

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4334766号
(P4334766)

(45) 発行日 平成21年9月30日(2009.9.30)

(24) 登録日 平成21年7月3日(2009.7.3)

(51) Int. Cl. F 1
C O 7 D 207/06 (2006.01) C O 7 D 207/06
C O 7 D 207/12 (2006.01) C O 7 D 207/12
C O 7 D 207/24 (2006.01) C O 7 D 207/24
C O 7 D 277/04 (2006.01) C O 7 D 277/04
C O 7 D 295/08 (2006.01) C O 7 D 295/08

Z
請求項の数 18 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-541135 (P2000-541135)
(86) (22) 出願日 平成11年4月1日(1999.4.1)
(65) 公表番号 特表2002-509908 (P2002-509908A)
(43) 公表日 平成14年4月2日(2002.4.2)
(86) 国際出願番号 PCT/CA1999/000280
(87) 国際公開番号 W01999/050225
(87) 国際公開日 平成11年10月7日(1999.10.7)
審査請求日 平成18年3月31日(2006.3.31)
(31) 優先権主張番号 60/080, 347
(32) 優先日 平成10年4月1日(1998.4.1)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/118, 954
(32) 優先日 平成11年2月5日(1999.2.5)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500021136
カーディオム ファーマ コーポレイシ
ン
カナダ国 ブイ6エス 2エル2 プリテ
イッシュ コロンビア, バンクーバー,
ウェスブルック モール 3650
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(72) 発明者 ベイン, アレン アイ.
カナダ国 ブイ6ケイ 3ワイ2 プリテ
イッシュ コロンビア, バンクーバー,
マクドナルド ストリート 2039

最終頁に続く

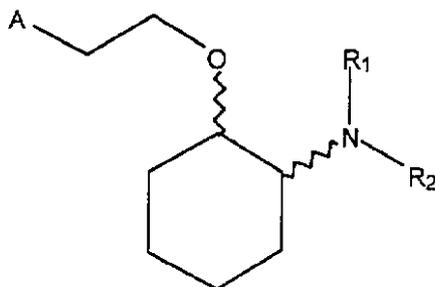
(54) 【発明の名称】 アミノシクロヘキシルエーテル化合物およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X V) を有する化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩であ
つて：

【化 1 3】

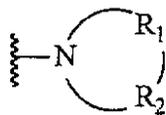


(XV)

ここで、各場合において、独立して、

R₁ および R₂ は、式 (X V) にてそれらが直接結合している窒素原子と一緒になり、
式 (I I) により示される環を形成し：

【化 2】



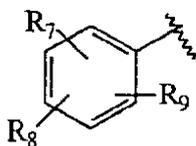
(II)

ここで、式 (I I) の該環は、図示した該窒素だけでなく、3個～9個の追加環原子から形成され、該追加環原子は、独立して、炭素、窒素、酸素およびイオウから選択され；ここで、炭素である任意の1個以上の該追加環原子は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2 \sim C_4$ アシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイルオキシから選択される1個または2個の置換基で置換されるか、または酸素およびイオウから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員複素環式環を形成するように置換され；または

R_1 および R_2 は、式 (X V) にてそれらが直接結合している窒素原子と一緒に、3 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 3 - イル、2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イルおよび3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 3 - イルから選択される二環式環系を形成し得；

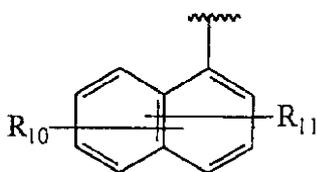
A は、式 (I I I) 、 (I V) 、 (V) 、 および (V I) のいずれかから選択され；

【化 3】



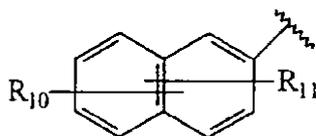
(III)

【化 4】



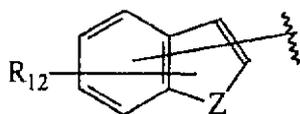
(IV)

および



(V)

【化 5】



(VI)

ここで、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素であり、 R_8 および R_9 は、独立して、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、メタンスルホンアミド、メタノイルオキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、スルファミル、チオメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシおよび NH_2 から選択され、但し、 R_8 および R_9 のうちの少なくとも1つは、水素以外であり；そして

Z は、OおよびSから選択され；

該化合物が、その単離した鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにそれらの混合物を含む、化合物。

【請求項 2】

以下からなる群から選択される化合物、または化合物を含有する混合物、およびそれらの薬学的に受容可能な塩：

- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン； 10
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (4 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (4 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ)] シクロヘキサン； 20
- (+) - トランス - [2 - (1 - ピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (1 - ピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) エトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) エトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル) エトキシ)] シクロヘキサン； 30
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル) エトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (+) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；
- (-) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン； 40
- (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン；
- (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン；
- (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (1 - アセチルピペラジニル) - 1 - (2 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン；
- (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン；
- (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - [1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4]

] ノン - 7 - イル] - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン ;
 (1 R , 2 S) / (1 S , 2 R) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2 - トリフル
 オロメチル) フェネトキシ] シクロヘキサン ;
 (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (3 - アセトキシピロリジニル) - 1 - (1 -
 ナフテネトキシ) シクロヘキサン ;
 (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジニル) - 1 - (2 ,
 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン ;
 (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (3 - チアゾリジニル) - 1 - (2 , 6 - ジク
 ロロフェネトキシ) シクロヘキサン ; および
 (1 R , 2 S) / (1 S , 2 R) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテ
 ネトキシ) シクロヘキサン。

【請求項 3】

薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、請求項 1 または 2 に記載の化合物を含有する、組成物。

【請求項 4】

薬物の製造における、請求項 1 または 2 に記載の化合物の使用。

【請求項 5】

温血動物における不整脈を処置または予防する方法に使用するための、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

温血動物におけるイオンチャンネル活性を調節する方法に使用するための、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

インビトロでのイオンチャンネル活性を調節する方法に使用するための、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

温血動物における痙攣を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】

温血動物における高血圧症を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 10】

温血動物における長QT症候群を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 11】

温血動物における高カリウム血性周期性麻痺を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 12】

局所痛覚消失または麻酔を引き起こす必要がある温血動物に該局所痛覚消失または麻酔を引き起こす方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 13】

温血動物における心不全を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 14】

温血動物における低血圧症を処置または予防する方法に使用するための請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 15】

温血動物における心房不整脈を処置または予防する方法で使用するための、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

温血動物における心室不整脈を処置または予防する方法で使用するための、請求項3に記載の組成物。

【請求項17】

温血動物における心房細動を処置または予防する方法で使用するための、請求項3に記載の組成物。

【請求項18】

温血動物における心室細動を処置または予防する方法で使用するための、請求項3に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、一般に、アミノシクロヘキシルエーテル化合物、このアミノシクロヘキシルエーテル化合物を含有する薬学的組成物およびキット、ならびにそれらの治療用途に関する。

【0002】

(発明の背景)

不整脈は、心拍の正常な律動からの変化であり、一般に、異常なイオンチャンネルの構造、数または機能の最終産物に相当する。心房不整脈および心室不整脈の両方は、公知である。心臓不整脈による死亡の主な原因は、心室細動(VF)として公知の心室不整脈の亜型である。控えめな見積もりでは、米国だけで、毎年、百万人を超えるアメリカ人が、新たなまたは再発の冠状動脈発作(これは、心筋梗塞または不治の冠状動脈心疾患として、定義されている)を有することが明らかである。これらのうち、約650,000人は、初めての心臓発作であり、そして450,000人は、再発発作である。これらの発作を経験した人の約3分の1は、それがもとで死亡する。1年で、少なくとも250,000人は、発症して1時間で、病院に着く前に、冠状動脈性心臓病で死亡する。これらは、心停止により引き起こされる急死であり、通常、心室細動により生じる。

【0003】

心房細動(AF)は、臨床診療で見られる最も一般的な不整脈であり、そして多くの人において、罹患の原因である(Pritchett E.L., N. Engl. J. Med. 327(14):1031, 1992年10月1日、論述1031-2; Kannel および Wolf, Am. Heart J. 123(1):264-7, 1992年1月)。その有病率は、高齢化が進むにつれて、増加すると思われ、60才を超える患者の3~5%は、AFがあると推定されている(Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M., N. Engl. J. Med. 306(17):1018-22, 1982; Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Stroke. 22(8):983-8, 1991)。AFは、滅多に死を招かないものの、心機能に影響を与え得、脳卒中の主要な原因となる(Hinton R.C., Kistler J.P., Fallon J.T., Friedlich A.L., Fisher C.M., American Journal of Cardiology 40(4):509-13, 1977; Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B., Archives of Internal Medicine 147(9):1561-4, 1987; Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Stroke. 22(8):983-8, 1991; Cabin H.S., Clubb K.S., Hall C., Perlmutter R.A., Feinstein A.R., American Journal of Cardiology 65(16):1112-6, 1990)。

【0004】

心臓不整脈を予防または軽減するために、抗不整脈薬が開発されている。例えば、クラスI抗不整脈化合物は、上室不整脈および心室不整脈を処置するのに、使用されている。心

10

20

30

40

50

室不整脈の処置は、このような不整脈が致命的であり得るので、非常に重要である。重症の心室不整脈（心室頻脈および心室細動）は、心筋虚血および/または心筋梗塞があるとき、最もよく起こる。心室細動は、しばしば、心筋梗塞が完全に発現する前に、急性心筋虚血の背景で起こる。現在では、急性虚血中の心室細動を処置および/または予防する十分な薬物療法はない。事実、多くのクラスI抗不整脈化合物は、実際には、心筋梗塞に罹患している患者では、死亡率を高め得る。

【0005】

クラスIa、IcおよびIII抗不整脈薬は、最近発症したAFを洞律動に転換し、不整脈の再発を予防するのに使用されている（Fuch および Podrid, 1992; Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs* 48 (3): 345-71, 1994)。しかしながら、薬物療法は、しばしば、悪影響（これには、死亡率が高くなる可能性、および不十分な効能が含まれる）により、限界がある（Field G.K., *Circulation* 83 (6): 2248-50, 1990; Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A., Hewitt P., Chalmers T.C., *Circulation* 1991; 83 (2): 714 および *Circulation* 82 (4): 1106-16, 1990; Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R., Kronmal R.A., Halperin J.L., Hart R.G., *Journal of the American College of Cardiology* 20 (3): 527-32, 1992; CAST, *N. Engl. J. Med.* 321: 406, 1989; Nattel S., *Cardiovascular Research* 37 (3): 567-77, 1998)。クラスI抗不整脈薬の転化率は、50%と90%の間の範囲である（Nattel S., Hadjis T., Talajic M. *Drugs* 48 (3): 345-71, 1994; Steinbeck G., Remp T., Hoffmann E., *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 9 (8 補完): S104-8, 1998)。クラスIII抗不整脈薬は、AFよりも心房粗動を停止するのに効果的であると思われ、一般に、AFを停止するには、クラスI薬剤ほど効果的ではないと見なされている（Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs* 48 (3): 345-71, 1994; Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q., *Drugs & Aging* 13 (1): 51-70, 1998)。このような薬剤の例には、イブチリド、ドフェチリド（dofetilide）およびソタロールが挙げられる。これらの薬剤に対する転化率は、最近発症したAFについて、30%と50%の間の範囲であり（Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q., *Drugs & Aging* 13 (1): 51-70, 1998)、それらはまた、トルサード・ド・ポワント心室頻脈性不整脈を誘発する危険を伴っている。イブチリドについては、その心室プロ不整脈（ventricular proarrhythmia）の危険は、約4.4%であると推定され、患者の約1.7%は、難治の心室不整脈に対して、電氣的除細動を必要としている（Kowey P.R., Vander Lugt J.T., Luderer J.R., *American Journal of Cardiology* 78 (8A): 46-52, 1996)。このような現象は、AFの場合には、このような不整脈が、それ自体、滅多に致命的ではないので、特に恐ろしい。

【0006】

従って、当該技術分野において、心室不整脈および心房不整脈の両方に対しても、新しい抗不整脈処置を確認することが必要とされている。本発明は、このような必要性を満たし、さらに、他の関連した利点を与える。

【0007】

（発明の要旨）

1実施態様では、本発明は、その単離した鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾

10

20

30

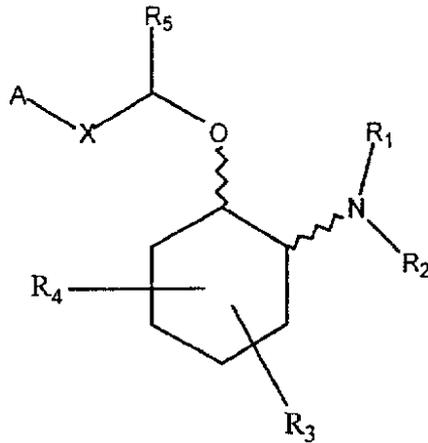
40

50

何異性体、ならびにその混合物を含めて、式 (I) のアミノシクロヘキシルエーテル化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0008】

【化15】



(I)

ここで、各場合において、独立して、
X は、直接結合、 $-C(R_6, R_{14})-Y-$ および $-C(R_{13})=CH-$ から選択される；

Y は、直接結合、O、S および $C_1 \sim C_4$ アルキレンから選択される；

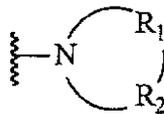
R_{13} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択される；

R_1 および R_2 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルコキシアリル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアリルおよび $C_7 \sim C_{12}$ アラルキルから選択される；または

R_1 および R_2 は、式 (I) にてそれらが直接結合している窒素原子と一緒にするとき、式 (II) により示される環を形成する：

【0009】

【化16】



(II)

ここで、式 (II) の環は、図示した窒素だけでなく、3 個 ~ 9 個の追加環原子から形成され、この環原子は、独立して、炭素、窒素、酸素およびイオウから選択される；ここで、任意の 2 個の隣接環原子は、単結合または二重結合により、共に結合され得、ここで、この追加炭素環原子の任意の 1 個またはそれ以上は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアリル、オキソ、 $C_2 \sim C_4$ アシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイルオキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され得るか、あるいは置換されて、酸素およびイオウから選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 員または 6 員複素環を形成し得る；そして任意の 2 個の隣接した追加炭素環原子は、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環式環に縮合され得、そしてこの追加窒素環原子の任意の 1 個またはそれ以上は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アシル、 $C_2 \sim C_4$ ヒドロキシアリルおよび $C_3 \sim C_8$ アルコキシアリルから選択される置換基

10

20

30

40

50

で置換され得る；または

R_1 および R_2 は、式(I)にてそれらが直接結合している窒素原子と一緒にするとき、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルおよび3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イルから選択される二環式環系を形成し得る；

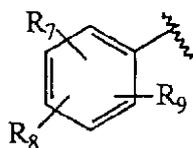
R_3 および R_4 は、独立して、その3位、4位、5位または6位にて、式(I)で示したシクロヘキサン環に結合され、そして独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、そして R_3 および R_4 の両方が同じシクロヘキサン環原子に結合するとき、一緒になって、酸素およびイオウから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員複素環式環を形成し得る；

