を分離して、水溶液を塩化メチレン (2 x 25 mL) で洗浄した。合わせた有機溶液を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。溶媒の勾配 (塩化メチレン ~ 10% メタノール / 塩化メチレン) を用いた中圧クロマトグラフィーにより、工程 A の表題化合物を得た。MS 507 (M + 1)⁺

【0144】

工程 B : シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

シクロヘキサンカルボン酸 [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミド (1 . 64 g、3 . 24 mmol)、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (85 mg、0 . 32 mmol) およびエタノール (30 mL) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。1 N HCl 水溶液 (10 mL) を加え、反応混合物を 3 ~ 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 / 3 の容積に濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。水溶液を塩化メチレンで洗浄し、有機溶液を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。溶媒の勾配 (塩化メチレン中 3% メタノール ~ 塩化メチレン中 15% メタノール) を用いた中圧クロマ

トグラフィーにより、白色固体として表題化合物 (1 . 1 6 g) を得た。この固体をメタノール (1 5 m L) 中に懸濁し、ジオキサン中 4 N H C l 、 1 . 4 m L を滴下して加えた。反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌し、濃縮して、塩酸塩として表題化合物を得た。
 $MS \ 423.2 (M+1)^+$

【 0 1 4 5 】

実施例 3

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ブチルアミド

実施例 1 に記載した方法と同様にして製造した。 $MS \ 411.2 (M+1)^+$

【 0 1 4 6 】

実施例 4

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A : 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - プロピオンアミド

塩化メチレン 2 m L 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0 . 1 2 5 g 、 0 . 3 4 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 m L 、 1 . 3 6 m m o l) の溶液に、ヒドロシナモイルクロリド (0 . 1 5 2 m L 、 1 . 0 2 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 2 m L で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して、工程 A の表題化合物を得た。 $MS \ 529.2 (M+1)^+$

【 0 1 4 7 】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A で製造した粗製 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - プロピオンアミドをエタノール : 1 N H C l の 3 : 1 (v / v) 混合物 2 m L 中に懸濁し、室温で 2 4 時間攪拌した。

更に 1 N H C l 1 m L を加え、反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチして、2 部の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を逆相 H P L C (9 8 : 2 水 : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ~ 9 8 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、表題化合物を得た。 $MS \ 445.2 (M+1)^+$

【 0 1 4 8 】

実施例 5

シクロプロパンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。 $MS \ 381.2 (M+1)^+$

実施例 6

2 - エチル - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ブチルアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。 $MS \ 411.3 (M+1)^+$

実施例 7

シクロペンタンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。 $MS \ 409.2 (M+1)^+$

実施例 8

シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 421.2 (M + 1)⁺

【0149】

実施例 9

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A : N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 2 mL 中の (4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (117 mg、0.295 mmol) およびピリジン (0.1 mL) の溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.113 mL、0.885 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を、室温で 2 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 1 ~ 2 mL で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得た。

【0150】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A で製造した粗製 N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミドを、エタノール : 1 N HCl の 3 : 1 (v / v) 混合物 2 mL 中に懸濁し、室温で 24 時間撹拌した。

反応混合物飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、2 部分量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を逆相 HPLC (98 : 2 H₂O : 0.1 % トリフルオロ酢酸 ~ 98 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、表題化合物を得た。MS 453.1 (M + 1)⁺

【0151】

実施例 10

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) 4 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467.1 (M + 1)⁺

実施例 11

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - C - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467.1 (M + 1)⁺

実施例 12

プロパン - 2 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 419.1 (M + 1)⁺

実施例 13

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 479.1 (M + 1)⁺

実施例 14

ナフタレン - 2 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 503.1 (M + 1)⁺

実施例 15

2 - ナフタレン - 1 - イル - エタンスルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 531.1 (M + 1)⁺

実施例 16

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 483.1 (M + 1)⁺

実施例 17

キノリン - 8 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 504.1 (M + 1)⁺

【 0 1 5 2 】

実施例 18

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

工程 A : 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン (35 mL) 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (1.40 g、3.53 mmol) およびトリエチルアミン (1.48 mL、10.59 mmol) の溶液に、4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルクロリド (1.46 g、7.06 mmol) を 3 回に分けて 15 分かけて加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機溶液を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。溶媒の勾配 (4 % ~ 10 % メタノール / 塩化メチレン) を用いた中圧クロマトグラフィーにより、工程 A の表題化合物を得た。MS 483.1 (M + 1)⁺

【 0 1 5 3 】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (1.58 g、2.79 mmol) を 3 : 1 エタノール : 1 N HCl (30 mL) 中に懸濁して、この溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮して、白色固体を得た。粗製物質を、溶離剤として 10 % メタノール / 塩化メチレンを用いて、Biotage^(R) (A Dynax Corp., Charlottesville, Va.) クロマトグラフィーにより精製した。精製した物質をメタノール (15 mL) 中に懸濁し、ジオキサン (1.5 当量) 中の 4.0 M HCl を加えた。混合物を室温で攪拌し、濃縮乾固し、HCl 塩として表題化合物を得た。MS 483.1 (M + 1)⁺

【 0 1 5 4 】

実施例 19

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 487.1 (M + 1)⁺

実施例 20

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M + 1)⁺

実施例 21

2 - シアノ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 478.1 (M + 1)⁺

実施例 2 2

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M + 1)⁺

実施例 2 3

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467.1 (M + 1)⁺

10

【0155】

実施例 2 4

3, 5 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.0 (M + 1)⁺

実施例 2 5

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 5 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 481.1 (M + 1)⁺

20

実施例 2 6

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 497.2 (M + 1)⁺

実施例 2 7

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 495.2 (M + 1)⁺

30

【0156】

実施例 2 8

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

工程 A: 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

[4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (421 mg、1.062 mmol) を、塩化メチレン (10 mL) 中に溶解し、トリエチルアミン (0.5 mL、3.59 mmol) および 2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンクロリド (350 mg、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、水を加え、水溶液を塩化メチレン (3 ×) で洗浄した。有機層を合わせて、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗生成物を、溶媒の勾配 (塩化メチレン ~ 5 % メタノール / 塩化メチレン) を用いたラジアル・クロマトグラフィーにより精製して、工程 A の表題生成物を得た。

40

【0157】

工程 B: N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼン

50

スルホンアミド を、メタノール (3 0 m L) 中に溶解して、1 N H C l (5 m L) を加えた。反応混合物を、3 0 分間室温で攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を塩化メチレンで、次いでエーテルで摩砕し、H C l 塩として表題化合物を得た。M S 4 9 5 . 4 (M + 1) ⁺

【 0 1 5 8 】

実施例 2 9

ナフタレン - 1 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 0 3 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 0

4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 7 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 1

4 - フルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 7 1 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 2

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 3 7 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 3

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - イソプロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 9 5 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 3 4

4 - t e r t - ブチル - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 0 9 . 1 (M + 1) ⁺

【 0 1 5 9 】

実施例 3 5

4 - シアノ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 7 8 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 6

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 6 7 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 3 7

3 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 7 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 8

3 - フルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 7 1 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 3 9

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸

塩

実施例 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M + 1)⁺

【0160】

実施例 4 0

4 - ヒドロキシ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : 4 - ヒドロキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン (10 mL) 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (264 mg、0.666 mmol) の溶液を、炭酸 4 - クロロスルホニル - フェニルエステルエチルエステル (278 mg、1.05 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 mL) で処理した。反応混合物を 60 時間攪拌し、水を加えた。水溶液を塩化メチレン (2 ×) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗生成物を、溶媒の勾配 (塩化メチレン ~ 5 % メタノール / 塩化メチレン) を用いたラジアル・クロマトグラフィーにより精製して、工程 A の表題化合物を得た。

【0161】

工程 B : 4 - ヒドロキシ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

メタノール (20 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミドの溶液に、1 N HCl (5 mL) を加えた。2 時間攪拌した後に、水を加え、水溶液を塩化メチレン (3 ×) で洗浄した。合わせた有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物を、溶媒の勾配 (塩化メチレン ~ 10 % メタノール / 塩化メチレン) を用いたラジアル・クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) (7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.85-6.74 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.55 (s, 2H), 4.02 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.67 (bs, 4H), 1.81 (bs, 4H).

【0162】

実施例 4 1

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : 2 - クロロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 0.4 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0.060 g、0.15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL、0.45 mmol) および 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (0.084 g、0.3 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 6 日間攪拌した。PS - イソシアネート樹脂 (Argonaut Technologies, Foster City, カリフォルニア州 ; 0.050 g) および PS - トリスアミン樹脂 (Argonaut Technologies ; 0.050 g) を加えて、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。樹脂を濾過し、塩化メチレンで洗浄した。濾液を濃縮して、工程 A の表題化合物を得た。MS 639.4 (M + 1)⁺

【0163】

工程 B : 2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

エタノール 4 mL 中の粗製 2 - クロロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 9 6 g 、 0 . 1 5 mmol) の溶液に、1 . 2 N HCl 1 mL を加えた。反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 1 0 mL で希釈した。水溶液を塩化メチレン (2 × 1 0 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (1 . 0 mm シリカゲル層、1 0 % メタノール / 塩化メチレンで溶離) で精製して、表題化合物 0 . 0 3 9 g (8 4 %) を得た。MS 5 5 5 . 3 (M + 1) ⁺

【 0 1 6 4 】

10

実施例 4 2

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メトキシ - 5 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 9 7 . 4 (M + 1) ⁺

実施例 4 3

2 , 5 - ジブromo - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 6 1 1 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 4 4

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

20

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 5 5 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 4 5

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジメトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 1 3 . 4 (M + 1) ⁺

実施例 4 6

5 - フルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 8 5 . 3 (M + 1) ⁺

30

実施例 4 7

5 - ブromo - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 6 3 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 4 8

5 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 1 7 . 3 (M + 1) ⁺

【 0 1 6 5 】

実施例 4 9

40

2 , 5 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 2 1 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 5 0

5 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 0 1 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 5 1

4 - ブromo - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

50

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 617.2 (M + 1)⁺

実施例 5 2

4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 561.2 (M + 1)⁺

実施例 5 3

4 - ブロモ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 547.2 (M + 1)⁺

実施例 5 4

2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 505.3 (M + 1)⁺

【 0 1 6 6 】

実施例 5 5

2 , 3 , 4 - トリフルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507.3 (M + 1)⁺

実施例 5 6

2 , 4 - ジフルオロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 489.3 (M + 1)⁺

実施例 5 7

2 , 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 535.3 (M + 1)⁺

実施例 5 8

2 , 4 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.2 (M + 1)⁺

実施例 5 9

2 , 6 - ジクロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 589.3 (M + 1)⁺

実施例 6 0

4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 4 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 486.7 (M + 1)⁺

【 0 1 6 7 】

実施例 6 1

4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

メタノール (1 mL) 中の 4 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 1 6 g 、 3 2 . 9 μ m o l) の溶液に、エーテル中の 1 M 溶液 (0 . 0 4 5 mL) として HCl を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空濃縮して表題化合物を得た (0 . 0 1 7 g 、 3 2 . 5 μ m o l) 。

【 0 1 6 8 】

10

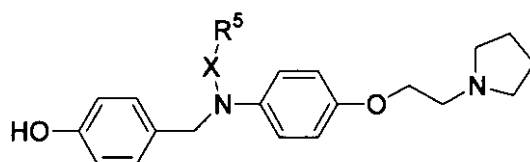
20

30

40

【表 1】

表 1



実施例	X	R ⁵	MS (M+1) ⁺ または ¹ H NMR
1	CO	シクロヘキシル	423.2
2	CO	シクロヘキシル	423.2
3	CO	ネオペンチル	411.2
4	CO	-CH ₂ CH ₂ Ph	445.2
5	CO	シクロプロピル	381.2
6	CO	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	411.3
7	CO	シクロペンチル	409.2
8	CO	4-シクロヘキシル	421.2
9	SO ₂	Ph	453.1
10	SO ₂	<i>p</i> -トリル	467.1
11	SO ₂	ベンジル	467.1
12	SO ₂	イソプロピル	419.1
13	SO ₂	-CH=CHPh	479.1
14	SO ₂	2-ナフチル	503.1
15	SO ₂	2-ナルタレン-1-イル-エチル	531.1
16	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	483.1
17	SO ₂	8-キノリニル	504.1
18	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	483.1
19	SO ₂	2-Cl-Ph	487.1
20	SO ₂	2-CF ₃ -Ph	521.1
21	SO ₂	2-CN-Ph	478.1
22	SO ₂	3-CF ₃ -Ph	521.1
23	SO ₂	<i>m</i> -トリル	467.1
24	SO ₂	3,5-ジクロロフェニル	521.0
25	SO ₂	2,5-ジメチルフェニル	481.1
26	SO ₂	2-Me-5-OMe-Ph	497.2
27	SO ₂	2,4,6-トリメチルフェニル	495.2
28	SO ₂	2,4,6-トリメチルフェニル	495.4
29	SO ₂	1-ナフチル	503.1
30	SO ₂	4-Cl-Ph	487.1
31	SO ₂	4-F-Ph	471.1
32	SO ₂	4-OCF ₃ -Ph	537.1
33	SO ₂	4- <i>i</i> プロピル-Ph	495.2

【表 2】

(表 1 続き)

34	SO ₂	4-tert-ブチル-Ph	509.1
35	SO ₂	4-CN-Ph	478.1
36	SO ₂	o-トリル	467.2
37	SO ₂	3-Cl-Ph	487.1
38	SO ₂	3-F-Ph	471.1
39	SO ₂	4-CF ₃ -Ph	521.1
40	SO ₂	4-OH-Ph	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.85-6.74 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.55 (s, 2H), 4.02 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.67 (bs, 4H), 1.81 (bs, 4H).
41	SO ₂	2-Cl-4-CF ₃ -Ph	555.3
42	SO ₂	2-OMe-5-Me-フェニル	497.4
43	SO ₂	2,5-ジブロモ-フェニル	611.2
44	SO ₂	2-Cl-5-CF ₃ -フェニル	555.3
45	SO ₂	2,5-ジメトキシフェニル	513.4
46	SO ₂	2-Me-5-F-フェニル	485.3
47	SO ₂	2-OMe-5-Br-フェニル	563.3
48	SO ₂	2-OMe-5-Cl-フェニル	517.3
49	SO ₂	2,5-ジクロロ-フェニル	521.3
50	SO ₂	2-Me-5-Cl-フェニル	501.3
51	SO ₂	2-OCF ₃ -4-Br-Ph	617.2
52	SO ₂	2-Et-4-Br-Ph	561.2
53	SO ₂	2-Me-4-Br-Ph	547.2
54	SO ₂	2-Cl-4-F-Ph	505.3
55	SO ₂	2,3,4-トリフルオロ フェニル	507.3
56	SO ₂	2,4-ジフルオロフェニル	489.3
57	SO ₂	2,4-ジクロロ-6-Me-Ph	535.3
58	SO ₂	2,4-ジクロロフェニル	521.2
59	SO ₂	2,6-ジクロロ-4-CF ₃ -Ph	589.3
60	SO ₂	4-Cl-Ph	486.7
61	SO ₂	4-Cl-Ph	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.88-6.82 (m, 4H), 6.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.61 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H).