R_5 、 R_6 および R_{14} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールおよびベンジルから選択されるか、または R_6 および R_{14} は、それらが結合している炭素と一緒にするとき、スピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し得る；

Aは、 $C_5 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{13}$ 炭素環式環、および式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)および(VIII)から選択した環系から選択される；

【0010】

【化17】

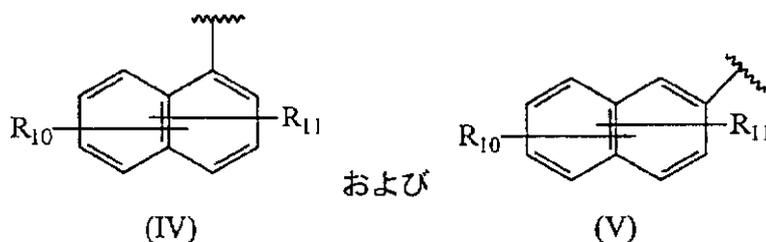


(III)

ここで、 R_7 、 R_8 および R_9 は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、アリールおよび $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

【0011】

【化18】



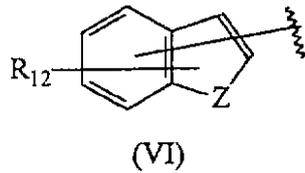
(IV)

(V)

ここで、 R_{10} および R_{11} は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキルおよび $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

【0012】

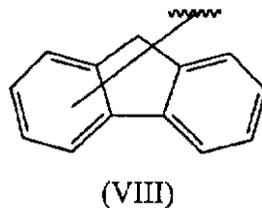
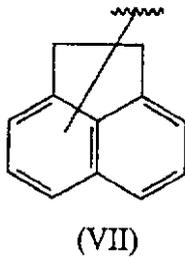
【化19】



ここで、 R_{12} は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキルおよび $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；そして Z は、 CH 、 CH_2 、 O 、 N および S から選択され、ここで、 Z が CH または N のとき、 Z は、式(I)で示した「 X 」に直接結合され得るか、または Z が N のとき、 Z は、 R_{17} に直接結合され得、そして R_{17} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択される；

【0013】

【化20】



他の実施態様では、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせ、式(I)の化合物を含有する組成物あるいは薬物を提供し、さらに、式(I)の化合物を含有する組成物あるいは薬物の製造方法を提供する。

【0014】

他の実施態様では、本発明は、疾患または病気に苦しんでいるかまたは罹っている温血動物の疾患および病気を処置するか、ならびに/あるいはそうしないと起こるであろう温血動物の疾患または病気を予防するのに有効な量で、少なくとも1種の式(I)の化合物を含有し、さらに、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する製薬組成物を提供する。本発明は、さらに、疾患または病気に苦しんでいるかまたは罹っている温血動物の疾患または病気を処置し、ならびに/あるいは温血動物に疾患または病気が発生するのを予防する方法を提供し、ここで、その必要がある温血動物に、治療有効量の式(I)の化合物または式(I)の化合物を含有する組成物が投与される。本発明の化合物、組成物および方法が適用できる疾患ならびに病気は、以下のとおりである：不整脈、中枢神経系の疾患、痙攣、癲癇発作、鬱病、不安、精神分裂症、パーキンソン病、呼吸器障害、嚢胞性線維症、喘息、咳、炎症、関節炎、アレルギー、胃腸病、尿失禁、過敏性腸症候群、循環器病、脳虚血または心筋虚血、高血圧症、長QT症候群(long-QT syndrome)、脳卒中、片頭痛、眼病、真性糖尿病、筋障害、ベッカー筋緊張症、重症筋無力症、先天性筋緊張症、悪性高熱症、高カリウム血性周期性麻痺、トムセン筋緊張症、自己免疫障害、臓器移植または骨髄移植での移植片拒絶、心不全、低血圧症、アルツハイマー病または他の精神障害(mental disorder)、および脱毛症。

【0015】

別の実施態様では、局所痛覚消失または感覚脱失を引き起こす必要がある温血動物に局所痛覚消失または感覚脱失を引き起こすのに有効な量の式(Ⅰ)の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する薬学的組成物を提供する。本発明は、さらに、温血動物に局所痛覚消失または感覚脱失を引き起こす方法を提供し、この方法は、その必要がある温血動物に、有効量の式(Ⅰ)の化合物または式(Ⅰ)の化合物を含有する薬学的組成物を投与することを包含する。これらの組成物および方法は、温血動物の痛みの感覚を軽減または未然に防ぐのに使用され得る。

【0016】

他の実施態様では、本発明は、性衝動を高める必要がある温血動物の性衝動を高めるのに有効な量の式(Ⅰ)の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する薬学的組成物を提供する。本発明は、さらに、温血動物の性衝動を高める方法を提供し、この方法は、その必要がある温血動物に、有効量の式(Ⅰ)の化合物または式(Ⅰ)の化合物を含有する薬学的組成物を投与することを包含する。これらの組成物および方法は、例えば、性的機能不全(例えば、雄のインポテンツ)を処置し、および/または性的機能不全のない患者の性欲を高めるのに、使用され得る。別の例として、この治療有効量は、雄牛(または他の種畜)に投与して、精液射精を増大するのに使用され得、この場合、射精した精液は、繁殖計画の促進において、雌牛を妊娠させる必要があるときに使用するために、収集されて保存される。

10

【0017】

別の実施態様では、本発明は、温血動物のイオンチャンネル活性を変調するか、またはインピトロでのイオンチャンネル活性を変調するか、のいずれかのための方法で使用するための、式(Ⅰ)の化合物または式(Ⅰ)の化合物を含有する組成物を提供する。

20

【0018】

本発明のこれらの実施態様および他の実施態様は、以下の図面および詳細な説明を参照すると、明らかとなる。

【0019】

(発明の詳細な説明)

上で述べたように、本発明は、アミノシクロヘキシルエーテル化合物、このアミノシクロヘキシルエーテル化合物を含有する薬学的組成物、ならびにこの化合物および組成物のための種々の用途に関する。このような用途には、インピトロまたはインピボでのイオンチャンネルの遮断、不整脈の処置、麻酔の生起、および本明細書中で記述するような他の用途が挙げられる。本明細書中で使用する以下の定義および慣例の説明を参照すると、本発明を理解し易くなり得る。

30

【0020】

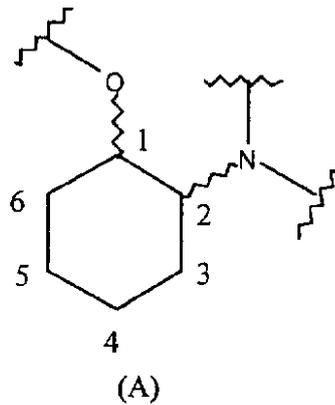
(定義および慣例)

本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物は、シクロヘキサン環の1位にてエーテル酸素原子を有し、そしてシクロヘキサン環の2位にて、アミン窒素原子を有し、他の位は、構造(A)で以下で示すように対応する順序で、番号が付けられている：

【0021】

【化21】

40



10

上式において、このシクロヘキサン環から 1 - 酸素原子および 2 - 窒素原子への結合は、シス関係またはトランス関係のいずれかで、相対的に配置され得る。本発明の好ましい実施態様では、このシクロヘキサン環のアミンおよびエーテル置換基の立体配置は、(R, R) - トランスまたは (S, S) - トランスのいずれかである。他の好ましい実施態様では、この立体配置は、(R, S) - シスまたは (S, R) - シスのいずれかである。

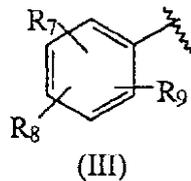
【0022】

本明細書中で描写した式では、置換基への結合、および/または分子フラグメントを化合物の残部に連結する結合は、環構造中の 1 個またはそれ以上の結合を交差するように、示され得る。このことは、この結合が、この環構造を構成する原子の任意の 1 個に結合され得る（そうでなければ、その原子では、水素原子が存在できる限りにおいて）ことを示す。構造中の特定の位置に特定の置換基（単数または複数）が確認されない場合には、その位置には、水素原子（単数または複数）が存在している。例えば、A - X - CH(R₅) - 基（ここで、A は、式 (III)）

20

【0023】

【化 2 2】

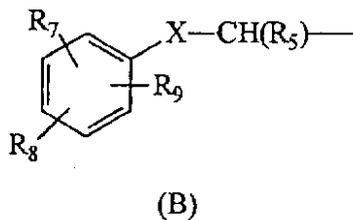


30

に相当する) を含有する本発明の化合物は、(B) 基：

【0024】

【化 2 3】



40

を有する化合物を包含することを意図している。

ここで、(B) 基は、そうでなければ水素で置換できる任意の環原子が、その代わりに、R₇、R₈ または R₉ で置換され得る基を包含することを意図しているが、但し、R₇、R₈ または R₉ の各々は、この環では、1 回、そして 1 回だけ現れる。R₇、R₈ または R₉ のいずれでも置換されない環原子は、水素で置換される。非芳香環が 1 個より多い R 基で置換されており、また、これらの R 基が、環結合を二分する結合で、この非芳香環と連結して

50

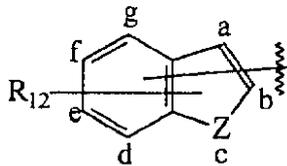
示されていることを本発明が特定している場合には、R基は、この環の異なる原子、またはこの環の同じ原子上で存在し得る（その原子が、そうでなければ、水素原子で置換できる限り）。

【0025】

同様に、本発明が、 $A - X - CH(R_5) -$ 基（ここで、Aは、アリール基（VI）

【0026】

【化24】



(VI)

10

に相当する)を含有する化合物を特定している場合、本発明は、 $-X - CH(R_5) -$ が、アリール基（VI）を形成する任意の原子にて、Xを介して、アリール基（VI）に結合される化合物を包含することを意図している（（VI）基の原子が、そうでなければ、水素原子で置換できる限り）。それゆえ、構造（VI）には、 $-X - CH(R_5) -$ 基が結合できる7個の位置（これらは、「a」～「g」の文字で確認されている）が存在しており、それは、これらの7個の位置のうち1個で、結合される。R₁₂基は、残りの6個の位置の1個、そして1個だけを占め、残りの5個の位置の各々では、水素原子が存在している。Zが二価原子（例えば、酸素またはイオウ）に相当するとき、Zは、 $-X - CH(R_5) -$ には直接結合できないことが分かる。

20

【0027】

本発明が、非対称二価基の位置を特定するとき、その二価基は、安定な化学構造を与える任意の可能な様式で、配置され得る。例えば、Xが $C(R_{14}, R_6) - Y -$ である $A - X - CH(R_5) -$ 基を有する化合物については、本発明は、 $A - C(R_{14}, R_6) - Y - CH(R_5) -$ 基および $A - Y - C(R_{14}, R_6) - CH(R_5) -$ 基の両方を有する化合物を提供する。

30

【0028】

置換基からこの中心シクロヘキサン環への波状結合は、その基が、この中心環の平面のいずれかの側に位置し得ることを意味する。

【0029】

本発明の化合物は、少なくとも2個の非対称炭素原子を含有し、それゆえ、鏡像異性体およびジアステレオマーとして存在している。他に述べられていなければ、本発明は、本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物の全ての鏡像異性体形状およびジアステレオマー形状を含む。純粋な立体異性体、鏡像異性体および/またはジアステレオマーの混合物、ならびに本発明の異なる化合物の混合物は、本発明の範囲内に含まれる。それゆえ、本発明の化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、個々のジアステレオマーとして、または鏡像異性体として、生じ得、全ての異性体形状が、本発明に含まれる。ラセミ化合物およびラセミ混合物は、立体異性体の50:50混合物を意味するものではない。

40

【0030】

「各場合において、独立して」との語句は、(i)本発明の化合物において、1回より多く、任意の変化が起こるとき、各場合でのその変化の定義は、各他の場合でのその定義とは無関係であること；および(ii)2個の異なる変数のいずれか1個（例えば、R₁およびR₂のセット内のR₁）の同定は、このセットの他の構成要素の同定に関係なく選択されることを意味することを意図している。しかしながら、置換基および/または変数の組合せは、このような組合せの結果として安定な化合物が生じる場合においてのみ、許容できる。

50

【 0 0 3 1 】

本発明に従って、本明細書中で使用されるように、以下の用語は、他に明白に述べられていなければ、以下の意味を有するように定義される：

「酸付加塩」とは、生体有効性および遊離塩基特性を保持する塩であって、生物学的ではないまたはその他で望ましくないわけではない塩を意味し、これらは、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）、または有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸など）から形成される。

【 0 0 3 2 】

「アシル」とは、規定数の炭素原子を含有するカルボニル - (C = O) - 基で終わる分枝または非分枝炭化水素フラグメントを意味する。例には、アセチル [C H ₃ C = O - 、 C ₂ アシル] およびプロピオニル [C H ₃ C H ₂ C = O - 、 C ₃ アシル] が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

「アルカノイルオキシ」とは、そのエーテル酸素がこの分子の結合点であるエステル置換基を意味する。例には、プロパノイルオキシ [(C H ₃ C H ₂ C = O - O - 、 C ₃ アルカノイルオキシ] およびエタノイルオキシ [C H ₃ C = O - O - 、 C ₂ アルカノイルオキシ] が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

「アルコキシ」とは、アルキル基により置換された O - 原子、例えば、メトキシ [- O C H ₃ 、 C ₁ アルコキシ] を意味する。

【 0 0 3 5 】

「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されたアルキレン基を意味する。例えば、メトキシエチル [C H ₃ O C H ₂ C H ₂ -] およびエトキシメチル [C H ₃ C H ₂ O C H ₂ -] は、共に、C ₃ アルコキシアルキル基である。

【 0 0 3 6 】

「アルコキシカルボニル」とは、そのカルボニル炭素がこの分子の結合点であるエステル置換基を意味する。例には、エトキシカルボニル [C H ₃ C H ₂ O C = O - 、 C ₃ アルコキシカルボニル] およびメトキシカルボニル [C H ₃ O C = O - 、 C ₂ アルコキシカルボニル] が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「アルキル」とは、規定数の炭素原子を含有し 1 個の結合点を有する分枝または非分枝炭化水素フラグメントを意味する。例には、n - プロピル (C ₃ アルキル)、i s o - プロピル (また、C ₃ アルキル) および t - ブチル (C ₄ アルキル) が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

「アルキレン」とは、規定数の炭素原子を含有し 2 個の結合点を有する分枝または非分枝炭化水素フラグメントである二価基を意味する。例には、プロピレン [- C H ₂ C H ₂ C H ₂ - 、 C ₃ アルキレン] がある。

【 0 0 3 9 】

「アルキルカルボキシ」とは、カルボン酸基 [- C O O H] で終わる分枝または非分枝炭化水素フラグメントを意味する。例には、カルボキシメチル [H O O C - C H ₂ - 、 C ₂ アルキルカルボキシ] およびカルボキシエチル [H O O C - C H ₂ C H ₂ - 、 C ₃ アルキルカルボキシ] が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

「アリール」とは、共役電子系を持った少なくとも 1 個の環を有する芳香族基を意味し、これには、炭素環式アリール、複素環式アリール (これはまた、ヘテロアリール基として、知られている) およびビアリール基が挙げられ、これらの全ては、必要に応じて、置換され得る。炭素環式アリール基は、一般に、本発明の化合物で好ましく、この場合、フェニル基およびナフチル基は、好ましい炭素環式アリール基である。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

「アラルキル」とは、その結合点の1個がアリール基に結合しているアルキレン基を意味する。アラルキル基の一例には、ベンジル基 [$C_6H_5CH_2-$ 、 C_7 アラルキル基] がある。

【0042】

「シクロアルキル」とは、飽和または不飽和であり得る環であって、全体的に炭素原子から形成された単環式、二環式または三環式であり得る環を意味する。シクロアルキル基の一例には、シクロペンテニル基 (C_5H_7-) があり、これは、5個の炭素 (C_5) の不飽和シクロアルキル基である。

【0043】

「炭素環式」とは、アリール環またはシクロアルキル環 (両方とも、上で定義されている) のいずれかであり得る環を意味する。

10

【0044】

「炭素環式アリール」とは、その芳香環を形成する原子が炭素原子である芳香族基を意味する。炭素環式アリール基には、単環式炭素環式アリール基 (例えば、フェニル)、および二環式炭素環式アリール基 (例えば、ナフチル) が挙げられ、これらの全ては、必要に応じて、置換され得る。

【0045】

「ヘテロ原子」とは、非炭素原子を意味し、この場合、本発明の化合物において、臭素、窒素、酸素、イオウおよびリンは、好ましいヘテロ原子であり、窒素、酸素およびイオウは、特に好ましいヘテロ原子である。

20

【0046】

「ヘテロアリール」とは、1個~9個の炭素原子を有し残りの原子がヘテロ原子であるアリール基を意味し、これには、「Handbook of Chemistry and Physics」(49th edition, 1968, R. C. Weast 著; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH) で記述されている複素環系が挙げられる。特に、Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems を参照せよ。適切なヘテロアリールには、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリルなどが挙げられる。

30

【0047】

「ヒドロキシアルキル」とは、水酸基 ($-OH$) を有する分枝または非分枝炭化水素フラグメントを意味する。例には、ヒドロキシメチル ($-CH_2OH$ 、 C_1 ヒドロキシアルキル) および1-ヒドロキシエチル ($-CHOHCH_3$ 、 C_2 ヒドロキシアルキル) が挙げられる。

【0048】

「チオアルキル」とは、アルキル基で置換されたイオウ原子、例えば、チオメチル (CH_3S- 、 C_1 チオアルキル) を意味する。

【0049】

イオンチャンネル活性に関連して「変調する」とは、イオンチャンネルの活性が、本発明の化合物または組成物または方法の投与に応答して、増大するかまたは低下するかいずれかであり得ることを意味する。それゆえ、このイオンチャンネルは、より多くのイオンを運搬するように活性化され得るか、またはこのチャンネルにより、より少ないイオンが輸送されるかイオンが輸送されないように、遮断され得る。

40

【0050】

治療用途のための「薬学的に受容可能なキャリア」とは、薬学技術分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 著、1985年) で記述されている。例えば、生理学的なpHでの無菌生理食塩水およびリン酸緩衝生理食塩水が使用され得る。その薬学的組成物中には、防腐剤、安定剤、染料および香料が供給され得

50

る。例えば、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルは、防腐剤として、添加され得る。(同上 1449 ページ)。さらに、酸化防止剤および懸濁剤が使用される得る(同上)。

【0051】

「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の塩を意味し、これは、このような化合物および有機酸または無機酸(酸付加塩)または有機塩基または無機塩基(塩基付加塩)の組合せから誘導される。本発明の化合物は、その遊離塩基または塩のいずれかの形状で使用され得、両方の形状は、本発明の範囲内に入ると考えられる。

【0052】

本発明の化合物の「治療有効量」は、投与経路、処置される温血動物の種類、および検討している特定の温血動物の物理的特性に依存している。これらの因子、およびこの量を決定することとのそれらの関係は、医学技術分野の当業者に周知である。この量および投与方法は、最適な効能を達成するように改造できるが、体重、常食、同時に行う投薬のような因子および医学技術分野の当業者が知っている他の因子に依存している。

【0053】

「式(I)の化合物を含有する」として本明細書中で記述されている組成物は、式(I)の1種より多い化合物を含有する組成物を包含する。

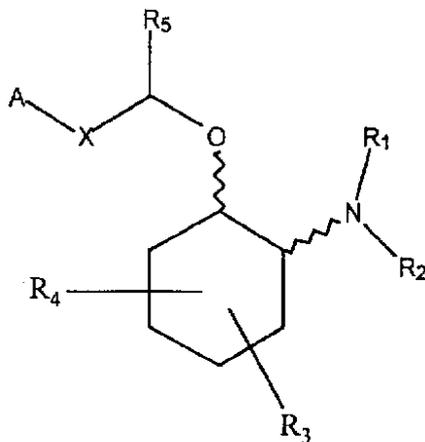
【0054】

(本発明の化合物)

本発明の化合物は、式(I)により表わされ得るアミンである：

【0055】

【化25】



(I)

式(I)の化合物は、アミノシクロヘキシルエーテルである。さらに具体的には、これらのアミノシクロヘキシルエーテルは、そのシクロヘキシル環の2位にて、アミン基 - N R₁ R₂ で置換されている。このシクロヘキシル環はまた、以下でさらに詳細に記述する追加置換基 (R₃ および R₄ と呼ばれる) で置換され得る。式(I)により表わされる化合物の特定の実施態様の例は、以下で記述する。

【0056】

置換基 R₁ および R₂ の選択に依存して、式(I)の化合物は、第一級アミン、第二級アミンまたは第三級アミンであり得る(すなわち、R₁ および R₂ の両方が水素であるか、R₁ および R₂ の1個だけが水素であるか、または R₁ および R₂ のいずれも水素ではない)。このアミンが第三級の場合、それは、環状アミンであり得る。アミン置換基 R₁ および R₂ は、独立して、以下で挙げられる置換基から選択され得る：水素、1個～8個の炭素原子を含有するアルキル基(すなわち、C₁～C₈アルキル)、3個～8個の炭素原子を含有するアルコキシアルキル基(すなわち、C₃～C₈アルコキシアルキル)、1個～8個の炭素

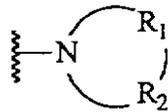
原子を含有するアルキル基であって、ここで、これらの炭素原子の1個は、水酸基で置換されている（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル）、および7個～12個の炭素原子を含有するアラルキル基（すなわち、 $C_7 \sim C_{12}$ アラルキル）。

【0057】

あるいは、 R_1 および R_2 は、式(I)にてそれらが直接結合している窒素原子と一緒にになるとき、式(II)により示される環を形成し得る：

【0058】

【化26】



(II)

10

ここで、式(II)の環は、図示した窒素だけでなく、3個～9個の追加環原子から形成され、この環原子は、独立して、炭素、窒素、酸素およびイオウから選択される；ここで、任意の2個の隣接環原子は、一重結合または二重結合により、共に結合され得、ここで、この追加炭素環原子の任意の1個またはそれ以上は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2 \sim C_4$ アシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイルオキシから選択される1個または2個の置換基で置換され得るか、あるいは置換されて、酸素およびイオウから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員複素環（例えば、アセタール、チオアセタール、ケタールまたはチオケタール基）を形成し得る；そして任意の2個の隣接した追加炭素環原子は、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環式環に融合され得、そしてこの追加窒素環原子の任意の1個またはそれ以上は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アシル、 $C_2 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルおよび $C_3 \sim C_8$ アルコキシアルキルから選択される置換基で置換され得る。融合環系を含有する置換基の例には、ペルヒドロインドリル基および1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基が挙げられる。

20

【0059】

式(II)の環に関連して、任意の2個の隣接環原子は、一重結合または二重結合により、共に結合され得る。それゆえ、式(II)の環は、飽和または不飽和であり得、不飽和環は、1個または1個より多い不飽和部位を含有し得る。言い換えれば、式(II)の環は、1個またはそれ以上の二重結合を含有し得るが、しかしながら、式(II)の不飽和環は、化学的に安定であることが分かる。

30

【0060】

あるいは、 R_1 および R_2 は、式(I)の2-アミノ窒素と一緒にになるとき、二環式環を完成し得る。二環式環には、例えば、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、および3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタンが挙げられる。これらの誘導体について、式(I)のシクロヘキシルエーテルの2-置換基は、以下の基である：3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、および3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル。

40

【0061】

好ましくは、 R_1 および R_2 は、一緒にになるとき、単一ヘテロ原子だけを含有する。好ましいヘテロ原子には、窒素、酸素およびイオウが挙げられる。 R_1 および R_2 が一緒になって酸素ヘテロ原子を含有する環の一例には、モルホリニル基がある。 R_1 および R_2 が一緒になって第二の窒素ヘテロ原子を含有する環の一例には、ピペラジニル基がある。

【0062】

50

シクロヘキサン置換基 R_3 および R_4 は、独立して、3、4、5 または 6 の環位置に結合され得る（すなわち、 R_3 および R_4 の両方は、同じ環位置に結合され得るか、または各々は、異なる環位置に結合され得る）。 R_3 および R_4 は、独立して、水素、ヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキルおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択され、 R_3 および R_4 の両方が、同じシクロヘキサン環原子に結合される場合、共に、酸素およびイオウから選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 員または 6 員複素環を形成し得る。好ましい複素環置換基は、単一酸素原子または単一イオウ原子のいずれかを含有する。

【0063】

X の種類に依存して、式 (I) でのエーテル側鎖 $-CH(R_5) - X - A$ は、いくつかの形状をとり得る。例えば、式 (I) の化合物は、 $-C(R_6, R_{14}) - Y -$ 基として X を有し得、ここで、Y は、直接結合、酸素原子 (O)、イオウ原子 (S) または $C_1 \sim C_4$ アルキレン基のいずれかであり得る。 R_6 および R_{14} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールおよびベンジルから選択されるか、または R_6 および R_{14} は、それらが結合している炭素と一緒にいるとき、スピロ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し得る。それゆえ、本発明の化合物には、 R_6 および R_{14} が水素でありかつ Y が直接結合（その結果、X は、 CH_2 となり得る）である式 (I) の化合物が挙げられる。

10

【0064】

あるいは、X は、アルケニレン部分（例えば、シス - またはトランス - アルケニレン部分、 $C(R_{13}) = CH$ ）であり得、ここで、 R_{13} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリールまたはベンジルのいずれかであり得る。X がアルケニレン部分である式 (I) の化合物について、X は、好ましくは、トランス - アルケニレン部分である。

20

【0065】

あるいは、X は、直接結合であり得る。A、X および他の変数の選択とは無関係に、 R_5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールおよびベンジルから選択される。

【0066】

エーテル側鎖成分 A は、一般に、疎水性部分である。典型的には、疎水性部分は、非極性化学基（例えば、炭化水素、またはハロゲンまたはエーテルで置換された炭化水素、あるいは窒素、酸素またはイオウ環原子を含有する複素環基）から構成される。適切な炭化水素には、 $C_5 \sim C_{12}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_{13}$ 炭素環式環がある。特に好ましい環状炭化水素には、選択された芳香族基（例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、インデニル、アセナフチルおよびフルオレニル）が挙げられ、それぞれ、式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) または (VIII) により表わされる。

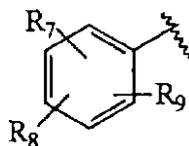
30

【0067】

本発明の化合物内で適切な「A」基には、式 (III) により表わされるフェニル環がある：

【0068】

【化27】



(III)

40

ここで、 R_7 、 R_8 および R_9 は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、アリールおよび N (R_{15} , R_{16})

50

から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンシルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

【0069】

Xが直接結合または CH_2 である式(I)の化合物については、 R_7 、 R_8 および R_9 の少なくとも1個は、好ましくは、アミン($-NR_{15}R_{16}$ であって、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンシルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキルまたはアリアル基から選択される。Xが $CH=CH$ でありかつ R_3 および R_4 が水素である式(I)の化合物については、 R_7 、 R_8 および R_9 の少なくとも1個は、好ましくは、水素以外の置換基である。

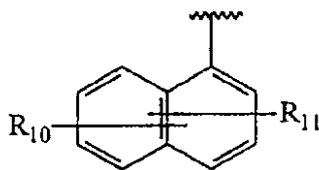
10

【0070】

本発明の化合物で適切な他の「A」基には、式(IV)により表わされる1-ナフチル基がある：

【0071】

【化28】



20

(IV)

ここで、 R_{10} および R_{11} は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンシルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキルおよび $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、アセチル、メタンシルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

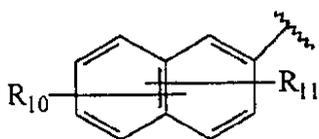
30

【0072】

本発明の化合物で適切な他の「A」基には、式(V)により表わされる2-ナフチル基がある：

【0073】

【化29】



40

(V)

ここで、 R_{10} および R_{11} は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンシルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキルおよび $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され、ここで、 R_{15} および R_{16} は、上で定義したように、独立して、水素、アセチル、メタンシルホニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。

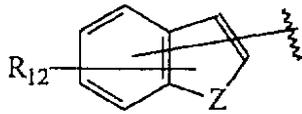
【0074】

50

本発明の化合物で適切な他の「A」基には、式(VI)により表わされる芳香族基がある：

【0075】

【化30】



(VI)

10

ここで、R₁₂は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂~C₇アルカノイルオキシ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₂~C₇アルコキシカルボニル、C₁~C₆チオアルキルおよびN(R₁₅, R₁₆)から選択され、ここで、R₁₅およびR₁₆は、独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁~C₆アルキルから選択される；そしてZは、CH、CH₂、O、NおよびSから選択され、ここで、ZがCHまたはNのとき、Zは、式(I)で示した「X」に直接結合され得るか、あるいはZがNのとき、Zは、R₁₇に直接結合され得、そしてR₁₇は、水素、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、アリアルおよびベンジルから選択される。

20

【0076】

Zが、メチレン、窒素、酸素およびイオウのとき、式(VI)のアリアル基は、それぞれ、インデン、インドール、ベンゾフランおよびチアナフテンの誘導体である。式(VI)の好ましい複素環基には、インドール(ここで、Zは、NHである)、ベンゾフラン(ここで、Zは、Oである)、およびチアナフテン(ここで、Zは、Sである)が挙げられる。以下で記述するように、好ましい実施態様では、Zは、O、SまたはN-R₁₇であり、特に好ましい実施態様では、Zは、OまたはSである。

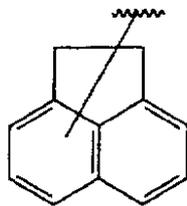
【0077】

本発明の化合物で適切な他の「A」基には、式(VII)により表わされるアセナフチル基がある：

30

【0078】

【化31】



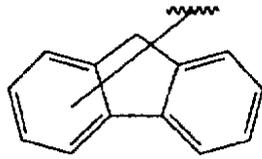
(VII)

40

本発明の化合物で適切なさらに他の「A」基には、式(VIII)により表わされるフルオレニル基がある：

【0079】

【化32】



(VIII)