10

20

30

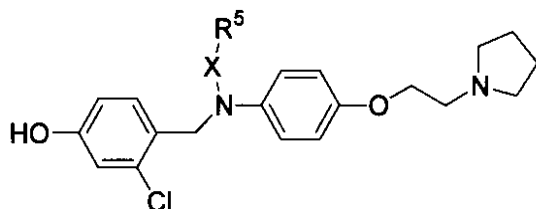
40

【 0 1 7 0 】

実施例 6 2 ~ 8 3

一般構造：

【化 1 1】



の化合物を、上述のスキーム 1 に記載される方法に従って製造し、以下の表 2 に示した。これらは次の実施例 6 2 ~ 8 3 において開示されるようにして製造した。

10

【0 1 7 1】

実施例 6 2

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [4 - (2 -
ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ブチルアミド トリフルオロ酢酸塩
 工程 A : N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル
] - 3 , 3 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル
] - ブチルアミド

塩化メチレン 2 mL 中の [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 2 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 1 0 0 mL 、 0 . 6 9 6 mmol) の溶液に、tert - ブチルアセチルクロリド (0 . 0 8 1 mL 、 0 . 5 8 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 2 mL で抽出した。合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得た。MS 529 . 2 (M + 1)⁺

20

【0 1 7 2】

工程 B : N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [4
- (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ブチルアミド トリフルオロ
酢酸塩

工程 A で製造した粗製 N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 3 , 3 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ブチルアミドを、エタノール : 1 N HCl の 3 : 1 (v / v) 混合物 2 mL 中に懸濁し、反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。反応を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水溶液を 2 部分量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を逆相 HPLC (9 8 : 2 水 : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ~ 9 8 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、表題化合物を得た。MS 445 . 2 (M + 1)⁺

30

【0 1 7 3】

実施例 6 3

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ
ル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 487 . 0 (M + 1)⁺

40

実施例 6 4

シクロヘキサンカルボン酸 (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピ
ロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

実施例 6 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 457 . 1 (M + 1)⁺

実施例 6 5

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロ
リジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 479 . 1 (M + 1)⁺

実施例 6 6

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ

50

ル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 451.1 (M + 1)⁺

【0174】

実施例 6 7

シクロヘキサンカルボン酸 (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド 塩酸塩

工程 A : シクロヘキサンカルボン酸 [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

塩化メチレン (30 mL) 中のシクロヘキサンカルボニルクロリド (990 mg、6.75 mmol) の溶液に、塩化メチレン (15 mL) 中の (2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (1.94 g、4.5 mmol) およびトリエチルアミン (1.3 mL、9.0 mmol) の混合物を滴下して加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機溶液を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、5% メタノール / 塩化メチレンを用いて Biotage^(R) クロマトグラフィーにより精製して、油状物質として工程 A の表題化合物 (2.12 g) を得た。MS 541.3 (M + 1)⁺

【0175】

工程 B : シクロヘキサンカルボン酸 (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド 塩酸塩

3 : 1 エタノール : 1 N HCl (40 mL) 中のシクロヘキサンカルボン酸 [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド (2.0 g) の溶液を、室温で 1.5 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機溶液を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、Biotage^(R) クロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 4% メタノール / 塩化メチレン) により精製した。得られた白色固体 (1.53 g) をメタノール (20 mL) 中に懸濁し、ジオキサン中の 4 M HCl を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮して、黄褐色固体として表題化合物 (1.60 g) を得た。MS 317.2 (MH⁺ - 140)

【0176】

実施例 6 8

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A : N - [クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド

塩化メチレン中の [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (100 mg、0.232 mmol) およびトリエチルアミン (0.100 mL、0.696 mmol) の溶液を、m - トルエンカルボニルクロリド (72 mg、0.46 mmol) に加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を塩化メチレン 2 mL で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得た。MS 549.1 (M + 1)⁺

【0177】

工程 B : N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド

工程 A で製造した粗製 N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) -

フェニル] - ベンズアミドを、エタノール：1 N HCl の 3：1 (v/v) 混合物、3 mL 中に懸濁し、室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機溶液を濃縮した。残留物を逆相 HPLC (98：2 水：0.1% トリフルオロ酢酸～98：2 アセトニトリル：水) で精製して、トリフルオロ酢酸塩として N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミドを得た。MS 465.3 (M + 1)⁺

【0178】

実施例 69

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロアセテート 10

実施例 68 に記載した方法と同様にして製造した。MS 517.2 (M + 1)⁺

実施例 70

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロアセテート

実施例 62 に記載した方法と同様にして製造した。MS 501.1 (M + 1)⁺

実施例 71

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロアセテート 20

実施例 62 に記載した方法と同様にして製造した。MS 513.2 (M + 1)⁺

【0179】

実施例 72

2, 4 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド
工程 A：2, 4 - ジクロロ - N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 0.4 mL 中の [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (0.060 g、0.15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL、0.45 mmol) および 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (0.074 g、0.3 mmol) を加えた、反応混合物を、室温で 6 日間攪拌した。PS - イソシアネート樹脂 (0.050 g) および PS トリスアミン樹脂 (0.050 g) を加えて、反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。樹脂を塩化メチレンを用いて濾過した。濾液を濃縮して、工程 A の表題化合物 (0.096 g) を得た。MS 639.3 (M + 1)⁺ 30

【0180】

工程 B：2, 4 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 40

無水エタノール 4 mL 中の粗製 2, 4 - ジクロロ - N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0.096 g、0.15 mmol) の溶液に、1.2 N HCl 1 mL を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 10 mL で希釈した。水溶液を塩化メチレン (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取 TLC (1.0 mm シリカゲル層、10% メタノール / 酢酸エチルで溶離) で精製して、表題化合物 0.029 g を得た。MS 557.3 (M + 1)⁺

【0181】

実施例 73

2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 589 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 7 4

4 - ブロモ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 651 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 7 5

4 - ブロモ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - エチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 595 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 7 6

4 - ブロモ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 581 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 7 7

2 - クロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - フルオロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 539 . 2 (M + 1) ⁺

【 0 1 8 2 】

実施例 7 8

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 541 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 7 9

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 523 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 8 0

2 , 4 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 569 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 8 1

2 , 6 - ジクロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 623 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 8 2

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。MS 516 . 6 (M + 1) ⁺

【 0 1 8 3 】

実施例 8 3

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 7 2 に記載した方法と同様にして製造した。HCl 塩を次の手順により製造した：

メタノール (1 m L) 中の N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メト

10

20

30

40

50

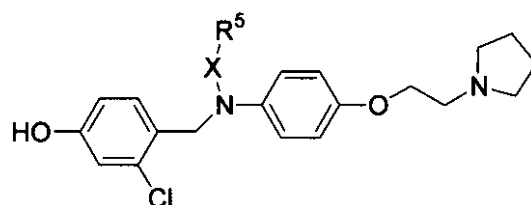
キシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 1 6 g、3 0 . 9 μmol) の溶液に、エーテル中の 1 . 0 M 溶液として HCl (0 . 0 4 mL、4 0 . 0 μmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮して表題の塩酸塩を得た。

^1H NMR (CD_3OD) (7.56 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.53 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, $J=8.4$ Hz), 4.72 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H) .

【 0 1 8 4 】

【表 3】

表 2



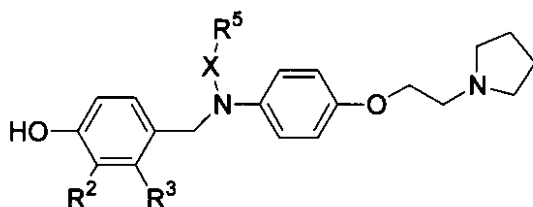
実施例	X	R ⁵	MS (M+1) ⁺ または ¹ H NMR
62	CO	ネオペンチル	445.2
63	SO ₂	Ph	487.0
64	CO	シクロヘキシル	457.1
65	CO	-CH ₂ CH ₂ Ph	479.1
66	CO	Ph	451.1
67	CO	シクロヘキシル	317.2
68	CO	<i>m</i> -トリル	465.3
69	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	517.2
70	SO ₂	<i>m</i> -トリル	501.1
71	SO ₂	-CH=CHPh	513.2
72	SO ₂	2,4-ジクロロフェニル	557.3
73	SO ₂	2-Cl-4-CF ₃ -Ph	589.2
74	SO ₂	2-OCF ₃ -4-Br-Ph	651.1
75	SO ₂	2-Et-4-Br-Ph	595.1
76	SO ₂	2-Me-4-Br-Ph	581.1
77	SO ₂	2-Cl-4-F-Ph	539.2
78	SO ₂	2,3,4-トリフルオロフェニル	541.2
79	SO ₂	2,4-ジフルオロフェニル	523.3
80	SO ₂	2,4-ジクロロ-6-Me-Ph	569.3
81	SO ₂	2,6-ジクロロ-4-CF ₃ -Ph	623.2
82	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	516.6
83	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.56 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 4.72 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H).

【 0 1 8 5 】

実施例 84 ~ 89

一般構造：

【化 1 2】



の化合物を、上述のスキーム 1 に記載される方法に従って製造し、以下の表 3 に示した。これらは次の実施例 8 4 ~ 8 9 において開示されるようにして製造した。

【0186】

10

実施例 8 4

シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A : シクロヘキサンカルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

塩化メチレン 2 mL 中の [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (0.100 g、0.23 mmol) およびトリエチルアミン (0.10 mL、0.70 mmol) の溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.078 mL、0.58 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 2 mL で洗浄した。合わせた有機層を真空濃縮して工程 A の表題化合物を得た。MS 537.2 (M + 1)⁺

20

【0187】

工程 B : シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A で製造した粗製シクロヘキサンカルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミドを、エタノール : 1 N HCl の 3 : 1 (v/v) 混合物 2 mL 中に懸濁し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水溶液を 2 部の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を、逆相 HPLC (98 : 2 水 : 0.1% トリフルオロ酢酸 ~ 98 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、トリフルオロ酢酸塩として、シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミドを得た。MS 453.2 (M + 1)⁺

30

【0188】

実施例 8 5

N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

40

塩化メチレン 0.4 mL 中の [3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミン (0.062 g、0.15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL、0.45 mmol) および 2 - メシチレンスルホニルクロリド (0.066 g、0.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。PS - イソシアネート樹脂 (0.050 g) および PS - トリスアミン樹脂 (0.050 g) を加えて、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。樹脂を塩化メチレンを用いて濾過した。濾液を濃縮して工程 A の表題化合物 (0.089 g) を得た。MS 593.3 (M + 1)⁺

50

【 0 1 8 9 】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

エタノール 4 m L 中の、工程 A で製造された粗製 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 8 9 g 、 0 . 1 5 m m o l) の溶液に、1 . 2 N H C l 、 0 . 8 m L を加えた。反応混合物を、室温で 2 日間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 1 0 m L で希釈した。水溶液を塩化メチレン (2 × 1 0 m L) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を、分取 T L C (1 . 0 m m シリカゲル層、1 0 % メタノール / 酢酸エチルで溶離) で精製して、表題化合物 0 . 0 4 0 g を得た。
M S 5 0 9 . 1 (M + 1) ⁺

10

【 0 1 9 0 】

実施例 8 6

2 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 8 5 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 0 1 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 8 7

3 - クロロ - N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

20

実施例 8 5 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 0 1 . 4 (M + 1) ⁺

実施例 8 8

N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 8 5 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 6 7 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 8 9

N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンジル) - 4 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

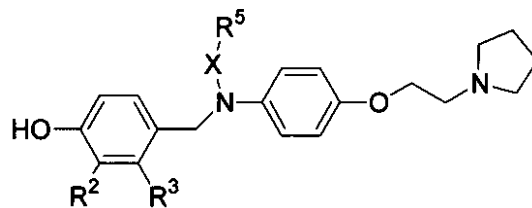
実施例 8 5 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 1 . 2 (M + 1) ⁺

30

【 0 1 9 1 】

【表 4】

表 3



実施例	R ²	R ³	X	R ⁵	MS (M+1) ⁺
84	H	OMe	CO	シクロヘキシル	453.2
85	Me	H	SO ₂	2,4,6-トリメチル フェニル	509.1
86	Me	H	SO ₂	2-Cl-Ph	501.2
87	Me	H	SO ₂	3-Cl-Ph	501.4
88	Me	H	SO ₂	Ph	467.1
89	Me	H	SO ₂	p-トリル	481.2