好ましくは、Xが、直接結合または CH_2 のときだけ、エーテル側鎖成分Aは、アセナフチル基またはフルオレニル基である。さらに好ましい実施態様では、このアセナフチル基は、1-アセナフチル基であり、そしてこのフルオレニル基は、9-フルオレニル基である。

10

【0080】

上で言及したように、本発明は、式(I)により表わされるアミノシクロヘキシルエーテルを提供する。好ましい実施態様では、Xは、 $(\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ である。これらの実施態様について、Yは、好ましくは、直接結合、酸素原子またはイオウ原子である。特に好ましい実施態様では、Yは、直接結合または酸素原子である。他の好ましい実施態様では、Yは、直接結合であり、そしてXは、 $\text{C}(\text{R}_6, \text{R}_{14})$ であり、ここで、 R_6 および R_{14} は、上で定義したとおりである。他の好ましい実施態様(ここで、Xは、 $\text{C}(\text{R}_{13}) = \text{CH}$ である)では、 R_{13} は、水素原子である。これらの実施態様について、 R_3 および R_4 は、好ましくは、独立して、4位または5位で、このシクロヘキサン環に結合される。

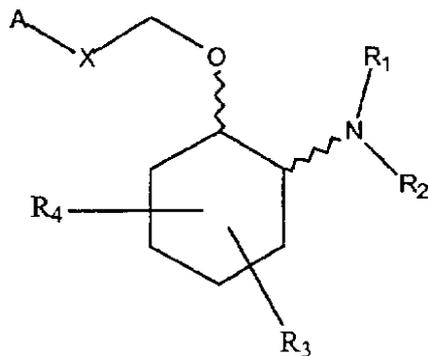
20

【0081】

好ましい実施態様では、本発明は、式(IX)を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0082】

【化33】



(IX)

30

ここで、各場合において、独立して、

Xは、直接結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}(\text{R}_6, \text{R}_{14})-\text{Y}-$ から選択される；

Yは、直接結合、OおよびSから選択される；そして

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、AおよびZは、式(I)の化合物について上記のように定義される。

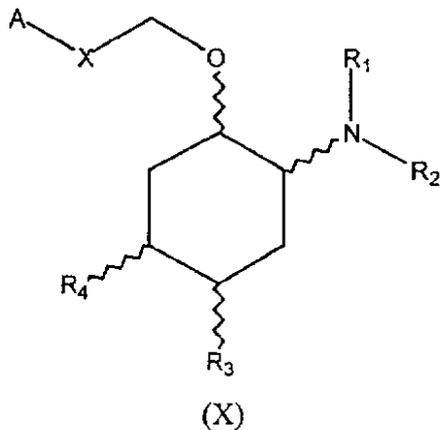
40

【0083】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式(X)を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0084】

【化34】



10

ここで、各場合において、独立して、

Xは、直接結合、 $-CH=CH-$ および $-C(R_6, R_{14})-Y-$ から選択される；

Yは、直接結合、OおよびSから選択される；

R_1 、 R_2 、 R_6 および R_{14} は、式(I)の化合物について上記のように定義される；

R_3 および R_4 は、独立して、その4-位または5-位にて、このシクロヘキサン環に結合され、そして独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される；そして

Aは、 $C_5 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ならびに式(I)の化合物について上記のように定義した式(III)、(IV)、(V)および(VI)のいずれかから選択され、ここで、Z、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、式(I)の化合物について上記のように定義される。

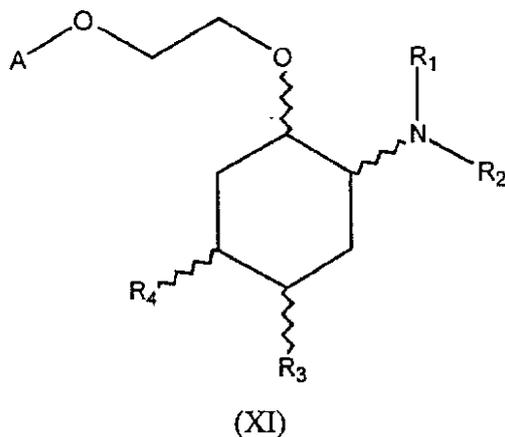
20

【0085】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式(XI)を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0086】

【化35】



30

ここで、各場合において、独立して、

R_1 および R_2 は、式(I)の化合物について上記のように定義される；

R_3 および R_4 は、独立して、その4-位または5-位にて、このシクロヘキサン環に結合され、そして独立して、水素およびメトキシから選択される；そして

Aは、 $C_5 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ならびに式(I)の化合物について上記のように定義した式(III)、(IV)、(V)および(VI)のいずれかから選択され、ここで、Z、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、式(I)の化合物について上記のように定義される。

40

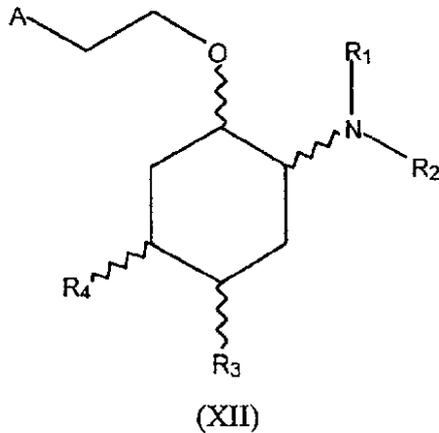
【0087】

50

他の好ましい実施態様では、本発明は、式 (XII) を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0088】

【化36】



10

ここで、各場合において、独立して、

R_1 および R_2 は、式 (I) の化合物について上記のように定義される；

R_3 および R_4 は、独立して、その 4 - 位または 5 - 位にて、このシクロヘキサン環に結合され、そして独立して、水素およびメトキシから選択される；そして

A は、 $C_5 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ならびに式 (I) の化合物について上記のように定義した式 (III)、(IV)、(V) および (VI) のいずれかから選択され、ここで、Z、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、式 (I) の化合物について上記のように定義される。

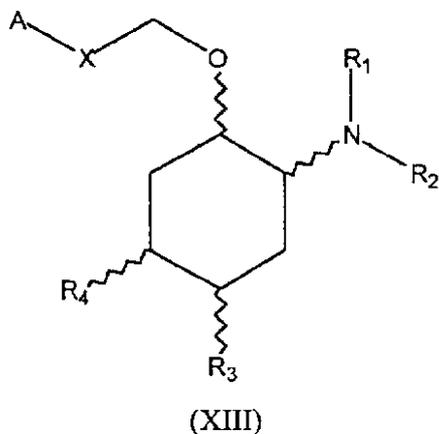
20

【0089】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式 (XIII) を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0090】

【化37】



30

ここで、各場合において、独立して、

X は、直接結合および $-CH=CH-$ から選択される；

R_1 および R_2 は、式 (I) の化合物について上記のように定義される；

R_3 および R_4 は、独立して、その 4 - 位または 5 - 位にて、このシクロヘキサン環に結合され、そして独立して、水素およびメトキシから選択される；そして

A は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ならびに式 (I) の化合物について上記のように定義した式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) および (VIII) のいずれ

40

50

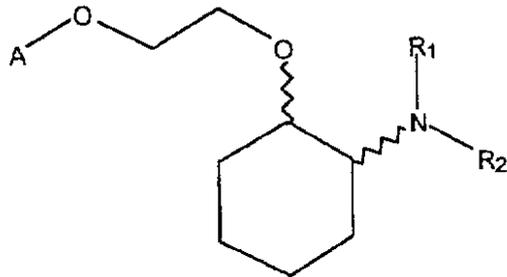
かから選択され、ここで、 R_8 および R_9 は、式(I)の化合物について上記のように定義され、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、水素であり、そしてZは、O、SおよびN- R_{17} から選択され、ここで、 R_{17} は、水素およびメチルから選択される；但し、Xが直接結合であるときに限り、Aは、式(VII)および(VIII)から選択され得る。

【0091】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式(XIV)を有する化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0092】

【化38】



(XIV)

ここで、各場合において、独立して、

R_1 および R_2 は、式(I)の化合物について上記のように定義される；

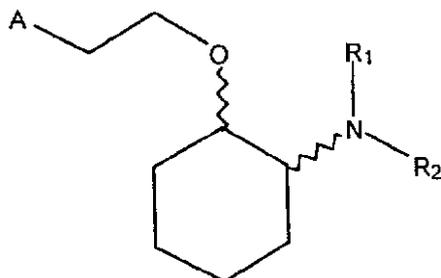
Aは、式(I)の化合物について上記のように定義した式(III)、(IV)、(V)および(VI)のいずれかから選択され、ここで、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、水素であり、 R_8 および R_9 は、独立して、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、メタンホルホンアミド、メタノイルオキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、スルファミル、チオメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシおよび NH_2 から選択されるが、但し、 R_8 および R_9 の少なくとも1個は、水素ではない；そしてZは、OおよびSから選択される。

【0093】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式(XV)を有する化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0094】

【化39】



(XV)

ここで、各場合において、独立して、

R_1 および R_2 は、式(I)の化合物について上記のように定義される；そして

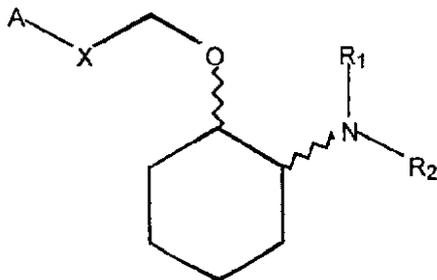
Aは、式(I)の化合物について上記のように定義した式(III)、(IV)、(V)および(VI)のいずれかから選択され、ここで、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、水素であり、 R_8 および R_9 は、独立して、水素、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、メタンホルンアミド、メタノイルオキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、スルファミル、チオメチル、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシおよび NH_2 から選択されるが、但し、 R_8 および R_9 の少なくとも1個は、水素ではない；そしてZは、OおよびSから選択される。

【0095】

他の好ましい実施態様では、本発明は、式(XVI)を有する化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を提供する：

【0096】

【化40】



(XVI)

ここで、各場合において、独立して、

Xは、直接結合、トランス- $CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ および $-CH_2-O-$ から選択される；

R_1 および R_2 は、共に、メトキシエチルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にいるとき、ピロリジニル、ケトピロリジニル、アセトキシピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ケトピペリジニル、アセチルピペラジニル、1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル、ヘキサヒドロアゼピニル、モルホリニル、N-メチルピペラジニルおよび3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニルから選択される環を完成する；そして

Aは、シクロヘキシル、モノクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-プロモフェニル、2,4-ジプロモフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-ベンゾ(b)チオフェニル、4-ベンゾ(b)チオフェニル、(2-トリフルオロメチル)フェニル、2,4-ジ(トリフルオロメチル)フェニルおよび(4-トリフルオロメチル)フェニルから選択される。

【0097】

以下は、本発明のさらに好ましい化合物である：

【0098】

【化41】

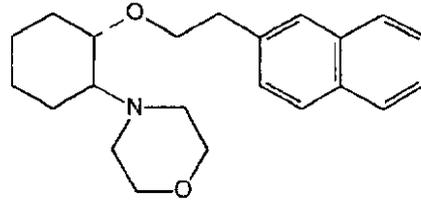
10

20

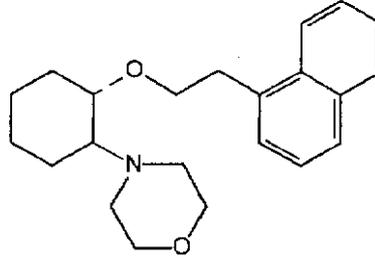
30

40

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-(2-ナフテトキシ)]シクロヘキサン

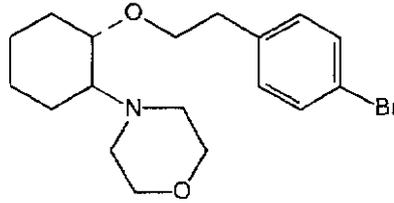


(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-(1-ナフテトキシ)]シクロヘキサン



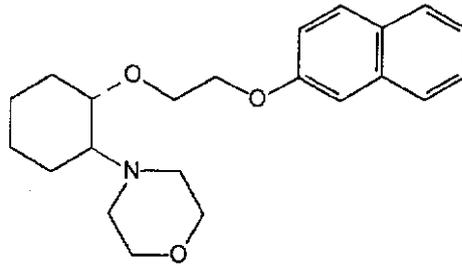
10

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-(4-ブロモフェネトキシ)]シクロヘキサン

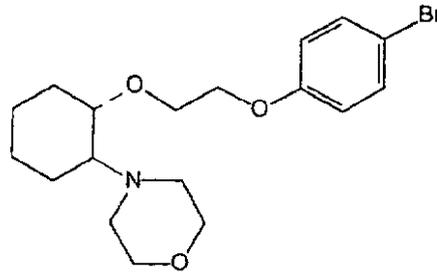


20

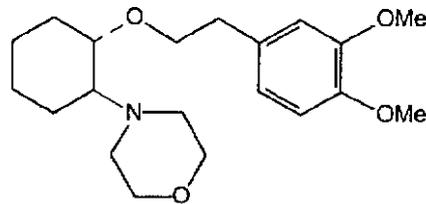
【化41】の続き、

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-[2-(2-ナフトキシ)エトキシ]]シクロヘキサン

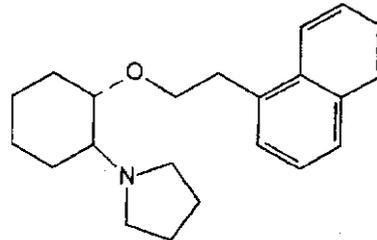
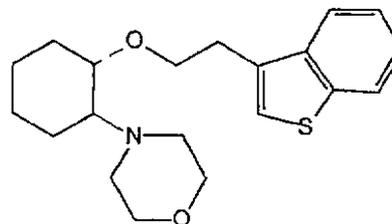
10

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]]シクロヘキサン

20

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-
1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)]シクロヘキサン

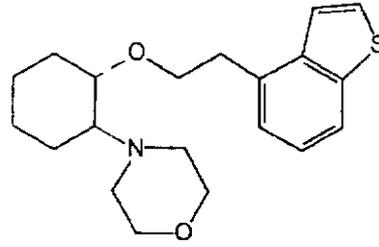
30

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(1-ピロリジニル)-
1-(1-ナフテネトキシ)]シクロヘキサン(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-1-
(2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル))]シクロヘキサン

40

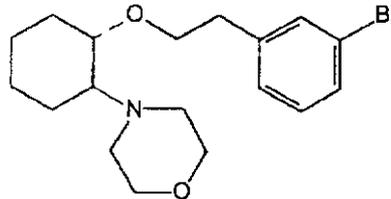
【化41】の続き

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-1-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)]シクロヘキサン