10

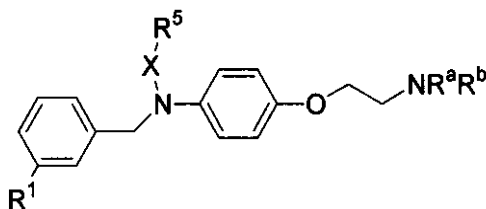
20

【0192】

実施例 90 ~ 147

一般構造：

【化 13】



30

の化合物を、上述のスキーム 1 に記載される方法に従って製造し、以下の表 4 に示した。これらは次の実施例 90 ~ 147 において開示されるようにして製造した。

【0193】

実施例 90

シクロヘキサンカルボン酸 (3-ヒドロキシ-ベンジル) - [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] - アミド

工程 A：シクロヘキサンカルボン酸 [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] - [3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル] - アミド

塩化メチレン中の [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] - [3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル] - アミン (119 mg、0.3 mmol) およびトリエチルアミン (0.125 mL、0.90 mmol) の溶液を、シクロヘキサンカルボニルクロリド (88 mg、0.6 mmol) を満たしたバイアルに加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を溶液が塩基性になるまで加え、層を分離させた。水層を塩化メチレンで洗浄した。有機層を合わせて、窒素流下で濃縮して工程 A の表題化合物を得た。

40

【0194】

工程 B：シクロヘキサンカルボン酸 (3-ヒドロキシ-ベンジル) - [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル] - アミド

シクロヘキサンカルボン酸 [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]

50

ル] - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミドを、エタノール：1 N HCl の 3 : 1 溶液中で、室温で 24 時間撹拌することにより脱保護した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を塩基性になるまで加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層をシリカゲルプラグ上に注ぎ、生成物を溶媒の勾配 (塩化メチレン ~ 10 % メタノール / 塩化メチレン) を用いて溶離させて表題化合物を得た。MS 423 . 2 (M + 1)⁺

【0195】

実施例 9 1

2, 4, 6 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド

10

工程 A : 2, 4, 6 - トリクロロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンズアミド

塩化メチレン 0.5 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0.050 g、0.13 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.035 mL、0.25 mmol)、2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (0.061 g、0.25 mmol)、および触媒の N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して工程 A の表題化合物を得、これを更に精製することなく工程 B に用いた。MS 605 . 4 (M + 1)⁺

20

【0196】

工程 B : 2, 4, 6 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド

メタノール 0.5 mL 中の、工程 A で製造された粗製 2, 4, 6 - トリクロロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンズアミド (0.076 g、0.13 mmol) の溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中の 4.0 M 溶液、0.78 mL、3.12 mmol) およびトリエチルシラン (0.20 mL、1.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物を分取 TLC (1.0 mm シリカゲル層、10 % メタノール / 塩化メチレンで溶離) で精製して、2, 4, 6 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド 0.022 g を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) (7.13 (s, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 6.79-6.67 (m, 3H), 6.58 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 4.94 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.15 (bs, 2H), 2.99 (bs, 4H), 1.94 (bs, 4H).

【0197】

実施例 9 2

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンズアミド

40

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。

¹H NMR (CDCl₃) (7.30-7.23 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.77-6.68 (m, 4H), 6.53 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.97 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.68 (bs, 4H), 1.83 (bs, 4H)

【0198】

実施例 9 3

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

工程 A において、室温で一晩撹拌した後に、PPM (1 - プロパンホスホン酸環式無水物、酢酸エチル中の 50 % 溶液 0.05 mL、83.5 μmol) および追加の DMA P

50

を加え、攪拌を更に 12 時間続けた以外は、実施例 91 に記載した方法と同様にして製造した。

^1H NMR (CDCl_3) (7.39 (bs, 4H), 7.06 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 4H), 6.54 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz), 4.99 (s, 2H), 3.99 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.92 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.69 (bs, 4H), 1.84 (bs, 4H)

【 0 1 9 9 】

実施例 94

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 90 に記載した方法と同様にして製造した。MS 453 . 1 (M + 1)⁺

10

実施例 95

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 90 に記載した方法と同様にして製造した。MS 483 . 1 (M + 1)⁺

実施例 96

2 - フェニル - エタンスルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

実施例 90 に記載した方法と同様にして製造した。MS 479 . 1 (M + 1)⁺

【 0 2 0 0 】

実施例 97

20

2 - シアノ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A : 2 - シアノ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 2 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0 . 091 g、0 . 23 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 097 mL、0 . 69 mmol) の溶液に、2 - シアノベンゼンスルホニルクロリド (0 . 093 g、0 . 46 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 2 mL で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得た。

30

【 0 2 0 1 】

工程 B : 2 - シアノ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 A で製造した粗製 2 - シアノ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミドを、エタノール : 1 N HCl の 3 : 1 (v / v) 混合物 3 mL 中に懸濁し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水溶液を 2 部分量の塩化メチレンで洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を逆相 HPLC (98 : 2 水 : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ~ 98 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、表題化合物を得た。MS 478 . 2 (M + 1)⁺

40

【 0 2 0 2 】

実施例 98

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467 . 2 (M + 1)⁺

実施例 99

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢

50

酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 537.1 (M + 1)⁺

実施例 100

2 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 -
イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 471.1 (M + 1)⁺

実施例 101

3 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 -
イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 471.1 (M + 1)⁺

実施例 102

3 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ
ル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 487.1 (M + 1)⁺

実施例 103

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ
ル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467.2 (M + 1)⁺

【 0203 】

実施例 104

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ
) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸
塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M + 1)⁺

実施例 105

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ
) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸
塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M + 1)⁺

実施例 106

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ
) - フェニル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド . トリフルオロ
酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 537.1 (M + 1)⁺

実施例 107

4 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 -
イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 471.1 (M + 1)⁺

実施例 108

4 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イ
ル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 487.1 (M + 1)⁺

実施例 109

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリ
ジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸
塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 495.2 (M + 1)⁺

【 0204 】

実施例 109A

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

工程 A : 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (80 mL) 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [3 - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ] - ベンジル] - アミン (6 . 5 g 、 16 . 4 mmol) およびトリエチルアミン (6 . 9 mL 、 49 . 2 mmol) の溶液に、メシチレン スルホニルクロリド (7 . 17 g 、 32 . 8 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (80 mL) で洗浄した。水層を更にジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % メタノール / ジクロロメタン ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、工程 A の表題化合物 (7 . 84 g 、 13 . 5 mmol 、収率 84 %) を得た。

10

【 0205 】

工程 B : N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

1 N 塩酸 (60 mL) およびエタノール (39 mL) 中の 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (7 . 80 g 、 13 . 5 mmol) の溶液を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 7 に中性化し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、表題の遊離塩基 (5 . 2 g 、 10 . 5 mmol 、収率 78 %) を得た。

20

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (2 . 38 g 、 4 . 81 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル中の 1 M 溶液として塩酸 (5 . 53 mL 、 5 . 53 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間撹拌し、この際に真空中で濃縮して表題の塩酸塩を得た。

30

【 0206 】

実施例 110

3 , 5 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521 . 0 (M + 1)⁺

実施例 111

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 5 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 481 . 2 (M + 1)⁺

40

実施例 112

ナフタレン - 1 - スルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 503 . 1 (M + 1)⁺

実施例 113

ナフタレン - 2 - スルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 97 に記載した方法と同様にして製造した。MS 503 . 1 (M + 1)⁺

実施例 114

2 , 4 , 5 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

50

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 556 . 8 (M + 1)⁺

実施例 1 1 5

2, 4 - ジフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 489 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 1 6

2, 4 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 5 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 537 . 3 (M + 1)⁺

【0207】

実施例 1 1 7

4 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 5 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 515 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 1 8

2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 505 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 1 9

2, 4, 6 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 557 . 4 (M + 1)⁺

実施例 1 2 0

2 - クロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 555 . 2 (M + 1)⁺

実施例 1 2 1

2, 4 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521 . 2 (M + 1)⁺

実施例 1 2 2

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 579 . 5 (M + 1)⁺

実施例 1 2 3

2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 543 . 3 (M + 1)⁺

【0208】

実施例 1 2 4

4 - プロモ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

工程 A: 4 - プロモ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 0 . 4 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0 . 060 g、0 . 15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 06 mL、0 . 45 mmol) および 4 - プロモ - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド (0 . 103 g、0 . 3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。PS - イ

10

20

30

40

50

ソシアネート樹脂 (0.050 g) および PS - トリスアミン樹脂 (0.050 g) を加えて、反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。樹脂を塩化メチレンを用いて濾過した。濾液を濃縮して工程 A の表題化合物 (0.106 g) を得た。MS 700.8 (M + 1)⁺ 【0209】

工程 B : 4 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド

エタノール 4 mL 中の 4 - ブロモ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (0.106 g、0.15 mmol) の溶液に、1.2 N HCl、0.8 mL を加えた。反応混合物を室温で 6 日間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 10 mL で希釈した。水溶液を塩化メチレン (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (1.0 mm シリカゲル層、10% メタノール / 酢酸エチルで溶離) で精製して、4 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド、0.030 g (29%) を得た。MS 617.3 (M + 1)⁺ 【0210】

実施例 125

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 523.5 (M + 1)⁺

実施例 126

4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 569.1 (M + 1)⁺

実施例 127

2, 3, 4 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507.3 (M + 1)⁺

実施例 128

4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 561.3 (M + 1)⁺

実施例 129

2, 4 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 6 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 535.2 (M + 1)⁺

【0211】

実施例 130

4 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 547.2 (M + 1)⁺

実施例 131

2, 6 - ジクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 124 に記載した方法と同様にして製造した。MS 589.2 (M + 1)⁺

実施例 132

5 - クロロ - チオフェン - 2 - スルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

10

20

30

40

50

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 493 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 3 3

3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - スルホン酸 (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 472 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 3 4

2 - クロロ - 4 - シアノ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 512 . 3 (M + 1)⁺

【 0 2 1 2 】

実施例 1 3 5

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 - ジメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 481 . 4 (M + 1)⁺

実施例 1 3 6

2 , 3 , 4 - トリクロロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 557 . 4 (M + 1)⁺

実施例 1 3 7

2 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507 . 5 (M + 1)⁺

実施例 1 3 8

4 - プロモ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 533 . 2 (M + 1)⁺

実施例 1 3 9

N - (4 - ({ (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - スルファモイル } - フェニル) - アセタミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 510 . 4 (M + 1)⁺

【 0 2 1 3 】

実施例 1 4 0

4 - tert - ブチル - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 509 . 4 (M + 1)⁺

実施例 1 4 1

4 - シアノ - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 478 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 4 2

4 - エチル - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 481 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 4 3

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - プロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 495 . 4 (M + 1)⁺

実施例 1 4 4

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - イソプロピル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 495.4 (M + 1)⁺

実施例 1 4 5

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 2 4 に記載した方法と同様にして製造した。MS 467.3 (M + 1)⁺

【 0 2 1 4 】

実施例 1 4 6

シクロヘキサンカルボン酸 (3 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

工程 A : シクロヘキサンカルボン酸 [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

塩化メチレン 100 mL 中の 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (2.15 g、10.42 mmol) およびトリエチルアミン (3.27 mL、23.4 mmol) の溶液に、0 で、シクロヘキサンカルボニルクロリド (1.46 mL、10.94 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を塩化メチレン 50 mL で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮して、工程 A の表題化合物を得た。MS 317.2 (M + 1)⁺

【 0 2 1 5 】

工程 B : シクロヘキサンカルボン酸 (3 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アミド

N, N - ジメチルホルムアミド 5 mL 中のシクロヘキサンカルボン酸 (4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) フェニル) - アミド (0.250 g、0.79 mmol) の溶液に、0 で、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散液 0.041 g、1.03 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、3 - フルオロベンジルブロミド (0.117 mL、0.95 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、水を加えた。水溶液を酢酸エチル (2 ×) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 5 % メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物を得た。MS 425.2 (M + 1)⁺

【 0 2 1 6 】

実施例 1 4 7

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジリデン] - アミン

塩化メチレン 200 mL 中の 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (11.3 g、54.8 mmol) の溶液に、4 - ベンジルオキシアニリン (10.9 g、54.8 mmol) および硫酸マグネシウム (70 g、582 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。硫酸マグネシウムを、塩化メチレン (2 × 100 mL) を用いて濾去した。濾液を濃縮して、工程 A の表題化合物 21.0 g を得た。

【 0 2 1 7 】

工程 B : (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

メタノール 350 mL および塩化メチレン 150 mL 中の (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジリデン] - アミン (21.0 g、54.2 mmol) の溶液に、0 で、水素化ホウ素ナトリウム (3.3 g、86.7 mmol) を、20 分かけて数回に分けて加えた。反応混合物を 0 で 1 時間、および室温で 3 日間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) を加え、水

10

20

30

40

50

溶液を塩化メチレン (3 × 500 mL) で洗浄した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 500 mL で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮して、工程 B の表題化合物 20.6 を得た。

【0218】

工程 C : N - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 25 mL 中の (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (12.7 g、32.6 mmol) の溶液に、0 で、トリエチルアミン (14.0 mL、97.8 mmol)、DMAP (0.400 g、3.27 mmol) および 2 - メシチレンスルホニルクロリド (14.3 g、65.2 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで容積 800 mL に希釈し、水 (3 × 200 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 200 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 25% 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 C の表題化合物 8.82 g を得た。

10

【0219】

工程 D : N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

メタノール 300 mL 中の N - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (7.39 g、12.9 mmol) の溶液に、パラジウム・ブラック (0.800 g) およびギ酸アンモニウム (8.15 g、129 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間還流加熱し、冷却した。反応混合物を、珪藻土を通して、メタノール (2 × 50 mL) を用いて濾過した。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 600 mL および水 250 mL の間に分配した。層を分離して、有機層を水 (2 × 300 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 300 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 D の表題化合物 5.00 g を得た。MS 482.2 (M + 1)⁺

20

【0220】

工程 E : N - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - フェニル] - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

水 1 mL 中の N - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (0.238 g、0.49 mmol) および 1, 2 - ジブプロモエタン (0.43 mL、4.94 mmol) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.020 g、0.49 mmol、水 0.1 mL 中に溶解) を加えた。反応混合物を 3 時間還流加熱し、室温に冷却した。反応混合物を水 10 mL で希釈し、水溶液を酢酸エチル (3 × 15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 E の表題化合物 0.075 g を得た。

30

40

【0221】

工程 F : N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - 14 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン 2 mL 中 N - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - フェニル] - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (0.070 g、0.12 mmol) の溶液に、ピペリジン (0.12 mL、1.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで容積 30 mL に希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 15 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 15 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (

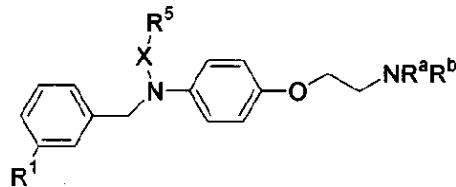
50

硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー(5%メタノール/塩化メチレン)により、油状物質0.010gを得た。この油状物質を更に、分取TLC(0.5mmシリカゲル層、10%メタノール/塩化メチレンで溶離)により精製して、表題化合物0.003gを得た。MS 509.2(M+1)⁺

【0222】

【表5】

表4



実施例	X	R ¹	NR ^a R ^b	R ⁵	MS (M+1) ⁺ または ¹ H NMR
90	CO	OH	ピロリジン	シクロヘキシル	423.2
91	CO	OH	ピロリジン	2,4,6-トリクロロフェニル	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.13 (s, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 6.79-6.67 (m, 3H), 6.58 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 4.94 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.15 (bs, 2H), 2.99 (bs, 4H), 1.94 (bs, 4H)
92	CO	OH	ピロリジン	Ph	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.77-6.68 (m, 4H), 6.53 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.97 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.68 (bs, 4H), 1.83 (bs, 4H)
93	CO	OH	ピロリジン	4-CF ₃ -Ph	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.39 (bs, 4H), 7.06 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 4H), 6.54 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 4.99 (s, 2H), 3.99 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.69 (bs, 4H), 1.84 (bs, 4H)
94	SO ₂	OH	ピロリジン	Ph	453.1
95	SO ₂	OH	ピロリジン	p-アニソイル	483.1
96	SO ₂	OH	ピロリジン	-CH=CHPh	479.1
97	SO ₂	OH	ピロリジン	2-CN-Ph	478.2
98	SO ₂	OH	ピロリジン	o-トリル	467.2
99	SO ₂	OH	ピロリジン	2-OCF ₃ -Ph	537.1
100	SO ₂	OH	ピロリジン	2-F-Ph	471.1
101	SO ₂	OH	ピロリジン	3-F-Ph	471.1
102	SO ₂	OH	ピロリジン	3-Cl-Ph	487.1
103	SO ₂	OH	ピロリジン	m-トリル	467.2
104	SO ₂	OH	ピロリジン	3-CF ₃ -Ph	521.1
105	SO ₂	OH	ピロリジン	4-CF ₃ -Ph	521.1
106	SO ₂	OH	ピロリジン	4-OCF ₃ -Ph	537.1
107	SO ₂	OH	ピロリジン	4-F-Ph	471.1
108	SO ₂	OH	ピロリジン	4-Cl-Ph	487.1

【0223】

【表 6】

(表 4 続き)

109	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4,6-トリメチル フェニル	495.2
110	SO ₂	OH	ピロリジン	3,5-ジクロロフェニル	521.0
111	SO ₂	OH	ピロリジン	2,5-ジメチルフェニル	481.2
112	SO ₂	OH	ピロリジン	1-ナフチル	503.1
113	SO ₂	OH	ピロリジン	2-ナフチル	503.1
114	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4,5-トリクロロ フェニル	556.8
115	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4-ジフルオロフェニル	489.3
116	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4-ジクロロ-5-Me-Ph	537.3
117	SO ₂	OH	ピロリジン	2,5-ジメチル-4-Cl-Ph	515.3
118	SO ₂	OH	ピロリジン	2-Cl-4-F-Ph	505.3
119	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4,6-トリクロロ フェニル	557.4
120	SO ₂	OH	ピロリジン	2-Cl-4-CF ₃ -Ph	555.2
121	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4-ジクロロフェニル	521.2
122	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4,6-トリイソプロピル フェニル	579.5
123	SO ₂	OH	ピロリジン	2,3,4,5,6-ペンタフル オロフェニル	543.3
124	SO ₂	OH	ピロリジン	2-OCF ₃ -4-Br-Ph	617.3
125	SO ₂	OH	ピロリジン	2,3,4,5,6-ペンタメチル フェニル	523.5
126	SO ₂	OH	ピロリジン	2,5-ジフルオロ-4-Br-Ph	569.1
127	SO ₂	OH	ピロリジン	2,3,4-トリフルオロ フェニル	507.3
128	SO ₂	OH	ピロリジン	2-Et-4-Br	561.3
129	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4-ジクロロ-6-Me-Ph	535.2
130	SO ₂	OH	ピロリジン	2-Me-4-Br-Ph	547.2
131	SO ₂	OH	ピロリジン	2,6-ジクロロ-4-CF ₃ -Ph	589.2
132	SO ₂	OH	ピロリジン		493.3
133	SO ₂	OH	ピロリジン		472.3
134	SO ₂	OH	ピロリジン	2-Cl-4-CN-Ph	512.3
135	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4-ジメチルフェニル	481.4
136	SO ₂	OH	ピロリジン	2,3,4-トリクロロ フェニル	557.4
137	SO ₂	OH	ピロリジン	2,4,5-トリフルオロ フェニル	507.5
138	SO ₂	OH	ピロリジン	4-Br-Ph	533.2
139	SO ₂	OH	ピロリジン	4-NHAc-Ph	510.4

10

20

30

40

【表 7】

(表 4 続き)

140	SO ₂	OH	ピロリジン	4- <i>t</i> -ブチル-Ph	509.4
141	SO ₂	OH	ピロリジン	4-CN-Ph	478.3
142	SO ₂	OH	ピロリジン	4-Et-Ph	481.3
143	SO ₂	OH	ピロリジン	4- <i>n</i> -プロピル-Ph	495.4
144	SO ₂	OH	ピロリジン	4- <i>t</i> -プロピル-Ph	495.4
145	SO ₂	OH	ピロリジン	<i>p</i> -トリル	467.3
146	CO	F	ピロリジン	シクロヘキシル	425.2
147	SO ₂	OH	ピペリジン	2,4,6-トリメチル フェニル	509.2

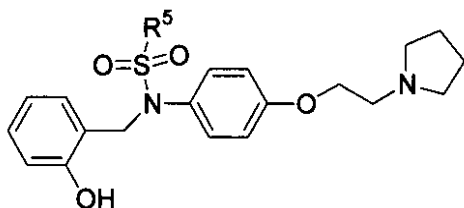
10

【0225】

実施例 148 および 149

一般構造：

【化 14】



20

の化合物を、上述のスキーム 1 に記載される方法に従って製造し、以下の表 5 に示した。これらは次の実施例 148 および 149 において開示されるようにして製造した。

【0226】

実施例 148

N - (2 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

30

塩化メチレン 0.4 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0.060 g、0.19 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL、0.43 mmol) および 2 - メシチレンスルホニルクロリド (0.066 g、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。PS - イソシアネート樹脂 (0.050 g)、PS - トリスアミン樹脂 (0.050 g)、および塩化メチレン 1.5 mL を加えて、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。樹脂を塩化メチレンを用いて濾過した。濾液を濃縮した。残留物を分取 TLC (1.0 mm シリカゲル層、10% メタノール / 塩化メチレンで溶離) で精製して、工程 A の表題化合物 (0.039 g) を得た。MS 579.3 (M + 1)⁺

40

【0227】

工程 B : N - (2 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

無水エタノール 4 mL 中の 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (0.039 g、0.07 mmol) の溶液に、1.2 N HCl、1 mL を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注いだ。水溶液を 2 部の酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を

50

乾燥し（硫酸ナトリウム）、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取TLC（1.0 mm シリカゲル層、10% メタノール/塩化メチレンで溶離）で精製して、表題化合物0.004 gを得た。MS 494.8 (M+1)⁺

【0228】

実施例 149

2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-ベンジル)-N-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド

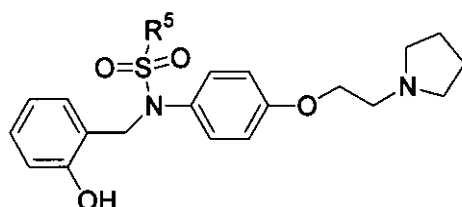
実施例に記載した方法と同様にして製造した。148. MS 488.4 (M+1)⁺

【0229】

【表 8】

10

表 5



実施例	R ⁵	MS (M+1) ⁺
148	2,4,6-トリメチルフェニル	494.8
149	2-Cl-Ph	488.4

20

【0230】

製造例 9 および 10

上述のスキーム 2 に記載し、以下の表 6 に示す最終化合物の製造に有用な中間体を、製造例 9 および 10 に開示するようにして製造した。

【0231】

製造例 9

30

[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-{1-(1-[4-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ]-フェニル)-ペンチル}-アミン

工程 A: [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジリデン]-アミン

塩化メチレン 110 mL 中の 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン (6.92 g、33.5 mmol) および 4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド (7.25 g、35.2 mmol) の溶液に、硫酸マグネシウム (14.2 g、117.3 mmol) を加えた。反応混合物を、窒素下で、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、工程 A の粗製表題化合物 13.3 g を得、これを、更に精製することなく用いた。MS 395.2 (M+1)⁺

40

【0232】

工程 B: [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-{1-4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-フェニル}-エチル}-アミン

テトラヒドロフラン 12 mL 中の [4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジリデン]-アミン (1.01 g、2.56 mmol) の溶液に、0 で、n-BuLi (ヘキサン中の 2.5 M 溶液、2.15 mL、5.37 mmol) を滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー（1% メタノール/塩化メチレン ~ 10% メタノール/塩化メチレン）により、表

50

題化合物 0.937 g (81%) を得た。MS 453.2 (M + 1)⁺

【0233】

製造例 10

[4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - {1 - [4 - テトラヒドロ -
ピラン - 2 - イルオキシ] - フェニル} - エチル} - アミン

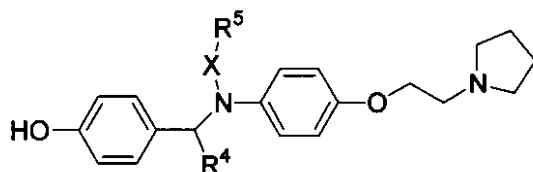
テトラヒドロフラン 5.5 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジリデン] - アミン (0.275 g、0.70 mmol) (上述の製造例 10 の工程 A で製造された) の溶液に、0 で、メチルリチウム (エーテル中の 1.6 M 溶液、0.94 mL、1.50 mmol) を滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晚攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮して、粗製表題化合物 0.306 g を得、これを、更に精製することなく用いた。MS 411.3 (M + 1)⁺

【0234】

実施例 150 ~ 152

一般構造

【化 15】



の化合物を、上述のスキーム 2 に記載した方法に従って製造し、以下の表 6 に示す。これは次の実施例 150 ~ 152 において開示されるようにして製造した。

【0235】

実施例 150

N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A: 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - エチル} - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 0.4 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - エチル} - アミン (0.050 g、0.12 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.05 mL、0.36 mmol) および 2 - メシチレンスルホンクロリド (0.066 g、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 日間攪拌した。PS - イソシアネート樹脂 (0.050 g) および PS - トリスアミン樹脂 (0.050 g) を加えて、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。樹脂を塩化メチレンを用いて濾過した。濾液を濃縮して工程 A の粗製表題化合物 0.071 g を得、これを、更に精製することなく用いた。MS 593.2 (M + 1)⁺

【0236】

工程 B: N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

無水エタノール 4 mL 中の粗製 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - エチル} - ベンゼンスルホンアミド (0.071 g、0.12 mmol) の溶液に、1.2 N HCl 0.8 mL を加えた。反応混合物を、室温で一

晩攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 10 mL で希釈し、水溶液を塩化メチレン (3 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物を、分取 T L C (1.0 mm シリカゲル層、15% メタノール / 塩化メチレンで溶離) で精製して、N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド、0.010 g を得た。MS 509.0 (M + 1)⁺

【0237】

実施例 151

N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンチル] - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

10

工程 A : 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - [1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ベンチル] - プロピオンアミド

塩化メチレン 2 mL 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ベンチル} - アミン (0.100 g、0.22 mmol) およびトリエチルアミン (0.092 mL、0.66 mmol) の溶液に、ヒドロシンナモイルクロリド (0.082 mL、0.55 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を追加の塩化メチレン 2 mL で抽出した。合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得た。MS 585.1 (M + 1)⁺

20

【0238】

工程 B : N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンチル] - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

粗製 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ベンチル} - プロピオンアミドをエタノール : 1 N HCl の 3 : 1 (v/v) 混合物 2 mL 中に懸濁し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、2 部分量の塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を逆相 HPLC (98 : 2 H₂O : 0.1% トリフルオロ酢酸 ~ 98 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンチル] - 3 - フェニル - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩を得た。MS 501.2 (M + 1)⁺