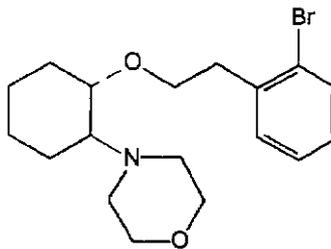


10

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-1-(3-ブロモフェニル)]シクロヘキサン

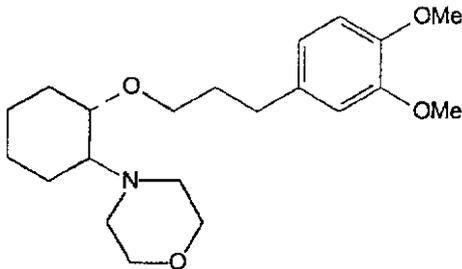


(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-1-(2-ブロモフェニル)]シクロヘキサン



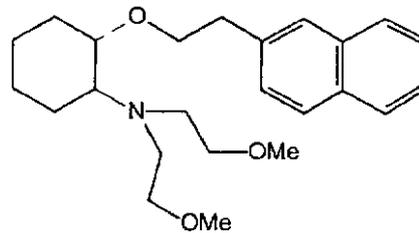
20

(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-(4-モルホリニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)]シクロヘキサン



30

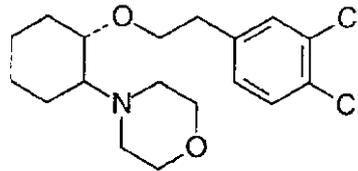
(1R, 2R)/(1S, 2S)-[2-[ビス(2-メチルエチル)アミノ]-1-(2-ナフテチル)]シクロヘキサン



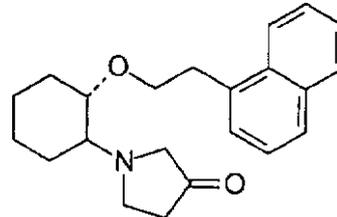
40

【化41】の続き

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(4-モルホリニル)-1-(3,4-ジクロロフェネチル)シクロヘキサン

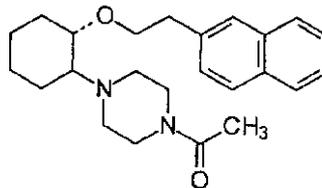


(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジン-1-イル)-1-(1-ナフテネチル)シクロヘキサン



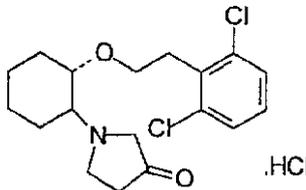
10

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1-アセチルピペラジニル)-1-(2-ナフテネチル)シクロヘキサン

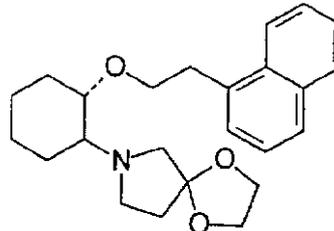


20

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジン-1-イル)-1-(2,6-ジクロロフェネチル)シクロヘキサン

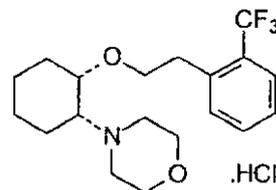


(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル]-1-(1-ナフテネチル)シクロヘキサン

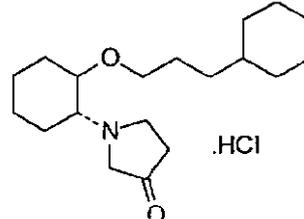


30

(1R, 2S)/(1S, 2R)-2-(4-モルホリニル)-1-[(2-トリフルオロメチル)フェネチル]シクロヘキサン塩酸塩



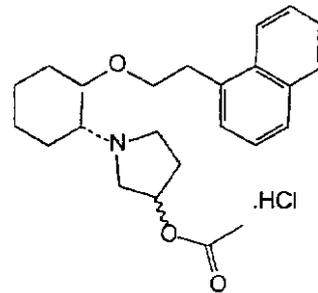
(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジン-1-イル)-1-[3-(シクロヘキシル)プロピル]シクロヘキサン塩酸塩



40

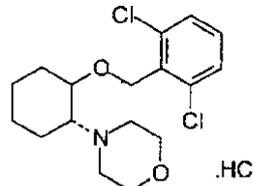
【化41】の続き

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-アセチルピロリジン)-1-(1-ナフチル)シクロヘキサン塩酸塩

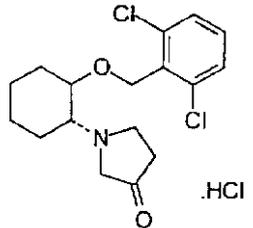


10

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(4-メルホリニル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]シクロヘキサン塩酸塩

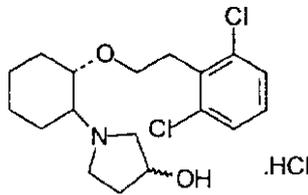


(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジン)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]シクロヘキサン塩酸塩

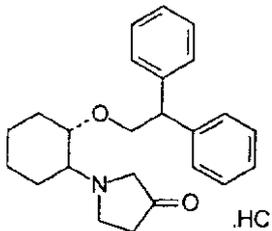


20

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]シクロヘキサン塩酸塩

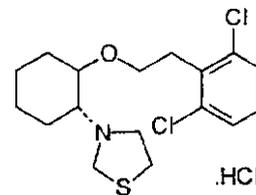


(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジン)-1-(2,2-ジフェニルエチル)シクロヘキサン塩酸塩



30

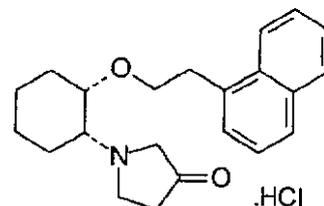
(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-チアゾリジン)-1-(2,6-ジクロロフェニル)シクロヘキサン塩酸塩



40

【化41】の続き

(1R, 2R)/(1S, 2R)-2-(3-ケトピロリジン)-1-(1-ナフチル)シクロヘキサン塩酸塩



本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物は、シクロヘキサン環上で1, 2配列で配置されたアミノ側鎖およびエーテル側鎖を含有する。従って、これらのアミノ側鎖およびエーテル側鎖は、互いに対して、およびこのシクロヘキサン環の平面に対して、シスまたはトランスのいずれかの関係で配置され得る。本発明は、シスまたはトランス化合物が調製され得る合成方法を提供する。

【0099】

本発明のトランス化合物は、公知の合成方法（例えば、Shanklin, Jr.ら、米国特許第5, 130, 309号を参照）と類似して、調製され得る。図1は、本発明のトランス化合物の調製を概説しており、この場合、この調製は、実施例1でさらに十分に記述されている。図1で概説するように、本発明のトランス化合物の調製は、以下の4工程手順により、達成され得る。

10

【0100】

第一工程（これは、図1では、「i）」と示している）では、シクロヘキセンエポキシドは、アミンで開環反応を受ける。例えば、Szmuskovicz、米国特許第4, 145, 435号を参照。この反応は、室温で起こり得るものの、商業上望ましい時間長で、この反応を完結させるために、典型的には、高温が好ましい。この反応は、典型的には、溶媒（例えば、水）中で行われ、この溶媒の還流温度は、適切な温度を与える。このアミンおよびシクロヘキセンエポキシドの等モル量は、典型的に、十分な結果を与える。いずれにしても、このアミン窒素は、このエポキシド基と反応して、1-ヒドロキシ2-アミノシクロヘキサンを形成し、この場合、この水酸基およびアミン基は、典型的には、トランス関係で配置される。この一般的な反応では、広範囲のアミン化合物および置換シクロヘキセンオキシドが使用され得、図1は、このアミンがモルホリンでありかつこのシクロヘキセンオキシドが置換されていない場合でのこの反応を図示している。他の反応性官能基を含有し得る他のアミンまたは置換シクロヘキセンエポキシドについては、工程i)を実行する前に、適切な保護基が導入される。適切な保護基は、例えば、Greene, 「Protective Groups in Organic Chemistry」(John Wiley & Sons, New York NY (1991))で述べられている。

20

【0101】

第二工程（これは、図1では、「ii）」と示している）では、このエポキシドから誘導した水酸基は、活性形態に変換される。本明細書中で使用する「活性形態」とは、この水酸基が良好な脱離基に変換されることを意味する。図1で図示した脱離基は、メシレート基であり、それは、好ましい脱離基である。しかしながら、この水酸基は、当該技術分野で周知の手順に従って、他の脱離基に変換できる。典型的な反応では、このアミノシクロヘキサノール化合物は、塩基（例えば、図1で示すようなトリエチルアミン）の存在下にて、メタンスルホンクロリドで処理される。この反応は、約0 で、充分に行われる。より多くの貴重なアミノシクロヘキサノールを最大限に活性形態に変換するためには、典型的には、このアミノシクロヘキサノールに対して過剰のメタンスルホンクロリドが好ましい。一部の他のアミノシクロヘキサノール化合物については、工程ii)を実行する前に、適切な保護基を導入する必要がある。適切な保護基は、例えば、Greene, 「Protective Groups in Organic Chemistry」(John Wiley & Sons, New York NY (1991))で述べられている。

30

40

【0102】

第三工程（これは、図1では、「iii）」と示している）では、アルコールを強塩基と反応させて、アルコキシド塩を得る。強塩基を用いたアルコールのアルコキシド（これはまた、アルコラートとしても知られている）への変換は、一般的な反応であり、広範囲のヒドロキシ含有化合物を用いて、作用する。ある場合には、このアルコール化合物は、他の反応性官能基（これらは、このアルコールと強塩基との接触前に、望ましくは、保護される）を有し得る。適切な保護基は、例えば、Greene, 「Protective

50

Groups in Organic Chemistry」(John Wiley & Sons, New York NY (1991))で述べられている。このようなアルコールは、市販されているか、あるいは当該技術分野で記述されているか、またはそこから適合される手順により得られるかのいずれかであり、この場合、適切な手順は、アメリカ化学会により明らかにされ、出版されているように、ケミカルアブストラクトおよびそのインデックスによって、確認され得る。

【0103】

第四工程(これは、図1では、「iv)」と示している)では、工程「iii)」のアルコールを、工程「ii)」の活性化アミノシクロヘキサノールと反応させる。それゆえ、一般的に述べると、本発明の化合物は、活性形態の適切な1,2-アミノシクロヘキサノール(1モル)とアルコール(1.25モル)(これは、選択したアルコール(1.25モル)を、例えば、水素化ナトリウム(1.3モル)で処理することにより、調製される)とを反応させることにより、調製され得る。この1,2-アミノシクロヘキサノール(1モル)は、メタンスルホニルクロリド(1.25モル)およびトリエチルアミン(1.5モル)の存在下にて、対応するメシレートを形成することにより、活性化できる。このメシレートは、適切な溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中にて、このアルコールに迅速に添加される。その反応温度は、望ましくない副反応(例えば、 β -脱離)を回避するために、注意深くモニターされる。一般に、本発明の化合物を形成するには、80~90の反応温度で2時間が、典型的には、適切である。この反応が実質的に完結するまで進行したとき、その所望生成物は、従来の有機化学の技術により、この反応混合物から回収され、そして一般に、カラムクロマトグラフィー、続く再結晶により、精製される。保護基は、この反応手順の適切な段階で、除去され得る。適切な方法は、例えば、Greene, 「Protective Groups in Organic Chemistry」(John Wiley & Sons, New York NY (1991))で述べられている。

【0104】

上記反応手順(これは、図1で示した)は、その遊離塩基として、このアミノシクロヘキシルエーテルを生成する。その純粋な鏡像異性体形態は、分取用キラルHPLCにより、得ることができる。この遊離塩基は、もし望ましいなら、公知方法により、その一塩酸塩に変換され得、引き続いて、もし望ましいなら、無機塩または有機塩との反応により、他の酸付加塩に変換され得る。酸付加塩はまた、ある酸付加塩を、当初の塩のアニオンの酸よりも強い酸と反応させることにより、複分解的に(metathetically)調製できる。

【0105】

本発明のシスまたはトランス化合物は、図2で概説した化学反応に従って、調製され得る。図2で示したように、1,2-アミノシクロヘキサノンは、オキサリルクロリド/ジメチルスルホキシドを用る、対応するトランス-1,2-アミノシクロヘキサノール化合物(これは、上記のようにして、調製され得る)のSwern酸化により、調製され得る(例えば、Synthesis 1980, 165を参照)。このアミノシクロヘキサノンを水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムで引き続いて還元することにより、シス-およびトランス-アミノシクロヘキサノールの混合物が得られる。アミノアルコールの混合物は、触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下にて、トルエン中の共沸蒸留により、適切なカルボン酸でエステル化され得、シス-およびトランス-エステルのジアステレオマー混合物が得られる。ジアステレオマーエステルの混合物は、当業者により、分取クロマトグラフィーによって分離できる。このラセミス-またはトランスエステルの調製は、次いで、ルイス酸の存在下にて、水素化ホウ素ナトリウムを用いて、対応するラセミ体のシス-またはトランスエーテルに還元できる(例えば、J. Org. Chem. 25, 875, 1960およびTetrahedron 18, 953, 1962を参照)。このラセミ体のシスエーテルは、このトランス化合物について、上で述べたように、分取キラルHPLCにより、分割できる。

10

20

30

40

50

【0106】

あるいは、本発明のシスおよびトランス化合物は、図3で概説した化学反応に従って、調製され得る。図3で示すように、シクロヘキセンオキシドを、 $Mg(ClO_4)_2$ の存在下にて、アルコール(ROH)と反応させて(例えば、M. Chiniら、Synlett, 673~676, 1992を参照)、1,2-ヒドロキシシクロヘキシルエーテルが得られ得る。ニクロム酸ピリジニウムを用いた酸化(例えば、R. Oshimura、J. Org. Chem., 50, 2613~2621, 1985を参照)により、対応する1,2-アルコキシシクロヘキサノンが得られた。引き続いた還元的アミノ化(R. F. Borchら、J. Am. Chem. Soc., 93(12), 2897~2904, 1971)により、シス-およびトランス-アミノシクロヘキシルエーテルの混合物が得られる。ジアステレオマーエーテルの混合物は、当業者により、クロマトグラフィーによって分離できる。そのように調製したラセミ体のシス-またはトランス-エーテルは、次いで、当該分野で周知の古典的な再結晶方法により、または分取キラルHPLCにより、分割され得、個々の鏡像異性体：トランス-(1R, 2R)、トランス-(1S, 2S)、シス-(1R, 2S)またはシス-(1S, 2R)アミノエーテルが得られる。

10

【0107】

本明細書中で記述した合成手順は、特に、当該技術分野で一般的な知識で実行される場合、本発明の化合物の合成、単離および精製を行なうための十分な指針を当業者に与える。

【0108】

(組成物および投与様式)

他の実施態様では、本発明は、1種またはそれ以上の不活性キャリア、賦形剤および希釈剤だけでなく任意成分(もし、望ましいなら)と混合して、またはそうでなければ、会合して、上記シクロヘキシルアミン化合物を含有する組成物を提供する。これらの組成物は、例えば、アッセイ標準、大量貨物輸送を行うための便利な手段、または薬学的組成物として、有用である。本発明の化合物のアッセイ可能な量とは、当業者に周知で理解されている標準的なアッセイ手順および技術により容易に測定可能である量である。本発明の化合物のアッセイ可能な量は、一般に、この組成物の全量の約0.001重量%~約75重量%で変わる。不活性キャリアには、本発明の化合物を分解またはそうでなければ共有的な反応をしない任意の物質が挙げられる。適切な不活性キャリアの例には、水；水性緩衝液(例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析で一般に有用なもの)；有機溶媒(例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、ヘキサンなど(これらは、インビトロでの診断またはアッセイで使用するのに適切であるが、典型的には、温血動物への投与に適切ではない))；および薬学的に受容可能なキャリア(例えば、生理食塩水)がある。

20

30

【0109】

それゆえ、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と混合して、上記シクロヘキシルアミン化合物を含有する薬学的組成物または獣医学的組成物(以下、単に、薬学的組成物と呼ぶ)を提供する。本発明は、さらに、薬学的に受容可能なキャリアと会合して、有効量の上記シクロヘキシルアミン化合物を含有する薬学的組成物を提供する。

【0110】

本発明の薬学的組成物は、この組成物を患者に投与することが可能な任意の形態であり得る。例えば、この組成物は、固体、液体または気体(エアロゾル)の形態であり得る。典型的な投与経路には、経口、局所、非経口、舌下、直腸、膺および鼻腔内が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する非経口との用語には、皮下注射、静脈内、筋肉内、硬膜外、胸骨内の注射または注入技術が挙げられる。本発明の薬学的組成物は、この組成物を患者に投与すると、その中に含有される活性成分がバイオアベイラブルとなり得るように、処方される。患者に投与する組成物は、1個またはそれ以上の投薬量単位の形態をとり、この場合、例えば、錠剤、カプセルまたはカシェ剤は、単一投薬量単位であり得、エアロゾル形態でのシクロヘキシルアミン化合物の容器は、複数の投薬量単位を保持し得る。

40

50

【0111】

この薬学的組成物を製造するのに使用される物質は、薬学的に純粋でありかつ使用する量で非毒性であるべきである。本発明の組成物は、特に望ましい効果が知られている1種またはそれ以上の化合物（活性成分）を含有し得る。例えば、本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物と、エピネフリンが併用され得、局所麻酔を誘発するのに有用な組成物が提供される。この薬学的組成物中の活性成分（単数または複数）の最適投薬量が、種々の要因に依存することは、当業者に明らかである。関連した要因には、検体のタイプ（例えば、ヒト）、この活性成分の特定の形態、投与様式および使用する組成が挙げられるが、これらに限定されない。

【0112】

一般に、この薬学的組成物は、1種またはそれ以上のキャリアと混合して、本明細書中で記述したシクロヘキシルアミン化合物を含有する。このキャリア（単数または複数）は、微粒子状であり得、その結果、この組成物は、例えば、錠剤または粉末の形態である。このキャリア（単数または複数）は、液体であり得、この組成物は、例えば、経口シロップまたは注射液である。さらに、このキャリア（単数または複数）は、例えば、吸入投与で有用なエアロゾル組成物を提供するために、気体状であり得る。

【0113】

経口投与が意図される場合、この組成物は、好ましくは、固体形態または液体形態のいずれかであり、この場合、半固体形態、半液体形態、懸濁液形態およびゲル形態は、本明細書中で固体または液体のいずれかと見なす形態に含まれる。

【0114】

経口投与用の固体組成物として、この組成物は、粉末、顆粒、圧縮錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、チューインガム、オブラート、トローチ剤などの形態に処方され得る。このような固体組成物は、典型的には、1種またはそれ以上の不活性希釈剤または食用キャリアを含有する。さらに、1種またはそれ以上の以下のアジュバントが、存在し得る：結合剤（例えば、シロップ、アカシア、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン、およびそれらの混合物）；賦形剤（例えば、デンプン、ラクトースまたはデキストリン）；崩壊剤（例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、コーンスターチなど）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotex）；充填剤（例えば、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール、メチルセルロース、およびそれらの混合物）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、高分子量重合体（例えば、ポリエチレングリコール）、高分子量脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、シリカ）；湿潤剤（例えば、硫酸ラウリルナトリウム）；グライダント（glidant）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味料（例えば、スクロースまたはサッカリン）；香味剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料）；および着色剤。

【0115】

この組成物がカプセル形態（例えば、ゼラチンカプセル）のとき、それは、上記種類の物質に加えて、液体キャリア（例えば、ポリエチレングリコールまたは脂肪油）を含有し得る。

【0116】

この組成物は、液体（例えば、エリキシル剤、シロップ、溶液、水性または油性の乳濁液あるいは懸濁液）の形態であり得、または乾燥粉末（これは、使用前、水および/または他の液体媒体で再構成され得る）の形態でさえあり得る。この液体は、2つの例として、経口投与用または注射による送達用であり得る。経口投与が意図される場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加えて、1種またはそれ以上の甘味料、増粘剤、保存剤（例えば、アルキルp-ヒドロキシベンゾエート）、色素/着色剤および香味賦活剤を含有する。注射による投与が意図される組成物では、1種またはそれ以上の界面活性剤、保存剤（例えば、アルキルp-ヒドロキシベンゾエート）、湿潤剤、分散剤、懸濁剤（例えば、ソ

10

20

30

40

50

ルピトール、グルコースまたは他の糖シロップ)、緩衝液、安定剤および等張剤が含有され得る。この乳化剤は、レシチンまたはソルピトールモノオレエートから選択され得る。

【0117】

本発明の液体薬学的組成物は、溶液、懸濁液または他の類似の形態のいずれであろうと、1種またはそれ以上の、以下のアジュバントを含有し得る：無菌希釈剤（例えば、注射用の水、食塩水溶液（好ましくは、生理食塩水）、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム、固定油（例えば、合成モノまたはジグリセリド（これらは、その溶媒または懸濁媒体として、役立ち得る）、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒））；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）；キレート化剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；緩衝液（例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩）および等張性の調整用の試薬（例えば、塩化ナトリウムまたはブドウ糖）。この非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器または複数用量バイアル（これらは、ガラスまたはプラスチックから製造される）に封入できる。生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射可能薬学的組成物は、好ましくは、無菌である。

10

【0118】

非経口投与または経口投与のいずれかが意図される液体組成物は、適切な投薬量が得られるように、一定量の本発明の化合物を含有すべきである。典型的には、この量は、この組成物中の本発明の化合物の少なくとも0.01%である。経口投与が意図される場合、この量は、この組成物の重量の0.1%と約70%の間で、変わり得る。好ましい経口組成物は、約4%と約50%の間のこの活性シクロヘキシルアミン化合物を含有する。本発明による好ましい組成物および製剤は、非経口投薬量単位が0.01重量%と10重量%の間の活性成分を含有するように、調製される。

20

【0119】

この薬学的組成物は、局所投与が意図され得、この場合、そのキャリアは、適切には、溶液、乳濁液、軟膏、クリームまたはゲル基剤を含有し得る。この基剤は、例えば、以下の1種またはそれ以上を含有し得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜ロウ、鉱油、希釈剤（例えば、水およびアルコール）、および乳化剤および安定剤。増粘剤は、局所投与用の薬学的組成物中に存在し得る。経皮投与が意図される場合、この組成物には、経皮パッチまたはイオン導入デバイスが挙げられ得る。局所製剤は、約0.1~約25% w/v（単位容量あたりの重量）の一定濃度の本発明化合物を含有し得る。

30

【0120】

この組成物は、例えば、座剤（これは、直腸で融けて、この薬剤を放出する）の形態で、直腸投与が意図され得る。直腸投与用の組成物は、適切な非刺激性賦形剤として、油性基剤を含有し得る。このような基剤には、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。低融点ワックスは、座剤の調製に好ましく、この場合、脂肪酸グリセリドおよび/またはココアバターの混合物は、適切なワックスである。これらのワックスは、融解され得、このシクロヘキシルアミン化合物は、攪拌することにより、その中に均一に分散される。この溶融均一混合物は、次いで、好都合な大きさの金型に注がれ、冷却し、それにより、固化し得る。

40

【0121】

この組成物は、固体または液体の投薬量単位の物理的形態を変える種々の物質を含有し得る。例えば、この組成物は、その活性成分の回りに被覆殻を形成する物質を含有し得る。この被覆殻を形成する物質は、典型的には、不活性であり、例えば、糖、シエラック、および他の腸溶性剤から選択され得る。あるいは、この活性成分は、ゼラチンカプセルまたはカシェ剤に入れられ得る。

【0122】

この組成物は、固体または液体形態で、このシクロヘキシルアミン化合物に結合する試薬を含有し得、それにより、この活性成分の送達を助ける。この能力を果たし得る適切な試薬には、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームが

50

挙げられる。

【0123】

本発明の薬学的組成物は、気体状投薬量単位からなり得、例えば、エアロゾルの形態であり得る。エアロゾルとの用語は、コロイドの性質を有する系から加圧パッケージからなる系までの範囲の、種々の系を示すのに使用される。送達は、液化ガスまたは圧縮ガスによるか、あるいはその活性成分を分配する適切なポンプシステムによってであり得る。本発明の化合物のエアロゾルは、この活性成分（単数または複数）を送達するために、単一相、二相系または三相系で送達され得る。このエアロゾルの送達は、必要な容器、活性剤、弁、補助容器などを含み、これらは、一緒になって、キットを形成し得る。好ましいエアロゾルは、過度の実験なしで、当業者により決定され得る。

10

【0124】

固体、液体または気体形状のいずれであろうと、本発明の薬学的組成物は、温血動物のイオンチャンネル活性を変調する方法またはインビトロでのイオンチャンネル活性を変調する方法のいずれか、あるいは不整脈、中枢神経系の疾患、痙攣、癲癇発作、鬱病、不安、精神分裂症、パーキンソン病、呼吸器障害、嚢胞性線維症、喘息、咳、炎症、関節炎、アレルギー、胃腸病、切迫尿失禁、過敏性腸症候群、循環器病、脳虚血または心筋虚血、高血圧症、長QT症候群、脳卒中、片頭痛、眼病、真性糖尿病、筋障害、ベッカー筋緊張症、重症筋無力症、先天性筋緊張症、悪性高熱症、高カリウム血性周期性麻痺、トムセン筋緊張症、自己免疫障害、臓器移植または骨髄移植での移植片拒絶、心不全、低血圧症、アルツハイマー病または他の精神障害、および脱毛症の治療で使用される1種またはそれ以上の公知の薬理的薬剤を含有し得る。性衝動の向上、局所痛覚消失または麻酔を引き起こすことが知られている他の薬剤は、本発明の化合物と組合せ得る。

20

【0125】

これらの薬学的組成物は、薬学技術分野で周知の方法論により、調製され得る。本発明のアミノシクロヘキシル化合物は、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水または生理食塩水）中の溶媒和物の形態であり得る。あるいは、これらの化合物は、遊離塩基の形態、または薬学的に受容可能な塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩および当該技術分野で公知の他の塩）の形態であり得る。この適当な塩は、適当な使用様式（例えば、経口または非経口投与経路）用の化合物のバイオアベイラビリティまたは安定性を向上させるように、選択される。

30

【0126】

注射により投与するように意図された組成物は、溶液を形成するように、このシクロヘキシルアミン化合物を水（および好ましくは、緩衝剤）と配合することにより、調製できる。この水は、好ましくは、発熱物質を含まない無菌水である。均一な溶液または懸濁液の形成を促進するために、界面活性剤が添加され得る。界面活性剤とは、この水性送達系において、このシクロヘキシルアミン化合物の溶解または均一な懸濁を促進するように、このシクロヘキシルアミン化合物と非共有結合的に相互作用する化合物である。本発明のシクロヘキシルアミン化合物は、典型的には、疎水性であるので、本発明の水性組成物中には、望ましくは、界面活性剤が存在している。注射用の他のキャリアには、過酸化物を含まない無菌オレイン酸エチル、無水アルコール、プロピレングリコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0127】

この注射液に適当な薬学的補助剤には、安定剤、可溶化剤、緩衝剤、および粘度調節剤が挙げられる。これらの補助剤の例には、エタノール、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、酒石酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、および高分子量ポリエチレンオキシド粘度調節剤が挙げられる。これらの薬学的処方物は、筋肉内、硬膜外、腹腔内または静脈内で注射され得る。

【0128】

（薬理学試験）

50

上で述べたように、本発明は、インビトロ方法およびインビボ方法において、上記化合物を使用することを提供する。1実施態様では、イオンチャンネル（例えば、心臓のナトリウムチャンネル）は、インビトロまたはインビボで遮断される。

【0129】

イオンチャンネルは、温血動物（例えば、哺乳動物）の細胞に遍在している膜タンパク質である。それらの重要な生理学的役割には、この膜を横切る電位の制御、イオンおよび流体平衡の媒介、神経筋および神経伝達の促進、急速な膜貫通シグナル変換、および分泌および収縮性の調節が挙げられる。

【0130】

従って、適当なイオンチャンネルの活性または機能を変調できる化合物は、そのイオンチャンネルの不完全または不十分な機能により引き起こされる種々の疾患または障害を処置または予防するのに有用である。本発明の化合物は、インビボおよびインビトロの両方にて、イオンチャンネル活性を変調する際に、著しい活性を有することが分かっている。

【0131】

それゆえ、本発明は、疾患または病気に苦しんでいるかまたは罹っている温血動物の疾患および病気を処置するか、ならびに/もしくは温血動物で起こる疾患または病気を予防する方法を提供し、ここで、その必要がある温血動物に、治療有効量の式(I)の化合物、または式(I)の化合物を含有する組成物が投与される。本発明の化合物、組成物および方法が適用され得る疾患および病気は、以下のとおりである：不整脈、中枢神経系の疾患、痙攣、癲癇発作、鬱病、不安、精神分裂症、パーキンソン病、呼吸器障害、嚢胞性線維症、喘息、咳、炎症、関節炎、アレルギー、胃腸病、切迫尿失禁、過敏性腸症候群、循環器病、脳虚血または心筋虚血、高血圧症、長QT症候群、脳卒中、片頭痛、眼病、真性糖尿病、筋障害、ペッカー筋緊張症、重症筋無力症、先天性筋緊張症、悪性高熱症、高カリウム血性周期性麻痺、トムセン筋緊張症、自己免疫障害、臓器移植または骨髄移植での移植片拒絶、心不全、低血圧症、アルツハイマー病または他の精神障害、および脱毛症。

【0132】

さらに、本発明は、温血動物に局所痛覚消失または麻酔を引き起こす方法を提供し、この方法は、その必要がある温血動物に、有効量の式(I)の化合物または式(I)の化合物を含有する薬学的組成物を投与することを包含する。これらの方法は、温血動物の痛みの感覚を軽減または未然に防ぐのに使用され得る。

【0133】

さらに、本発明は、有効量の本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物が、イオンチャンネルを含有する組織標本と接触されるか、または温血動物（例えば、哺乳動物（例えば、人））に投与される方法を提供する。心臓ナトリウムチャンネルを含有する適当な組織標本には、心臓組織から単離された細胞、ならびに培養した細胞株が挙げられる。その接触工程は、例えば、化合物によってイオンチャンネルの活性を変調できる条件下で、それに十分な時間にわたって、これらのチャンネルをこの化合物と共にインキュベートすることを包含する。