30

【0239】

実施例 152

2 - クロロ - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A :

塩化メチレン (0.4 mL) 中の [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - {1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - エチル} - アミン (0.062 g、0.15 mmol) の溶液に、2 - クロロベンゼンスルホンクロリド (0.063 g、0.30 mmol) およびトリエチルアミン (62 μL、0.45 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。ポリマー - 支持イソシアネート樹脂 (Argonaut Technologies、0.050 g、0.06 mmol) およびポリマー - 支持トリスアミン (Argonaut Technologies、0.050 g、0.17 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を、室温で更に 2 時間攪拌し、次いで濾過した。工程 A の粗製表題化合物を直接工程 B に用いた。

40

【0240】

工程 B : 2 - クロロ - N - [1 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - N - [4 -

50

(2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

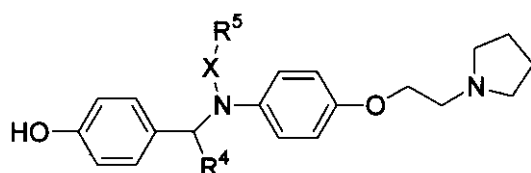
無水エタノール (4 . 0 m L) 中の 2 - クロロ - N - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - N - { 1 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - エチル } - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 8 8 g 、 0 . 1 5 0 m m o l) の溶液に、H C l (1 . 2 N 、 0 . 8 m L) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (約 1 0 m L) でクエンチし、塩化メチレン (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、濃縮した。残留物を分取 T L C (S i O ₂ 、 1 0 % メタノール / 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (0 . 0 0 7 g 、 1 4 . 6 μ m o l) を得た。M S 5 0 1 . 4 (M + 1) ⁺

10

【 0 2 4 1 】

【 表 9 】

表 6



20

実施例	X	R ⁴	R ⁵	MS (M+1) ⁺
150	SO ₂	Me	2,4,6-トリメチルフェニル	509.0
151	CO	n-ブチル	2-フェニル-エチル	501.2
152	SO ₂	Me	2-Cl-Ph	501.4

【 0 2 4 2 】

製造例 1 1 ~ 1 3

上述のスキーム 3 に記載し、以下の表 7 に示す最終化合物の製造に有用な中間体を、製造例 1 1 ~ 1 3 に開示するようにして製造した。

30

【 0 2 4 3 】

製造例 1 1

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホネート

工程 A : (4 - ヨード - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

塩化メチレン 2 0 0 m L 中の 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (9 . 0 7 g 、 4 3 . 9 6 m m o l) および 4 - ヨードアニリン (8 . 8 7 g 、 4 0 . 4 9 m m o l) の溶液に、硫酸マグネシウム (2 6 . 7 g 、 2 2 1 . 8 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を珪藻土を通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、エタノール 1 5 0 m L およびメタノール 7 5 m L 中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (6 g 、 1 5 8 . 6 0 m m o l) を 2 時間かけて数回に分けて加えた。反応混合物を、室温で更に 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、水溶液を塩化メチレンで 3 回洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (1 0 % ヘキサン / 酢酸エチル) 、続けて塩化メチレン / メタノールからの結晶化により、工程 A の表題化合物を得た。

40

【 0 2 4 4 】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - ヨード - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

50

塩化メチレン 10 mL 中の (4 - ヨード - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (3 . 43 g、8 . 38 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2 . 0 mL、14 . 35 mmol) およびベンゼンスルホンクロリド (1 . 2 mL、9 . 40 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、1 N HCl で酸性化し、水溶液を塩化メチレンで 3 回洗浄した。合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物をメタノール中に溶解して、この溶液を触媒量の 1 N HCl で処理した。反応混合物を室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、水溶液を塩化メチレンで 2 回洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 20 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 B の表題化合物 3 . 21 g (82 %) を得た。

10

【 0245 】

工程 C : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

ジメチルホルムアミド 16 mL 中の N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - ヨード - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (3 . 20 g、6 . 88 mmol) の溶液に、アリアルアルコール (1 . 20 mL、17 . 60 mmol)、Pd (OAc)₂ (0 . 094 g、0 . 42 mmol)、重炭酸ナトリウム (1 . 42 g、16 . 9 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムクロリド (1 . 95 g、7 . 02 mmol) を加えた。反応混合物を 50 で 19 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルを加え、混合物を珪藻土を通して濾過した。水層を酢酸エチルで 2 回洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (25 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 2 . 12 g (78 %) を得た。

20

【 0246 】

製造例 12

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホネート

30

工程 A : [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (4 - ヨード - フェニル) - アミン

塩化メチレン 100 mL 中の 4 - ヨードアニリン (4 . 618 g、21 . 1 mmol) および 2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (5 . 33 g、22 . 1 mmol) の溶液に、硫酸マグネシウム (25 . 38 g、211 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。硫酸マグネシウムを濾過し、濾液に更に硫酸マグネシウム (26 g) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間撹拌した。硫酸マグネシウムを濾過し、濾液に更に硫酸マグネシウム (40 g) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をトルエン 50 mL 中に溶解し、3 時間加熱還流し、次いで室温で一晩撹拌した。トルエンを真空中で除去し、残留物をメタノール / エタノール / 塩化メチレンから結晶化した。結晶生成物 (9 . 07 g) を、塩化メチレン 150 mL およびメタノール 30 mL 中に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (3 . 90 g、103 mmol) を数回に分けて加えて処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、この時に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 塩化メチレン : ヘキサン) により、工程 A の表題化合物 5 . 97 g (64 %) を得た。

40

【 0247 】

工程 B : N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

50

塩化メチレン 4 mL 中の [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (4 - ヨードフェニル) - アミン (3 . 0 0 g 、 6 . 7 6 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (2 . 8 4 mL 、 2 0 . 3 m m o l) および 2 - メシチレンスルホニルクロリド (2 . 9 6 g 、 1 3 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。更にトリエチルアミン (1 mL 、 7 . 1 5 m m o l) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。DMA P を加え、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。更に塩化メチレン (2 mL) 、トリエチルアミン (1 mL 、 7 . 1 5 m m o l) および 2 - メシチレンスルホニルクロリド (1 . 0 0 g 、 4 . 5 7 m m o l) を加えた。反応混合物を、3 0 で一晩攪拌した。更にトリエチルアミン (2 . 8 4 mL 、 2 0 . 3 m m o l) および DMA P を加えて、反応混合物を 3 0 で一晩攪拌した。更に 2 - メシチレンスルホニルクロリド (0 . 5 4 g 、 2 . 4 7 m m o l) を加え、反応混合物を 3 0 で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィーにより、工程 B の表題化合物 2 . 3 0 g (5 4 %) を得た。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 8 】

工程 C : N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン 1 mL およびメタノール 2 mL 中の N - [2 - クロロ - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド (1 . 13 g 、 1 . 8 0 m m o l) の溶液に、H C l (1 , 4 - ジオキサン中の 4 . 0 M 溶液、4 . 5 mL 、 1 8 . 0 5 m m o l) およびトリエチルシラン (2 . 8 8 mL 、 1 8 . 0 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。更に H C l (1 , 4 - ジオキサン中の 4 . 0 M 溶液、1 mL 、 4 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン) により、工程 C の表題化合物 0 . 7 0 g (7 2 %) を得た。

【 0 2 4 9 】

工程 D : N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

ジメチルホルムアミド 6 mL 中の N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド (0 . 6 5 2 g 、 1 . 2 0 m m o l) の溶液に、アリルアルコール (0 . 2 0 4 mL 、 3 . 0 1 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ 、重炭酸ナトリウム (0 . 2 5 3 g 、 3 . 0 1 m m o l) およびテトラブチルアンモニウムクロリド (0 . 3 3 3 g 、 1 . 2 0 m m o l) を加えた。反応混合物を、5 0 で 6 時間、および室温で一晩攪拌した。更にアリルアルコール (0 . 1 0 0 mL 、 1 . 4 7 m m o l) を加え、反応混合物を 5 0 で更に 4 時間攪拌した。反応混合物を冷まし、水および酢酸エチルを加え、混合物を珪藻土を通して濾過した。濾液水で数回洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) により、表題化合物 0 . 5 2 g (9 2 %) を得た。

【 0 2 5 0 】

製造例 1 3

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] ベンゼンスルホネート

工程 A : (4 - ヨード - フェニル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン

塩化メチレン 1 0 0 mL 中の 4 - ヨードアニリン (1 1 . 8 0 g 、 5 3 . 9 m m o l) および 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (1 1 . 6 8 g 、 5 6 . 6 m m o l) の溶液に、硫酸マグネシウム (6 4 . 9 g 、 5 3 9 m m o l) を

加えた。反応混合物を暗所で窒素下、室温で一晩撹拌した。硫酸マグネシウムを濾去し、3日間毎日交換した。4日目に、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物(16.45 g)を、エタノール100 mLおよびメタノール50 mL中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(7.68 g、202.1 mmol)を数回に分けて加えて処理した。反応混合物を、室温で4.5時間撹拌し、この時に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(10% メタノール/塩化メチレン)により、工程Aの表題化合物6.81 g(41%)を得た。

【0251】

工程B: N-(4-ヨード-フェニル)-2,4,6-トリメチル-N-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンスルホンアミド 10

塩化メチレン2 mL中の(4-ヨード-フェニル)-[(3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル)-アミン(1.35 g、3.30 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(1.38 mL、9.90 mmol)および2-メシチレンスルホニルクロリド(1.44 g、6.60 mmol)を加えた。反応混合物を室温で6日間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(2:1 ヘキサン:塩化メチレン~1:1 ヘキサン:塩化メチレン~1:2 ヘキサン:塩化メチレン~酢酸エチル)により、工程Bの表題化合物1.07 g(55%)を得た。 20

【0252】

工程C: N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-N-(4-ヨード-フェニル)-2,4,6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド

テトラヒドロフラン5 mL中のN-(4-ヨード-フェニル)-2,4,6-トリメチル-N-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンスルホンアミド(0.506 g、0.86 mmol)の溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中の4.0 M溶液、5.35 mL、21.4 mmol)およびトリエチルシラン(1.37 mL、8.56 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を分離し、濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン)により、工程Cの表題化合物0.36 g(83%)を得た。 30

【0253】

工程D: N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-2,4,6-トリメチル-N-[4-(3-オキソ-プロピル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド

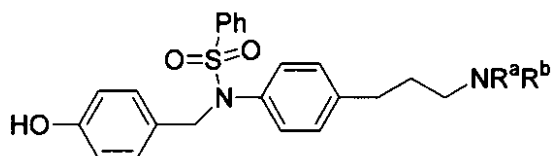
ジメチルホルムアミド3 mL中のN-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-N-(4-ヨード-フェニル)-2,4,6-トリメチル-ベンゼンスルホンアミド(0.36 g、0.71 mmol)の溶液に、アリルアルコール(0.121 mL、1.77 mmol)、Pd(OAc)₂、重炭酸ナトリウム(0.149 g、1.77 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムクロリド(0.197 g、0.71 mmol)を加えた。反応混合物を50℃で24時間撹拌した。更にアリルアルコール(0.121 mL、1.77 mmol)、Pd(OAc)₂、重炭酸ナトリウム(0.060 g、0.71 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムクロリド(0.098 g、0.36 mmol)を加えて、反応混合物を50℃で更に24時間撹拌した。反応混合物を冷まして、水および酢酸エチルを加え、混合物を珪藻土を通して濾過した。濾液を水で洗浄し、有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー(3:1 ヘキサン:酢酸エチル)により、表題化合物0.20 g(64%)を得た。MS 436.2 (M-1)⁺ 40

【0254】

実施例153~168

一般構造

【化 1 6】



の化合物を、上述のスキーム 3 に記載した方法に従って製造し、以下の表 7 に示す。これは次の実施例 1 5 3 ~ 1 6 8 において開示されるようにして製造した。

【0 2 5 5】

実施例 1 5 3

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 1 . 5 m L 中の N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - オキシ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 9 3 g 、 0 . 2 4 m m o l) の溶液に、ピロリジン (0 . 0 3 4 g 、 0 . 4 7 m m o l) および N a B (O A c)₃H (0 . 0 9 2 g 、 0 . 4 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (1 0 % メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 0 . 0 5 3 g (5 0 %) を得た。M S 4 5 1 . 1 (M + 1)⁺

【0 2 5 6】

実施例 1 5 4

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { (4 - [3 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 1 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 5 5

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 4 2 . 1 (M + 1)⁺

実施例 1 5 6

N - { (4 - [3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - プロピル] - フェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 5 1 3 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 5 7

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { (4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 1 . 3 (M + 1)⁺

実施例 1 5 8

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 8 1 . 2 (M + 1)⁺

【0 2 5 7】

実施例 1 5 9

N - { 4 - [3 - (シクロプロピルメチル - プロピル - アミノ) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 9 3 . 2 (M + 1)⁺

実施例 1 6 0

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - プロピル } - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。M S 4 5 5 . 2 (M + 1)⁺

実施例 1 6 1

N - { 4 - [3 - (ベンジル - ブチル - アミノ) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 4 3 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 2

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 7 9 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 3

N - { 4 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 9 3 . 2 (M + 1) ⁺

【 0 2 5 8 】

実施例 1 6 4

N - { 4 - [3 - (シクロヘキシル - フェニル - アミノ) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 5 5 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 5

N - { 4 - [3 - (シクロヘキシル - メチル - アミノ) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 9 3 . 2 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 6

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (メチル - フェネチル - アミノ) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 1 5 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 7

N - [4 - (3 - シクロペンチルアミノ - プロピル) - フェニル] - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 4 6 5 . 3 (M + 1) ⁺

実施例 1 6 8

N - { 4 - [3 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 5 3 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 5 5 . 2 (M + 1) ⁺

【 0 2 5 9 】

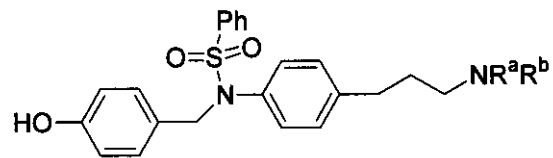
10

20

30

【表 10】

表 7



実施例	NR ^a R ^b	MS (M+1) ⁺
153	ピロリジン	451.1
154		481.3
155		542.1
156		513.3
157		481.3
158		481.2
159		493.2
160		455.2
161		543.2
162		479.2
163		493.2
164		555.2
165		493.2

10

20

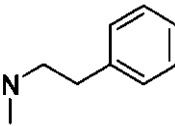
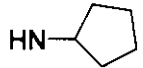
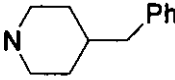
30

40

【0260】

【表 1 1】

(表 7 続き)

166		515.1
167		465.3
168		555.2

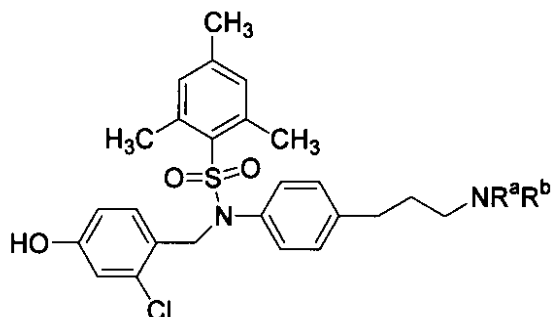
10

【0261】

実施例 169 ~ 177

一般構造

【化 17】



20

の化合物を、上述のスキーム 3 に記載した方法に従って製造し、以下の表 8 に示す。これは次の実施例 169 ~ 177 において開示されるようにして製造した。

【0262】

実施例 169

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

30

塩化メチレン 0.5 mL 中の N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0.040 g、0.08 mmol) の溶液に、ピペリジン (0.009 g、0.11 mmol) および NaB(OAc)₃H (0.034 g、0.16 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (10% メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 0.052 g を得た。MS 541.1 (M + 1)⁺

【0263】

実施例 170

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - チオモルホリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

40

実施例 169 に記載した方法と同様にして製造した。MS 559.0 (M + 1)⁺

実施例 171

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 169 に記載した方法と同様にして製造した。MS 554.7 (M + 1)⁺

実施例 172

50

N - (2 - クロロ 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 7 1 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 1 7 3

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 8 3 . 5 (M + 1) ⁺

【 0 2 6 4 】

実施例 1 7 4

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (4 - { 3 - メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミノ } - プロピル } - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 9 2 . 0 (M + 1) ⁺

実施例 1 7 5

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 5 5 . 1 (M + 1) ⁺

実施例 1 7 6

(S) - N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 7 1 . 0 (M + 1) ⁺

実施例 1 7 7

(S) - 1 - (3 - { 4 [(2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

実施例 1 6 9 に記載した方法と同様にして製造した。MS 5 7 0 . 7 (M + 1) ⁺

【 0 2 6 5 】

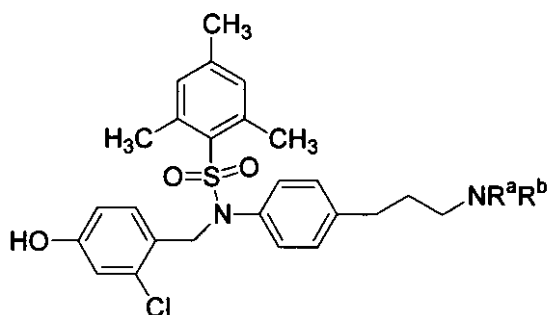
10

20

30

【表 1 2】

表 8



実施例	NR^aR^b	MS (M+1) ⁺
169	ピペリジン	541.1
170		559.0
171		554.7
172		571.1
173		583.5
174		592.0
175		555.1
176		571.0
177		570.7

【0266】

実施例 178 ~ 190

一般構造

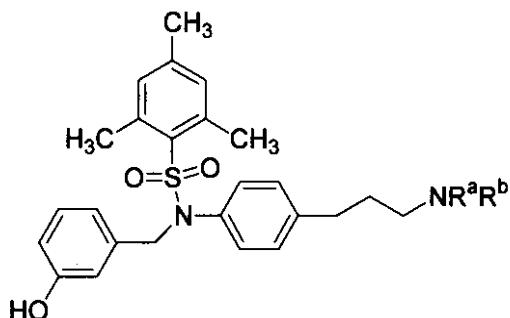
10

20

30

40

【化 18】



10

の化合物を、上述のスキーム 3 に記載される方法に従って製造し、以下の表 9 に示した。これらは次の実施例 178 ~ 190 において開示されるようにして製造した。

【0267】

実施例 178

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 2 mL 中の N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 1 m m o l) の溶液に、ピロリジン (0 . 0 1 0 g 、 0 . 1 4 m m o l) および NaB (OAc)₃H (0 . 0 4 5 g 、 0 . 2 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (15 % メタノール / 塩化メチレン) により、表題化合物 0 . 0 3 4 g を得た。MS 493 . 3 (M + 1)⁺

20

【0268】

実施例 179

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 509 . 2 (M + 1)⁺

30

実施例 180

(S) - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - { 4 - [3 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] フェニル } - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 523 . 2 (M + 1)⁺

実施例 181

N - [4 - (3 - シクロペンチルアミノ - プロピル) - フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507 . 1 (M + 1)⁺

実施例 182

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - チオモルホリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

40

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 525 . 0 (M + 1)⁺

実施例 183

N - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - プロピル] - フェニル } - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 537 . 1 (M + 1)⁺

実施例 184

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - (4 - { 3 - [メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミノ] - プロピル } - フェニル) - ベンゼ

50

ンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 558.2 (M+1)⁺

【0269】

実施例 185

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (4 -
メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.3 (M+1)⁺

実施例 186

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 -
プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

10

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 549.2 (M+1)⁺

実施例 187

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 -
メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 521.1 (M+1)⁺

実施例 188

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (2 -
メチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507.1 (M+1)⁺

20

実施例 189

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - ピペリ
ジン - 1 - イル - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 507.1 (M+1)⁺

実施例 190

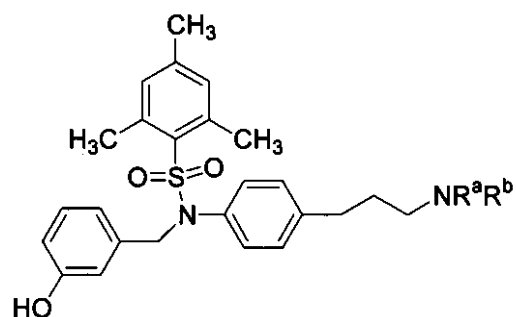
N - { 4 - [3 - (2, 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル
} - N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンア
ミド

実施例 178 に記載した方法と同様にして製造した。MS 535.1 (M+1)⁺

【0270】

【表 1 3】

表 9



実施例	NR ^a R ^b	MS (M+1) ⁺
178	ピロリジニル	493.3
179	モルホリニル	509.2
180		523.2
181		507.1
182		525.0
183		537.1
184		558.2
185		521.3
186		549.2
187		521.1
188		507.1
189	ピペリジニル	507.1
190		535.1

【0 2 7 1】

上述のスキーム 4 に記載し、以下の表 1 0 に示す最終化合物の製造に有用な中間体を、製造例 1 4 に開示したようにして製造した。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 2 】

製造例 1 4

3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸

工程 A : 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド中の N - (4 - ヨード - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (1 . 0 6 g 、 1 . 7 9 m m o l) の溶液に、アクリル酸メチルエステル (0 . 8 1 m L 、 8 . 9 5 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 7 5 m L 、 5 . 3 7 m m o l) 、 およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0 . 1 0 3 g 、 0 . 0 9 m m o l) を加えた。反応混合物を、100 で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷まして、水中に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン : 塩化メチレン ~ 塩化メチレン ~ 20 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により、工程 A の表題化合物 0 . 9 3 g (9 4 %) を得た。

【 0 2 7 3 】

工程 B : 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸

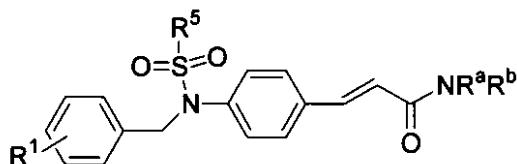
テトラヒドロフラン 4 m L 中の 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (1 . 8 3 g 、 3 . 3 3 m m o l) の溶液に、水 3 m L 中の水酸化ナトリウム (0 . 3 9 9 g 、 9 . 9 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 1 N H C l で pH 4 に調整し、酢酸エチルおよび水を加えた。層を分離して、有機層を、2 部分量の水で、および次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮して、表題化合物 1 . 7 5 6 g (9 8 %) を得た。MS 5 3 4 . 3 (M - 1)⁺

【 0 2 7 4 】

実施例 1 9 1 ~ 2 0 0

一般構造

【 化 1 9 】



の化合物を、上述のスキーム 4 に記載される方法に従って製造し、以下の表 1 0 に示した。これらは次の実施例 1 9 1 ~ 2 0 0 に開示されるようにして製造した。

【 0 2 7 5 】

実施例 1 9 1

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - N - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アクリルアミド

工程 A : N - (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリルアミド

塩化メチレン 0 . 3 m L 中の 4 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0 . 0 1 7 g 、 0 . 1 4 m m o l) の溶液を、3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ

)-ベンジル]- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-フェニル}-アクリル酸 (0.050 g、0.09 mmol) に加えた。トリエチルアミン (0.07 mL、0.50 mmol)、1-プロパンホスホン酸環状無水物 (酢酸エチル中の50重量%溶液、0.06 mL、0.20 mmol)、および触媒のDMA Pを加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を分離し、PS-トリスアミン樹脂 (0.050 g) を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。樹脂を濾過し、濾液を濃縮して、工程Aの表題化合物0.059 gを得た。MS 640.4 (M+1)⁺

【0276】

工程B: 3-{4-[(3-ヒドロキシ-ベンジル)- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-フェニル}-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アクリルアミド 10

メタノール0.4 mLおよびテトラヒドロフラン0.1 mL中にN-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-3-{4-[(3-ヒドロキシ-ベンジル)- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-フェニル}-アクリルアミド (0.059 g、0.09 mmol) の溶液に、HCl (1, 4-ジオキサン中の4.0 M溶液、0.5 mL、2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物を分取TLC (10% メタノール/塩化メチレンで溶離) で精製して、3-{4-[(3-ヒドロキシ-ベンジル)- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-フェニル}-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アクリルアミド0.018 gを得た。 20

¹H NMR (CDCl₃) (8.32 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.90-6.86 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.24 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.67 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.88 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

【0277】

実施例192

N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-2, 4, 6-トリメチル-N-[4-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロベニル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド 30

実施例191に記載した方法と同様にして製造した。

¹H NMR (CDCl₃) (7.48 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 2H), 6.72-6.64 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.67 (bs, 8H), 2.44 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).

【0278】

実施例193

N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-2, 4, 6-トリメチル-N-[4-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イル-プロベニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド
工程A: 2, 4, 6-トリメチル-N-[4-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イル-プロベニル)-フェニル]-N-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼンスルホンアミド 40

塩化メチレン0.3 mL中のピロリジン (11.7 μL、0.14 mmol) の溶液を、3-{4-[(3-ヒドロキシ-ベンジル)- (2, 4, 6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-アミノ]-フェニル}-アクリル酸 (0.050 g、0.09 mmol) に加えた。トリエチルアミン (0.07 mL、0.50 mmol)、1-プロパンホスホン酸環状無水物 (酢酸エチル中の50重量%溶液、0.056 mL、0.190 mmol)、および触媒のDMA Pを加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌した。PS-トリスアミン樹脂 (0.050 g) およびPS-イソシアネート (0.050 g) 樹脂を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。樹脂を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を分取TLCで精製して、工程Aの表題化合物0.021 gを得た。 50

【 0 2 7 9 】

工程 B

メタノール 0.5 mL 中の 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロペニル) - フェニル] - N - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (0.021 g、34.9 μ mol) の溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中の 4.0 M 溶液、0.19 mL、2 mmol) および Et₃SiH (0.047 mL、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物を分取 TLC (10% メタノール / 塩化メチレンで溶離) で精製して、N - (3 - ヒドロキシベンジル) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロペニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド 0.012 g を得た。

10

¹H NMR (アセトン-d₆) (6.16 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.02-5.98 (m, 2H), 5.71-5.67 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 5.35-5.26 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 4H), 1.13 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.72-0.56 (m, 4H).

【 0 2 8 0 】

実施例 1 9 4

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - N (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アクリルアミド

20

実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。

¹H NMR (CDCl₃) (7.24 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.72-6.64 (m, 3H), 6.53 (bs, 1H), 6.12 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.75 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H).