【0134】

別の実施態様では、上記化合物は、不整脈を処置するために、提供される。本明細書中で使用する「不整脈を処置する」との用語は、不整脈を治療すること、および不整脈が起こりやすい心臓で不整脈が起こるのを予防することの両方を意味する。有効量の本発明の組成物は、温血動物（例えば、ヒト）の不整脈を処置するのに使用される。有効量の抗不整脈剤を投与する方法は、当該技術分野で周知であり、そして経口または非経口投薬形態を投与することを包含する。このような投薬形態には、非経口投薬形態が挙げられるが、これに限定されない。このような投薬形態には、非経口液剤、錠剤、カプセル、持続放出インプラント、および経皮送達系が挙げられるが、これらに限定されない。一般に、経口投与または静脈内投与が好ましい。この投薬量および頻度は、有害な影響なしに、この薬剤の有効レベルを生じるように、選択される。それは、抗不整脈効果のために経口または静脈内投与する場合、約0.1~約100mg/kg/日、典型的には、約0.1~10m

10

20

30

40

50

g / k g の投薬量の範囲である。

【 0 1 3 5 】

本発明の組成物の投与は、他の薬剤の投与と組み合わせて、実行し得る。例えば、もし、ある化合物が、オピオイド活性を示し、このような活性が望ましくないなら、オピオイドアンタゴニスト（例えば、ナロキソン）を投与するのが望まれ得る。ナロキソンは、投与した化合物のオピオイド活性を拮抗し得るが、その抗不整脈活性を妨害しない。別の例として、本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物は、局所麻酔を含めるために、エピネフリンと共投与され得る。

【 0 1 3 6 】

化合物が本発明で所望の薬理学活性を有するかどうかを評価するために、それは、一連の試験にかけられる。使用される正確な試験は、目的とする生理学的な応答に依存する。刊行された文献には、潜在的な治療剤の効能を試験する非常に多くのプロトコルが含まれており、これらのプロトコルは、本発明の化合物および組成物と共に、使用され得る。

10

【 0 1 3 7 】

例えば、不整脈の処置または予防に関連して、一連の4つの試験が行われ得る。これらの試験のうちの第一のものでは、本発明の化合物は、ペントバルビタールで麻酔したラットに、8分ごとに、用量を増やしつつ（各用量で2倍にする）、静脈内ボラスとして、与えられる。血圧、心拍数およびECGに対するこの化合物の効果は、各投薬後、30秒、1分、2分、4分および8分で、測定される。この動物が死ぬまで、用量を増やしていく。死の原因は、呼吸器起源または循環器起源のいずれかとして、確認される。この試験により、この化合物が、ナトリウムチャンネルおよび/またはカリウムチャンネルの活性を変調しているかどうかに関する指標、さらに、急性毒性についての情報が得られる。ナトリウムチャンネル遮断指標には、P - R間隔の増加、およびECGのQRSの拡大がある。カリウムチャンネル遮断の結果、ECGのQ - T間隔が長くなる。

20

【 0 1 3 8 】

第二の試験は、ペントバルビタールで麻酔したラット（その左心室は、以下でさらに詳細に記述する前設定プロトコルに従って行われる、電気方形波刺激にかけられる）に、注入液として、化合物を投与することを包含する。このプロトコルは、期外収縮および心室細動を誘発するための閾値の決定を包含する。さらに、電気不応性に対する効果は、単一期外拍動法（single extra beat technique）により、評価される。さらに、血圧、心拍数およびECGに対する効果が記録される。この試験では、ナトリウムチャンネル遮断薬は、第一試験から予想されるECG変化を引き起こす。さらに、ナトリウムチャンネル遮断薬はまた、期外収縮および心室細動の誘発に対する閾値を上げる。カリウムチャンネルの遮断は、不応性を高めることにより、そしてECGのQ - T間隔を広げることにより、明らかにされる。

30

【 0 1 3 9 】

第三の試験は、摘出したラットの心臓を、化合物の濃度の上昇に晒すことを包含する。心室圧力、心拍数、伝導速度およびECGは、この化合物の濃度を変えて、摘出した心臓で記録される。この試験は、心筋に対する直接的な毒性効果の証拠を提供する。さらに、虚血をシミュレートする条件下にて、化合物の作用の選択性、効力および効能が確認できる。この試験で効果的であることが分かった濃度は、電気生理学的研究において、効果的であると予想される。

40

【 0 1 4 0 】

第四の試験は、麻酔をかけたラットにおいて、冠状動脈閉塞により誘発される不整脈に対する化合物の抗不整脈活性の評価である。良好な抗不整脈化合物は、通常の条件下にて、ECG、血圧または心拍数のいずれかに対して最小の効果を有する用量で、抗不整脈活性を有すると予想される。

【 0 1 4 1 】

前出の試験の全ては、ラット組織を用いて実行される。化合物が、ラット組織にだけ特異的な効果を有しないことを保証するために、イヌおよび霊長類において、追加実験が実行

50

される。イヌにおいて、インビボで、可能なナトリウムチャンネルおよびカリウムチャンネル遮断作用を評価するために、ECG、心室心外膜伝導速度および電気刺激応答に対する効果について、化合物が試験される。麻酔をかけたイヌは、開胸処置にかけられ、左心室の心外膜が露出される。心臓から心膜を除去した後、左心室の心外膜面に、記録/刺激電極が縫い付けられる。このアレイおよび適当な刺激プロトコルを用いて、心外膜を横切る伝導速度、ならびに電気刺激に対する応答性が評価できる。この情報は、ECGの測定と関連して、ナトリウムおよび/またはカリウムチャンネルの遮断が起きているかどうかを評価できるようになる。ラットにおける第一試験のように、化合物は、用量を増やした一連のポーズとして、投与される。同時に、イヌの心臓血管系に対する化合物の可能な毒性効果が評価される。

10

【0142】

ECGに対する化合物の効果および電気刺激に対する応答はまた、ハロタンで麻酔したインタクトなヒヒ (*Papio anubis*) で評価される。この準備では、麻酔したヒヒに、血圧カニューレおよびECG電極が適当に配置される。さらに、単相性作動電位電極と共に、右に、刺激電極が配置される。上記試験と同様に、化合物に対するECGおよび電気刺激応答により、ナトリウムおよび/またはカリウムチャンネルの遮断が存在している可能性が明らかとなる。この単相性作動電位により、また、化合物が作動電位を広くするかどうか (カリウムチャンネル遮断薬において期待される作用) が明らかとなる。

【0143】

別の例として、痛みの感覚の緩和または予防に関連して、以下の試験が実行され得る。鋭い痛みの感覚に動物が応答することに対する本発明の化合物の効果を決定するために、皮膚に目に見える小疱を生じるために十分な生理食塩水溶液 (50 μ l, 10 mg/mL) を皮下投与することに続いて、23 G針を取り付けた7.5 g重量の注射器からの僅かな刺し傷をモルモット (*Cavia porcellus*) の毛を剃った背中に付ける効果が評価される。各試験は、小疱の中心領域、およびその周辺でも行い、投与点からの試験溶液の拡散を検査した。もし、この試験動物が、この刺激に応答して尻込みするならば、このことは、痛みの感覚の遮断がないことを立証している。試験は、投与後、4時間までの間隔で実行した。小疱形成部位は、24時間後に検査したところ、試験物質または生理食塩水 (この試験溶液の調製に使用した媒体) の局所投与の結果としての皮膚の異常は見られなかった。

20

30

【0144】

(他の組成物)

本発明はまた、上式の1種またはそれ以上の化合物を含有する薬学的組成物を含むキットを提供する。このキットはまた、イオンチャンネルの活性を変調するため、不整脈を処置するため、または局所痛覚消失および/または麻酔を引き起こすため、および本明細書中で開示した他の用途のために、この薬学的組成物を使用するための説明書を備えている。好ましくは、市販のパッケージは、この薬学的組成物の1個またはそれ以上の単位用量を含む。例えば、このような単位用量は、静脈内注射の調製に十分な量であり得る。光および/または空気に敏感な化合物が、特別なパッケージおよび/または処方が必要とし得ることは、当業者に明らかである。例えば、光に不透明で、および/または外気との接触から封じられ、そして/または適当な被覆または賦形剤で処方された包装が、使用され得る。

40

【0145】

以下の実施例は、限定ではなく、例示によって提供されている。実施例では、他に特定されていなければ、出発物質は、周知の市販供給業者 (例えば、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)) から得た標準等級および純度のものであった。「エーテル」および「エチルエーテル」とは、それぞれ、ジエチルエーテルを意味する；「h.」は、時間を意味する；「min.」は、分を意味する；「GC」は、ガスクロマトグラフィーを意味する；「v/v」は、容量あたりの容量を意味する；そして比は、他に指示がなければ、重量比である。

50

【0146】

(実施例)

(実施例1)

(±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサンー塩酸塩 (化合物 # 1)

(i) モルホリン (5 mL , 57 mmol)、シクロヘキセンオキシド (5.8 mL , 57 mmol) および水 (3 mL) を 1.5 時間還流した。GC 分析により、反応が完了していることが示された。冷却した混合物を飽和 NaOH 溶液 (50 mL) およびエーテル (75 mL) 間で分配した。水層をエーテル (30 mL) で逆洗浄し、合わせたエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを真空下で除去し、黄色オイル (9.83 g) を得た。粗生成物の (±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル)] シクロヘキサノールを真空蒸留 (完全真空で b . p . 75 ~ 80) により精製し、透明な液体を得た (8.7 g)。収量 82.5 %。

10

【0147】

(ii) (±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル)] シクロヘキサノール (6.0 g , 32.4 mmol) およびトリエチルアミン (6.8 mL , 48 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の冷 (0) 溶液に、カニユールを介してメタンホルムクロリド (3.10 mL , 40 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液を添加した。添加を 10 分間で完了し、反応混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。このジクロロメタン混合物を水 (2 x 50 mL) で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して 8.5 g (収量 100 %) の粗メシレートを得た。

20

【0148】

(iii) あらかじめヘキサン (3 x 20 mL) で洗浄した水素化ナトリウム (1.24 g , 51.6 mmol) の、乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の 80 % オイル分散液に、カニユールを介して 2 - ナフテンエタノール (6.8 g , 40 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の溶液を加えた。添加後、ガスが放出し、次いで反応混合物を室温で攪拌するとゲル化が開始した。上記 (ii) で調製したメシレートをジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、得られた溶液を直ちにカニユールを介してアルコールのスラリーに加えた。反応混合物を 80 に加熱した後、温度を 40 に下げた。得られた黄色溶液を氷水 (1500 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (500 mL) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、13.4 g の琥珀色オイルを得た。これを水 (150 mL) に溶かし、溶液の pH を水性 1 M HCl で pH 2 に調整した。この酸性水溶液をエチルエーテル (2 x 100 mL) で抽出し、次いで、50 % 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 まで塩基性化した。この塩基性水溶液をエチルエーテル (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮し、7.16 g の粗遊離アミノエーテルを得た。この粗生成物をシリカゲル 60 (70 ~ 230 メッシュ)、溶出液として酢酸エチル - クロロホルム (1 : 1 , v / v) の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、4.37 g の純粋な遊離塩基を得た。この生成物をエチルエーテル (80 mL) に溶解し、飽和 HCl エチルエーテル溶液 (80 mL) を添加して一塩酸塩に変換した。オイルが溶液から出現し、溶媒を真空下でエバポレートし、次いで残渣を最少量の温エチルアルコールに溶かし、大容量のエチルエーテルを加えて結晶化を誘発した。結晶を集め、3.83 g (収量 31 %) , m . p . 158 ~ 160 の表題化合物を得た。元素分析の結果を表 1 に示す。

30

40

【0149】

(実施例2)

(±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサンー塩酸塩 (化合物 # 2)

(i) 出発物質のトランス - アミノシクロヘキサノールを実施例 1 に従って調製する。

50

【0150】

(ii) (±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル)] シクロヘキサノール (6 . 0 g , 3 2 m m o l) およびトリエチルアミン (6 . 8 m L , 4 8 m m o l) のジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の冷 (0) 溶液に、カニユレを介してメタンスルホニルクロリド (3 . 1 0 m L , 4 0 m m o l) のジクロロメタン (5 0 m L) 中の溶液を添加した。添加を 1 0 分間で完了し、反応混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。このジクロロメタン混合物を水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (5 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、9 . 0 g の粗メシレートを得た。

【0151】

(iii) あらかじめヘキサン (3 × 2 0 m L) で洗浄した水素化ナトリウム (1 . 3 0 g , 5 1 . 6 m m o l) の、乾燥ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の 8 0 % オイル分散液に、カニユレを介して 1 - ナフテンエタノール (6 . 8 g , 4 0 m m o l) の乾燥ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の溶液を加えた。添加後、ガスが放出し、次いで反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。上記 (ii) で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に溶解し、得られた溶液をすばやく (3 分) カニユレを介してアルコールのスラリーに加えた。この反応混合物を 8 0 に 3 時間加熱した後、温度を 3 5 に下げ、一晚攪拌した。反応混合物を氷水 (1 5 0 0 m L) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 0 0 m L) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、1 2 . 0 g のオイルを得た。これをエーテル (8 0 m L) に溶かし、飽和 H C l エーテル溶液で処理した。粘着性生成物が溶液から生じ、溶媒を真空下でエバポレートし、得られた粗塩酸塩を水 (2 0 0 m L) に溶解した。この酸性水溶液をエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した後、5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液で p H 1 0 まで塩基性化した。この塩基性水溶液をエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、7 . 2 0 g の粗遊離アミノエーテルを得た。この粗生成物をシリカゲル 6 0 (7 0 ~ 2 3 0 メッシュ)、溶出液として酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 1 , v / v) の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。この生成物をエチルエーテル (8 0 m L) に溶かし、飽和 H C l エーテル溶液 (8 0 m L) を添加して一塩酸塩に変換した。白色生成物が沈殿し、この固形物を集めた後、最少量の温エチルアルコールに溶かした。次いで大容量のエチルエーテルを加えて結晶化を誘発した。結晶を集め、2 . 3 0 g , m . p . 1 9 8 ~ 2 0 0 の表題化合物を得た。元素分析結果を表 1 に示す。

【0152】

(実施例 3)

(±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (4 - ブロモフェネトキシ)] シクロヘキサノール塩酸塩 (化合物 # 3)

(i) 出発物質のトランス - アミノシクロヘキサノールを実施例 1 に従って調製する。

【0153】

(ii) (±) - トランス - (2 - モルホリニル) シクロヘキサノール (3 . 0 g , 1 6 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 4 m L , 2 4 m m o l) のジクロロメタン (2 5 m L) 中の冷 (0) 溶液に、カニユレを介してメタンスルホニルクロリド (1 . 5 5 m L , 2 0 . 0 m m o l) のジクロロメタン (2 5 m L) 中の溶液を添加した。添加を 5 分間で完了し、反応混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、水 (2 × 5 0 m L) で洗浄した後、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (2 5 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、4 . 7 g の粗メシレートを得た。

【0154】

(iii) あらかじめヘキサン (3 × 1 0 m L) で洗浄した水素化ナトリウム (0 . 6 2 g , 2 5 . 8 m m o l) の、乾燥ジメチルホルムアミド (2 5 m L) 中の 8 0 % オイル分