【 0 2 8 1 】

実施例 1 9 5

(R) - 3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - N - (1 - フェニル - エチル) - アクリルアミド

30

実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。

¹H NMR (CDCl₃) (7.32-7.20 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 5H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.55 (bs, 2H), 6.06 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.50 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

【 0 2 8 2 】

実施例 1 9 6

N - ビフェニル - 3 - イルメチル - 3 - [4 - { (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ } - フェニル] - アクリルアミド

40

実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして製造した。

¹H NMR (CDCl₃) (7.51-7.44 (m, 4H), 7.37-7.26 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 5H), 6.66-6.61 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.58 (s, 2H), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.41 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

【 0 2 8 3 】

実施例 1 9 7

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アクリルアミド

50

実施例 191 に記載した方法と同様にして製造した。

^1H NMR (CDCl_3) (7.36 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.78 (s, 2H), 3.86 (bs, 4H), 3.64-3.60 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 5H), 2.43 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

【 0 2 8 4 】

実施例 198

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - N - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アクリルアミド

10

実施例 191 に記載した方法と同様にして製造した。MS 559 . 5 ($M + 1$)⁺

【 0 2 8 5 】

実施例 199

N - ベンズヒドリル - 3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリルアミド

実施例 191 に記載した方法と同様にして製造したが、但し工程 B の生成物を更に Biotage^(R) クロマトグラフィー (SiO_2 、10 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製した。

^1H NMR (CDCl_3) (7.28-7.18 (m, 10 H), 6.98-6.82 (m, 7H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (s, 1H), 6.31 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.11 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.61 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

20

【 0 2 8 6 】

実施例 200

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : 1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジルアミノ] - フェニル } - プロパ - 2 - エン - 1 - オン

ジメチルホルムアミド 2 mL 中の (4 - ヨード - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0 . 265 g、0 . 65 mmol) の溶液に、4 - アクリロイルモルホリン (0 . 110 g、0 . 78 mmol)、Pd (OAc)₂ (0 . 029 g、0 . 13 mmol)、およびトリエチルアミン (0 . 20 mL、1 . 43 mmol) を加えた。反応混合物を、90 で 2 時間攪拌した。トリフェニルホスフィン (0 . 101 g、0 . 38 mmol) および追加の Pd (OAc)₂ (0 . 032 g、0 . 14 mmol) を加えて、反応混合物を 90 ~ 100 で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水を加え、水溶液を酢酸エチル (3 ×) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (33 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 A の表題化合物を得た。MS 423 . 0 ($M + 1$)⁺

30

【 0 2 8 7 】

工程 B : 4 - メトキシ - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

40

塩化メチレン 3 mL 中の 1 - モルホリン - 4 - イル - 3 - { 4 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) ベンジルアミノ] - フェニル } - プロパ - 2 - エン - 1 - オン (0 . 115 g、0 . 27 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 100 mL、0 . 72 mmol) の溶液に、4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0 . 065 g、0 . 31 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 60 時間攪拌した。水を加え、水溶液を塩化メチレン (3 ×) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、工程 B の表題化合物を得た。

50

【 0 2 8 8 】

工程 C : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

メタノール 15 mL 中の 4 - メトキシ - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - フェニル] - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 5 mmol) の溶液に、1 N HCl、5 mL を加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで 2 回洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム) 、そして濃縮した。ラジアル・クロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 5 % メタノール / 塩化メチレン) により、N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロペニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミドを得た。

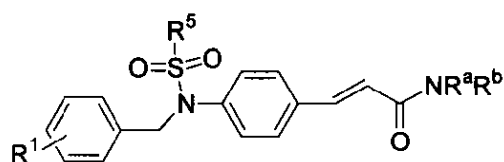
10

^1H NMR (CDCl₃) (7.54 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 6.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 8H)).

【 0 2 8 9 】

【表 1 4】

表 1 0

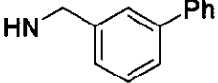
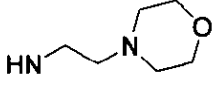
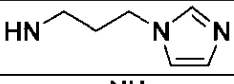
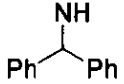


実施例	R ¹	R ⁵	NR ^a R ^b	¹ H NMR または MS (M+1) ⁺
191	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.32 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.90-6.86 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.24 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.67 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.88 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).
192	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル	モルホリニル	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.48 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 2H), 6.72-6.64 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.67 (bs, 8H), 2.44 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
193	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル	ピロリジニル	¹ H NMR (acetone-D ₆) δ 6.16 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.02-5.98 (m, 2H), 5.71-5.67 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 5.35-5.26 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 4H), 1.13 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.72-0.56 (m, 4H).
194	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.24 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.72-6.64 (m, 3H), 6.53 (bs, 1H), 6.12 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 4.75 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H).
195	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.32-7.20 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 5H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.55 (bs, 2H), 6.06 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.50 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

【 0 2 9 0 】

【表 15】

(表 10 続き)

196	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7.51-7.44 (m, 4H), 7.37-7.26 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 5H), 6.66-6.61 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.58 (s, 2H), 4.51 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.41 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
197	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7.36 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.78 (s, 2H), 3.86 (bs, 4H), 3.64-3.60 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 5H), 2.43 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).
198	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		MS 559.5 ($M+1$) ⁺
199	3-OH	2,4,6-トリメチル フェニル		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7.28-7.18 (m, 10 H), 6.98-6.82 (m, 7H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.54 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (s, 1H), 6.31 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.11 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.61 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).
200	4-OH	p-アニソイル	モルホリニル	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7.54 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 8H).

10

20

30

【0291】

上述のスキーム 5 に記載され、以下の表 1 1 に示す最終化合物の製造に有用な中間体を、製造例 1 5 に開示されるようにして製造した。

【0292】

製造例 1 5

(4 - メトキシ - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (XVI)

塩化メチレン 40 mL 中の 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (2.43 g、11.8 mmol) および p - アニシジン (1.38 g、11.2 mmol) の溶液に、硫酸マグネシウム (4.72 g、39.2 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下で、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、褐色固体 3.5 g (11.2 mmol) を得た。得られた固体 (2.5 g、8.03 mmol) を、2 : 1 エタノール : メタノール中に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (1.22 g、32.1 mmol) を 20 分かけて 3 回に分けて加えて処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして濃縮した。残留物の中圧シリカゲルクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 20% 酢酸エチル / ヘキサン) により、(4 - メトキシ - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン、1.37 g (4.37 mmol) を得た。MS 314

40

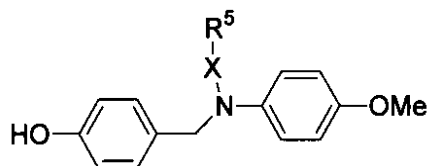
50

. 2 (M + 1) ⁺

【 0 2 9 3 】

一般構造

【 化 2 0 】



の化合物を、上述のスキーム 5 に記載される方法に従って製造し、以下の表 1 1 に示す。
これらは次の実施例 2 0 1 ~ 2 0 6 に開示されるようにして製造した。

10

【 0 2 9 4 】

実施例 2 0 1 ~ 2 0 6

実施例 2 0 1

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

工程 A : N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 2 m L 中の (4 - メトキシ - フェニル) - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 1 9 m m o l) および
トリエチルアミン (0 . 1 3 3 m L 、 0 . 9 5 7 m m o l) の溶液に、2 - メシチレンスルホニルクロリド (0 . 1 3 9 g 、 0 . 6 3 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、層を分離させた。水層を塩化メチレン 2 m L で抽出し、合わせた有機層を濃縮して工程 A の表題化合物を得、これを、更に精製することなく次の工程に用いた。

20

【 0 2 9 5 】

工程 B : N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

工程 A で製造した粗製 N - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - ベンゼンスルホンアミドを、エタノール : 1 N H C l の 3 : 1 (v / v) 混合物、2 m L 中に懸濁し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を濃縮した。残留物を逆相 H P L C (9 8 : 2 水 : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 ~ 9 8 : 2 アセトニトリル : 水) で精製して、表題化合物を得た。

30

M S 4 1 1 (M + 1) ⁺

【 0 2 9 6 】

実施例 2 0 2

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 2 0 1 に記載した方法と同様にして製造した。

40

¹ H NMR (C D ₃ O D) (7 . 7 1 - 7 . 6 6 (m , 3 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (d , 2 H , J = 1 0 . 8 H z) , 6 . 8 3 - 6 . 7 2 (m , 4 H) , 6 . 6 3 (d , 2 H , J = 1 1 . 2 H z) , 4 . 6 3 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) .

実施例 2 0 3

N - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド

実施例 2 0 1 に記載した方法と同様にして製造した。

¹ H NMR (C D ₃ O D) (7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (m , 2 H) , 6 . 7 3 (m , 2 H) , 6 . 6 2 (m , 2 H) , 4 . 6 0 (s , 2 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) .

実施例 2 0 4

シクロヘキサンカルボン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (4 - メトキシ - フェニル)

50

- アミド

実施例 201 に記載した方法と同様にして製造した。

^1H NMR (CD_3OD) (6.96 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (s, 4H), 6.68 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.72 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.70-0.90 (m, 10H).

【 0 2 9 7 】

実施例 205ナフタレン - 1 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミド

実施例 201 に記載した方法と同様にして製造した。

^1H NMR (CD_3OD) (8.52 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.62 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 3.69 (s, 3H). 10

実施例 206ナフタレン - 2 - スルホン酸 (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミド

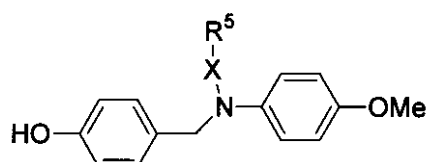
実施例 201 に記載した方法と同様にして製造した。

^1H NMR (CD_3OD) (8.24 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.02 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 4.70 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

【 0 2 9 8 】

【表 1 6】

表 1 1



実施例	X	R ⁵	MS (M+1) ⁺ または ¹ H NMR
201	SO ₂	2,4,6-トリメチルフェニル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 6.95 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 6.71 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.63 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.72 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).
202	SO ₂	Ph	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.71-7.66 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 6.83-6.72 (m, 4H), 6.63 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 4.63 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).
203	SO ₂	<i>p</i> -アニソイル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.59 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).
204	CO	シクロヘキシル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 6.96 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.90 (s, 4H), 6.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.72 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.70-0.90 (m, 10H).
205	SO ₂	1-ナフチル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 8.52 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.62 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
206	SO ₂	2-ナフチル	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.02 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 6.63 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 4.70 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

10

20

30

【 0 2 9 9 】

実施例 2 0 7 ~ 2 1 2

実施例 2 0 7 ~ 2 1 2 に開示されたように製造され、以下の表 1 2 に示された次の種々の化合物は、上述のスキーム 1 ~ 5 に説明した方法と同様にして製造され、該方法は当業者にとって容易に明白となるこれらの組み合わせおよび / または変形を包含する。

【 0 3 0 0 】

実施例 2 0 7

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル

40

MeOH 0.5 mL および塩化メチレン 0.2 mL 中の、3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステルの溶液に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中の 4.0 M 溶液、0.78 mL、3.12 mmol) およびトリエチルシラン (0.20 mL、1.25 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン ~ 5 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により、3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] -

50

フェニル} - アクリル酸メチルエステル、0.050 gを得た。MS 466.4 (M + 1)⁺

【0301】

実施例 208

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸

テトラヒドロフラン 0.5 mL 中の 3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (0.040 g、0.08 mmol) の溶液に、水 0.5 mL 中の水酸化ナトリウム (0.010 g、0.25 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4 に調整し、水を加えた。水溶液を塩化メチレンで洗浄し、有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。分取 TLC により、3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸を得た。

¹H NMR (CDCl₃) (7.58 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.70-6.60 (m, 3H), 6.28 (d, 1H, J = 16 Hz), 4.77 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).

【0302】

実施例 209

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル

工程 A : 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル

メタノール中の 3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (0.252 g、0.46 mmol) の溶液に、パラジウム・ブラック (触媒量) およびギ酸アンモニウム (0.289 g、4.58 mmol) を加えた。反応混合物を、60 で 24 時間撹拌した。更にパラジウム・ブラック (触媒量) およびギ酸アンモニウム (0.289 g、4.58 mmol) を加えて、反応混合物を 60 で 24 時間撹拌した。反応混合物を珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキを水および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を濃縮して工程 A の表題化合物 0.172 g を得た。

¹H NMR (CDCl₃) (7.10-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.89-6.80 (m, 4H), 6.75-6.70 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.82 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.53 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.43 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H) 1.65-1.50 (m, 3H).

【0303】

工程 B : 3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル

メタノール 0.5 mL およびテトラヒドロフラン 0.3 mL 中の、3 - { 4 - [[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ベンジル] - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステルの溶液に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中の 4.0 M 溶液、0.52 mL、2.09 mmol) およびトリエチルシラン (0.134 mL、0.84 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。分取薄層クロマトグラフィーにより、3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル、0.059 g を得た。

^1H NMR (CDCl_3) (7.03 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.95-6.80 (m, 6H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.48 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.81 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

【 0 3 0 4 】

実施例 2 1 0

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸

テトラヒドロフラン 0 . 5 m L 中の 3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸メチルエステル (0 . 0 1 7 g、0 . 0 4 m m o l) の溶液に、水 0 . 1 m L 中の水酸化ナトリウム (0 . 0 0 4 g、0 . 1 1 m m o l) を加えた。反応を室温で 2 4 時間撹拌した。反応混合物を 1 N H C l で p H 4 に調整し、水を加えた。水溶液を塩化メチレンで洗浄し、有機層を濃縮して、3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシ - ベンジル) - (2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - フェニル } - プロピオン酸、0 . 0 1 5 g を得た。

^1H NMR (CDCl_3) (7.05 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.42 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

【 0 3 0 5 】

実施例 2 1 1

N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

メタノール 0 . 2 m L および塩化メチレン 0 . 2 m L 中の、N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 3 6 g、0 . 0 8 m m o l) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 4 g、0 . 3 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィ (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、N - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、0 . 0 1 8 g を得た。MS 4 7 4 . 0 (M + 1) $^+$

【 0 3 0 6 】

実施例 2 1 2

N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 2 m L 中の N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - [4 - (3 - オキソ - プロピル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 4 0 g、0 . 0 9 m m o l) の溶液に、4 - メチルピペリジン (0 . 0 1 5 g、0 . 1 5 m m o l) および Na B (O A c) $_3$ H (0 . 0 4 7 g、0 . 2 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、水溶液を塩化メチレンで洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。中圧シリカゲルクロマトグラフィ (1 0 % メタノール / 塩化メチレン)、続けて更に中圧クロマトグラフィ (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により、N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 , 4 , 6 - トリメチル - N - { 4 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド、0 . 0 0 8 g、および N - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) フェニル] - 2 , 4 , 6 - トリメチル - ベンゼンスルホンアミド、0 . 0 1 7 g、を含む混合物を得た。MS 4 4 0 . 2 (M + 1) $^+$

【 0 3 0 7 】

【表 1 7】

表 1 2

実施例	構造	MS (M+1) ⁺ または ¹ H NMR
207		466.4
208		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.58 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.70-6.60 (m, 3H), 6.28 (d, 1H, J = 16 Hz), 4.77 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
209		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95-6.80 (m, 6H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.48 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).
210		¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.05 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.42 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).
211		474.0
212		440.2

10

20

30

40

【0308】

生物学的方法論

全ての試薬は、特に明記しない限りSigma Chemical社 (St. Louis, MO) から入手した。

【0309】

ER 結合分析方法

ヒト ER および ER の cDNA クローニング: ヒト ER のコード領域を、製品使

50

用説明書に従ってExpandTM High Fidelity PCRシステム (Boehringer - Mannheim; Indianapolis, IN) を使用して、ヒト乳がん細胞 mRNA から RT - PCR によりクローニングした。ヒト ER のコード領域を、製品使用説明書に従って同様にExpandTM High Fidelity PCRシステムを使用して、ヒト精巣および下垂体 mRNA から RT - PCR によりクローニングした。PCR 生成物を pCR2.1 TA クローニングキット (Invitrogen; Carlsbad, CA) にクローニングし、配列決定した。各受容体コード領域を、哺乳動物の発現ベクター p c D N A 3 (Invitrogen; Carlsbad, CA) にサブクローニングした。

【 0 3 1 0 】

哺乳動物細胞発現

受容体タンパク質を 293 T 細胞において過剰発現させた。HEK 293 細胞 (ATCC; Manassas, VA) に由来するこれらの細胞は、ラージ T 抗原を安定に発現するように設計されており、従って高いコピー数で SV 40 複製起点を含むプラスミドを複製することができる。293 T 細胞を、製造業者 (Gibco/BRL; Bethesda, MD) により説明されたようにしてリポフェクタミンを用いて、hER - p c D N A 3 または hER - p c D N A 3 でトランスフェクトした。細胞を、トランスフェクト後 48 時間で、0.5 mM EDTA を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中に回収した。細胞ペレットを PBS / EDTA で 1 回洗浄した。ホモジナイザーを用いて、TEG バッファー (50 mM Tris pH 7.4、1.5 mM EDTA、50 mM NaCl、10% グリセロール、5 mM DTT、5 µg / mL アプロチニン、10 µg / mL ロイペプチン、0.1 mg / mL Pefabloc) 中で均質化することによって、全細胞溶解物を調製した。抽出物を、100,000 x g で 2 時間、4 で遠心分離して、上清を回収した。BioRad 試薬 (BioRad; Hercules, CA) を用いて総タンパク質濃度を測定した。

【 0 3 1 1 】

競合結合分析

[³H] - エストラジオール結合を阻害する種々の化合物の能力を、既に説明されているデキストラン - 被覆チャコールを用いる競合結合分析により測定した。例えば R. E. Leake, ら, 「Steroid Hormones, A Practical Approach」, IRL Press Ltd., Oxford, 67-92 頁 (1987) を参照のこと。hER または hER のいずれかを発現する細胞抽出物を、50 mM Tris HCl pH 7.4、1.5 mM EDTA、50 mM NaCl、10% グリセロール、5 mM DTT、0.5 mg / mL (R) - ラクトグロブリン中で、終容積 0.2 mL において、競合物の増加濃度下、および [³H] - エストラジオール (141 Ci / mmol, New England Nuclear; Boston, MA) の固定濃度下で、インキュベートした。全競合物をジメチルスルホキシド中に溶解した。受容体の終濃度は、0.5 nM [³H] - エストラジオールを含み、50 pM であった。4 で 16 時間後、デキストラン - 被覆チャコール (20 µL) を加えた。室温で 15 分後、チャコールを遠心分離により除去し、上清中の放射活性リガンドをシンチレーション計数により測定した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D207/06 C07D413/12 C07D409/12 C07D211/44 C07D295/135 C07D217/04 C07D207/08 C07D211/14 C07D213/38 C07D207/16 C07D307/14 C07D233/61 A61K31/40 A61K31/4025 A61K31/445 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 20467 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;SAAL WOLFGANG VON DER (DE); HECK REINHAR) 15 September 1994 (1994-09-15) claim 1; examples 15,88,91 ---	1-4,10, 11
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 06, 22 September 2000 (2000-09-22) & JP 2000 072734 A (NIPPON NOHYAKU CO LTD;TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 7 March 2000 (2000-03-07) abstract & JP 2000 072734 A 7 March 2000 (2000-03-07) examples 73-75 --- -/--	1-4,10, 11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 November 2003		Date of mailing of the international search report 24/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03824

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2002/156281 A1 (PONTRELLO JASON KEITH ET AL) 24 October 2002 (2002-10-24) claim 1; examples 51-56 ----	1-4, 10, 11
A	LABRIE F ET AL: "EM-652 (SCH 57068), A THIRD GENERATION SERM ACTING AS PURE ANTIESTROGEN IN THE MAMMARY GLAND AND ENDOMETRIUM" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 1 - 6, 1999, pages 51-84, XP000852985 ISSN: 0960-0760 figure 1 ----	1-15
A	EP 0 873 992 A (LILLY CO ELI) 28 October 1998 (1998-10-28) page 4, line 15 -page 5, line 28 ----	1-15
A	GB 811 130 A (J R GEIGY A I G) 2 April 1959 (1959-04-02) examples 1-3 ----	1
A	WO 00 51983 A (SANTILLI ARTHUR ATTILIO ;AMERICAN HOME PROD (US); KOKO MARCI CATHE) 8 September 2000 (2000-09-08) page 3, line 1 -page 5, line 21 ----	1-15
A	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN:2824215 XP002260924 abstract & J. GEN. CHEM., vol. 32, 1962, page 712 ----	1
A	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. BRN:408454 XP002260925 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 86, 1966, pages 107-109, -----	1

International Application No. PCT/IB 03 03824

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (part)-3(part), 6(part)-15(part)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty of the compounds of formula (I). So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the formula (I) is impossible. Consequently, the search has been restricted to the compounds of formula (I) wherein:

Q is substituted phenyl

Z is selected from -O-CH₂-CH₂-NRaRb ; CH₂-CH₂-CH₂-NRaRb ; CH=CHCONRaRb

Additionally, the search has been extended also the compounds disclosed in Tables 11,12 (in which Z is different from the groups listed above). Accordingly, the search covers all the exemplified compounds (i.e. all the compounds included in Tables 1 to 12).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03824

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 6-9 and 12-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1 (part)-3(part), 6(part)-15(part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03824

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9420467 A	15-09-1994	DE 4306506 A1	08-09-1994
		DE 4312966 A1	27-10-1994
		AT 174590 T	15-01-1999
		AU 682026 B2	18-09-1997
		AU 6257494 A	26-09-1994
		CA 2156729 A1	15-09-1994
		CN 1119858 A ,B	03-04-1996
		CZ 9502254 A3	17-01-1996
		DE 59407494 D1	28-01-1999
		DK 687253 T3	23-08-1999
		WO 9420467 A1	15-09-1994
		EP 0687253 A1	20-12-1995
		ES 2127919 T3	01-05-1999
		FI 954105 A	01-09-1995
		GR 3029691 T3	30-06-1999
		HU 72898 A2	28-06-1996
		IL 108786 A	11-04-1999
		JP 8507503 T	13-08-1996
		KR 252551 B1	01-05-2000
		NO 953447 A	01-09-1995
		NZ 262725 A	26-05-1997
		PL 310520 A1	27-12-1995
		RU 2126388 C1	20-02-1999
		SK 108295 A3	05-06-1996
		ZA 9401445 A	04-09-1995
JP 2000072734 A	07-03-2000	NONE	
US 2002156281 A1	24-10-2002	NONE	
EP 0873992 A	28-10-1998	AT 224883 T	15-10-2002
		AU 7467398 A	24-11-1998
		DE 69808169 D1	31-10-2002
		DE 69808169 T2	22-05-2003
		EP 0873992 A1	28-10-1998
		ES 2183288 T3	16-03-2003
		JP 2002510289 T	02-04-2002
		US 5994370 A	30-11-1999
		WO 9848806 A1	05-11-1998
GB 811130 A	02-04-1959	NONE	
WO 0051983 A	08-09-2000	AU 3859400 A	21-09-2000
		CA 2364914 A1	08-09-2000
		CN 1342144 T	27-03-2002
		EP 1159268 A1	05-12-2001
		JP 2002538141 A	12-11-2002
		WO 0051983 A1	08-09-2000
		US 6380185 B1	30-04-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/34 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/401 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/54 (2006.01)
 A 6 1 K 31/557 (2006.01)
 A 6 1 K 31/565 (2006.01)
 A 6 1 K 33/16 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/08 (2006.01)
 A 6 1 P 3/14 (2006.01)
 A 6 1 P 5/06 (2006.01)
 A 6 1 P 5/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 5/18 (2006.01)
 A 6 1 P 5/24 (2006.01)
 A 6 1 P 5/30 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/18 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/10 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/34
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/401
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4453
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/54
 A 6 1 K 31/557
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 K 33/16
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/08
 A 6 1 P 3/14
 A 6 1 P 5/06
 A 6 1 P 5/10
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 5/18
 A 6 1 P 5/24
 A 6 1 P 5/30
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/02
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 15/12
 A 6 1 P 15/18
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/08
 A 6 1 P 17/10
 A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 21/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/06	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 39/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 39/02	
C 0 7 C 233/60	(2006.01)	A 6 1 P 39/06	
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 207/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 2
C 0 7 D 207/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 207/16	(2006.01)	C 0 7 C 233/60	
C 0 7 D 211/14	(2006.01)	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 D 211/42	(2006.01)	C 0 7 D 207/06	
C 0 7 D 211/44	(2006.01)	C 0 7 D 207/08	
C 0 7 D 213/38	(2006.01)	C 0 7 D 207/16	
C 0 7 D 217/04	(2006.01)	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 233/61	(2006.01)	C 0 7 D 211/42	
C 0 7 D 261/10	(2006.01)	C 0 7 D 211/44	
C 0 7 D 265/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 217/04	
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 233/61	1 0 2
C 0 7 D 307/14	(2006.01)	C 0 7 D 261/10	
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 265/30	
A 6 1 K 38/27	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z
A 6 1 K 38/22	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	A
		C 0 7 D 295/12	Z
		C 0 7 D 307/14	
		C 0 7 D 333/34	
		A 6 1 K 37/36	
		A 6 1 K 37/24	
		C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リチャード・チェスワース

アメリカ合衆国コネティカット州06340・グロトン・イースタンポイントロード・ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

Fターム(参考) 4C034 AB10

4C037 CA10

4C054 AA02 BB03 CC06 DD01 DD04 EE01 EE04 EE24 FF04 FF05

FF24										
4C055	AA01	BA01	BA02	BA06	BA27	BB02	BB10	CA01	DA01	DA06
	DA28	DB02	DB10							
4C056	AA01	AA02	AB01	AC01	AC03	AD01	AE01	AE03	EA03	EB01
	EC12	FA03	FB07	FC01						
4C069	AA02	AA05	AA16	BB02	BB15	BB16	BB34	BD02		
4C084	AA02	AA19	BA44	DB14	DB22	DB32	MA02	MA13	MA16	MA17
	MA21	MA22	MA23	MA28	MA31	MA34	MA35	MA37	MA41	MA43
	MA52	MA55	MA56	MA59	MA60	MA63	MA66	NA05	NA14	NA15
	ZA012	ZA022	ZA152	ZA162	ZA362	ZA402	ZA422	ZA452	ZA542	ZA592
	ZA682	ZA702	ZA812	ZA862	ZA892	ZA922	ZA942	ZA962	ZA972	ZB082
	ZB152	ZB212	ZB262	ZC012	ZC032	ZC042	ZC062	ZC112	ZC122	ZC212
	ZC332	ZC352	ZC372							
4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BB02	BC07	BC17	BC21	BC30	BC38
	BC50	BC67	BC73	BC88	DA01	DA09	GA16	HA02	HA09	MA01
	MA02	MA04	MA09	MA10	NA05	NA14	NA15	ZA01	ZA02	ZA15
	ZA16	ZA36	ZA40	ZA42	ZA45	ZA54	ZA59	ZA68	ZA70	ZA81
	ZA86	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96	ZA97	ZB08	ZB15	ZB21	ZB26
	ZC01	ZC03	ZC04	ZC06	ZC11	ZC12	ZC21	ZC33	ZC35	ZC37
4C206	AA01	AA02	AA03	GA06	GA31	JA13	KA01	KA17	MA01	MA02
	MA04	MA13	MA14	NA05	NA14	NA15	ZA01	ZA02	ZA15	ZA16

【要約の続き】

以上との組合せからなる医薬組成物を提供し、またE Rが介在する疾患、障害、症状または症候の治療または予防方法であって、治療が必要な哺乳動物対象に、有効量の該組合せを投与することからなる方法を提供する。

【化1】