10

20

30

40

50

散液に、カニユーレを介して4-ブromoフェネチルアルコール(4.0g, 20mmol)のジメチルホルムアミド(50mL)中の溶液を加えた。添加後、ガスが放出し、次いでこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレート(乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(3分)カニユーレを介してアルコラートのスラリーに加えた。この反応混合物を80℃に2時間加熱した後、温度を35℃に下げ、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を氷水(800mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(150mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、7.4gのオイルを得た。これをエーテル(80mL)に溶かし、飽和HClエーテル溶液で処理した。オイルが溶液から生じ、溶媒を真空下でエバポレートし、残渣を水(100mL)に溶解した。この酸性水溶液をエチルエーテル(2×50mL)で抽出した後、50%水酸化ナトリウム水溶液でpH10まで塩基性化した。この塩基性水溶液をエチルエーテル(2×50mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、3.67gの粗遊離アミノエーテルを得た。この粗生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液として酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1, v/v)の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。生成物をエチルエーテル(30mL)に溶かし、飽和HClエチルエーテル溶液(30mL)を添加して一塩酸塩に変換した。溶媒をエバポレートし、残渣を最少量のエチルアルコールに溶かし、大容量のエチルエーテルを加えて結晶化を誘発した。結晶を集め、1.31g, m.p. 148~151の表題化合物を得た。元素分析結果を表1に示す。

10

20

【0155】

(実施例4)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-[2-(2-ナフトキシ)エトキシ]]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#4)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0156】

(ii) ジクロロメタン(50mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3.4mL, 24mmol)の冷(0℃)溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン(50mL)中のメタンホルニルクロリド(1.55mL, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加を10分間で完了し、反応混合物を0℃でもう1時間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。ジクロロメタン混合物を水(2×50mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、4.3g(収率100%)の粗メシレートを得た。

30

【0157】

(iii) あらかじめヘキサノール(3×10mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)中の水素化ナトリウム(0.7g, 29mmol)の80%オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)中の2-(2-ナフトキシ)エタノール(3.76g, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で90分間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレート(乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(3分)カニユーレを介して反応混合物に添加した。得られた反応混合物を90℃まで一晩加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を氷水(800mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、7.8gの黄色オイルを得た。これをエーテル(100mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(100mL)で処理した。得られた沈殿物を集め、水(200mL)に部分的に溶解させ、不均一性水溶液をエーテル(2×100mL)で抽出した。残りの不溶性物質を集め、沸騰エタノール(75mL)で再結晶し、第一クロップの所望の生成物を得た。酸性水溶液を

40

50

水性50%NaOHでpH10まで塩基性にし、エーテル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、1.6gの粗遊離アミノエーテルを得た。この生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液として酢酸エチル-ジクロロメタンの混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、0.73gの淡黄色のオイルを得た。次いで、純粋な遊離塩基をエーテル(50mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(50mL)を添加して一塩酸塩に変換した。白色沈殿物を集め、沸騰エタノール(40mL)で再結晶し、第二クロップを得た。合わせた二つのクロップを1.03g, m.p. 235~237の表題化合物を得た。元素分析結果を表1に示す。

【0158】

(実施例5)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-[2-(4-プロモフェノキシ)エトキシ]]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#5)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0159】

(ii) ジクロロメタン(50mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3.4mL, 24mmol)の冷(0)溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン(50mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55mL, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加を10分間で完了し、反応混合物を0でもう1時間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。ジクロロメタン混合物を水(2×50mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、3.95g(収率92%)の粗メシレートを得た。

【0160】

(iii) あらかじめヘキサノール(3×10mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)中の水素化ナトリウム(0.63g, 26mmol)の80%オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)中の2-(4-プロモフェノキシ)エタノール(4.34g, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で90分間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(3分)カニユーレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を90まで90分間加熱した後、温度を40まで下げ、反応物を一晚攪拌した。反応混合物を氷水(800mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8.35gの黄色オイルを得た。これをエーテル(100mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(100mL)で処理した。得られた白色固形物を集め、沸騰エタノール(150mL)で再結晶し、3.7g(収率54%), m.p. 228~230の純粋な表題化合物を得た。元素分析結果を表1に示す。

【0161】

(実施例6)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#6)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0162】

(ii) ジクロロメタン(50mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3.4mL, 24mmol)の冷(0)溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン(50mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55mL, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加を10分間で完了し、反応混合物を0でもう1時間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。ジクロロメタン混合物を水(2×50mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄

10

20

30

40

50

液をジクロロメタン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、4.18 g の粗メシレートを得た。

【0163】

(iii) あらかじめヘキサン (3 × 10 mL) で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の水素化ナトリウム (0.64 g, 27 mmol) の 80% オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の 3, 4 - ジメトキシフェネチルアルコール (3.64 g, 20.0 mmol) の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。上記 (ii) で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、得られた溶液をすばやく (3 分) カニユーレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を 80 °C まで 90 分間加熱した後、温度を 40 °C まで下げ、一晚攪拌を続けた。反応混合物を氷水 (800 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、7.18 g の粗生成物を得た。これをエーテル (100 mL) に溶解させ、飽和 HCl エーテル溶液 (100 mL) で処理した。溶媒を真空下でエバポレートし、残ったオイルを水 (100 mL) に溶解し、エーテル (2 × 50 mL) で抽出した。水層を 50% NaOH 水溶液で pH 10 まで塩基性にし、エーテル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル 60 (70 ~ 230 メッシュ)、溶出液として酢酸エチルおよびジクロロメタン (1 : 1, v/v) の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、2.8 g の淡黄色のオイルを得た。この遊離塩基をエーテル (80 mL) に溶解させ、飽和 HCl エーテル溶液 (80 mL) を添加して一塩酸塩に変換した。粘着性沈殿物を集め、最少量のエタノールに溶解させ、次いで大過剰量のエーテルを添加して結晶化を誘発し、2.24 g (収率 36%), m.p. 148 ~ 150 °C の表題化合物を得た。元素分析結果を表 1 に示す。

【0164】

(実施例 7)

(±) - トランス - [2 - (1 - ピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ)] シクロヘキサン - 塩酸塩 (化合物 # 7)

(i) ピロリジン (25 mL, 300 mmol)、シクロヘキセンオキシド (30 mL, 297 mmol) および水 (10 mL) を 3 時間還流した。GC 分析により、反応が完了していることが示された。冷却した混合物を飽和 NaOH 溶液 (10 mL) およびエーテル (150 mL) 間で分配した。水層をエーテル (2 × 100 mL) で逆洗浄し、合わせたエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。エーテルを真空下で除去すると、黄色オイルが残った。この粗生成物を真空蒸留 (完全真空で b.p. 66 ~ 69 °C) により精製し、透明な液体 (43.9 g) を得た。収率 87%。

【0165】

(ii) ジクロロメタン (50 mL) 中の (±) - トランス - [2 - (ピロリジニル)] シクロヘキサノール (2.74 g, 16.2 mmol) およびトリエチルアミン (3.4 mL, 24 mmol) の冷 (0 °C) 溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン (50 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (1.55 mL, 20.0 mmol) の溶液を添加した。添加を 10 分間で完了し、反応混合物を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、3.24 g の粗メシレートを得た。

【0166】

(iii) あらかじめヘキサン (3 × 10 mL) で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の水素化ナトリウム (0.64 g, 27 mmol) の 80% オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の 1 - ナフテンエタノール (3.64 g, 20.0 mmol) の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。上記 (ii) で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、得られた溶液をすばやく (3 分) カニユーレを介し

10

20

30

40

50

て反応混合物に添加した。反応混合物を80℃まで90分間加熱した後、温度を40℃まで下げ、一晚攪拌した。この反応混合物を氷水(800 mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、9.0 gの粗生成物を得た。これをエーテル(50 mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(50 mL)で処理した。溶媒を真空下でエバポレートし、残ったオイルを水(100 mL)にとり、エーテル(2×50 mL)で抽出した。水層を50% NaOH水溶液でpH 10まで塩基性にし、エーテル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液としてエチルメタノールおよびクロロホルム(2:8, v/v)の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製した。遊離アミノエーテルをエーテル(80 mL)に部分的に溶解させ、不溶物質をろ別した後、飽和HClエーテル溶液(80 mL)をろ液に添加した。溶媒を真空下でエバポレートし、残留物をアセトンに溶解させ、そしてエーテルのアリコート添加により結晶化を徐々に誘発した。表題化合物の二つのクロップ(0.88 g, m.p. 103~105℃)を集めた。元素分析結果を表1に示す。

【0167】

(実施例8)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-(2-(ベンゾ[B]チオフェン-3-イル)エトキシ)]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#8)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0168】

(ii) ジクロロメタン(50 mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0 g, 16.2 mmol)およびトリエチルアミン(3.4 mL, 24 mmol)の冷(0℃)溶液に、カニユレを介してジクロロメタン(50 mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55 mL, 20.0 mmol)の溶液を添加した。添加を5分間で完了し、反応混合物を0℃でもう1時間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(3×30 mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮し、5.25 gの粗メシレートを得た。

【0169】

(iii) あらかじめヘキサン(3×10 mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の水素化ナトリウム(0.60 g, 25 mmol)の80%オイル分散液に、カニユレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタノール(3.56 g, 20.0 mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(2分)カニユレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を75℃まで2時間加熱した後、温度を65℃まで下げ、一晚攪拌を続けた。反応混合物を氷水(800 mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、7.7 gのオイルを得た。これをエーテル(100 mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(100 mL)で処理した。オイルが溶液から沈殿し、溶媒を真空下でエバポレートし、得られた粗塩酸塩を水(200 mL)に溶解させた。酸性水溶液をエチルエーテル(2×100 mL)で抽出した後、水性50%水酸化ナトリウムでpH 10まで塩基性にした。塩基性水溶液をエチルエーテル(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮すると、3.30 gの粗遊離アミノエーテルが残った。粗生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液として酢酸エチルおよびジクロロメタン(1:1, v/v)の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、遊離塩基を得た。この生成物をエチルエーテル(100 mL)に溶解させ、飽和HClエチルエーテル溶液(100 mL)を添加して一塩酸塩に変換し

10

20

30

40

50

た。溶媒を真空下でエバポレートし、残留物を最少量の沸騰メタノールに溶解させ、冷却して第一クロップ(0.7g)の結晶生成物を得た。メタノール溶液にジエチルエーテルを添加して第二クロップ(0.55g)を得た。合わせた二つのクロップを1.25g、m.p. 158~160 の表題化合物を得た。元素分析結果を表1に示す。

【0170】

(実施例9)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)エトキシ)]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#9)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0171】

(ii) ジクロロメタン(50mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3.4mL, 24.0mmol)の冷(0)溶液に、カニューレを介してジクロロメタン(50mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55mL, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加を5分間で完了し、反応混合物を0でもう1時間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(2×30mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、4.24gの粗メシレートを得た。

【0172】

(iii) あらかじめヘキサノール(3×10mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)の水素化ナトリウム(0.60g, 25mmol)の80%オイル分散液に、カニューレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)中の2-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)エタノール(3.56g, 20.0mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(2分)カニューレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を85℃まで2時間加熱した後、温度を40℃まで下げ、反応物を一晚攪拌した。反応混合物を氷水(800mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300mL)で逆洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8.2gのオイルを得た。これをエーテル(100mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(100mL)で処理した。オイルを沈殿させ、溶媒を真空下でエバポレートし、得られた粗塩酸塩を水(200mL)に溶解させた。酸性水溶液をエチルエーテル(2×100mL)で抽出し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(50% w/v)でpH10まで塩基性にした。塩基性水溶液をエチルエーテル(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮すると、3.0gの粗遊離アミノエーテルが残った。粗生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液として酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1, v/v)の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。生成物をエチルエーテル(50mL)に溶解させ、飽和HClエチルエーテル溶液(50mL)を添加して一塩酸塩に変換した。溶媒を真空下でエバポレートし、残留物を最少量の冷エタノールに溶解させ、エーテルを添加して結晶(1.17g、m.p. 178~180)の形成を誘発した。元素分析結果を表1に示す。

【0173】

(実施例10)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-(3-プロモフェネトキシ)]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#10)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0174】

(ii) ジクロロメタン(50mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3

10

20

30

40

50

．4 mL，24 mmol)の冷(0)溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン(50 mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55 mL，20.0 mmol)の溶液を添加した。添加を5分間で完了し、反応混合物を0でもう1時間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(2×30 mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮し、5.4 gの粗メシレートを得た。

【0175】

(iii) あらかじめヘキサン(3×10 mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の水素化ナトリウム(0.60 g，25 mmol)の80%オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の3-ブロモフェネチルアルコール(4.0 g，20 mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(2分)カニユーレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を85まで2時間加熱した後、温度を45まで下げ、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を氷水(800 mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液(300 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8.0 gのオイルを得た。これをエーテル(100 mL)に溶解させ、飽和HClエーテル溶液(100 mL)で処理した。オイルを沈澱させ、溶媒を真空下でエバポレートし、得られた粗塩酸塩を水(200 mL)に溶解した。酸性水溶液をエチルエーテル(2×100 mL)で抽出し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(50% w/v)でpH10まで塩基性にした。塩基性水溶液をエチルエーテル(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮すると、2.9 gの粗遊離アミノエーテルが残った。粗生成物をシリカゲル60(70~230メッシュ)、溶出液として酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1, v/v)の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。生成物をエチルエーテル(50 mL)に溶解させ、飽和HClエチルエーテル溶液(50 mL)を添加して一塩酸塩に変換した。溶媒を真空下でエバポレートし、残留物を最少量の冷エタノールに溶解させ、エーテルを添加して結晶(0.53 g, m.p. 145~148)の形成を誘発した。元素分析結果を表1に示す。

【0176】

(実施例11)

(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)-1-(2-ブロモフェネトキシ)]シクロヘキサン一塩酸塩(化合物#11)

(i) 出発物質のトランス-アミノシクロヘキサノールを実施例1に従って調製する。

【0177】

(ii) ジクロロメタン(50 mL)中の(±)-トランス-[2-(4-モルホリニル)]シクロヘキサノール(3.0 g，16.2 mmol)およびトリエチルアミン(3.4 mL，24 mmol)の冷(0)溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン(50 mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.55 mL，20.0 mmol)の溶液を添加した。添加を5分間で完了し、反応混合物を0でもう1時間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(2×30 mL)で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン(50 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮し、5.9 gの粗メシレートを得た。

【0178】

(iii) あらかじめヘキサン(3×10 mL)で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の水素化ナトリウム(0.60 g，25 mmol)の80%オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の2-ブロモフェネチルアルコール(4.0 g，20 mmol)の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。上記(ii)で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、得られた溶液をすばやく(2分)カニユーレを介し

て反応混合物に添加した。反応混合物を 85 °C まで 2 時間加熱した後、温度を 45 °C まで下げ、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を氷水 (800 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8.4 g のオイルを得た。これを 1.0 M HCl 水溶液 (50 mL) に溶解させ、容量を水で 200 mL に調整し、pH を 1.0 M HCl 水溶液で pH 2 に調整した。酸性水溶液をエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出した後、50% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 まで塩基性にした。塩基性水溶液をエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮すると、2.8 g の粗遊離アミノエーテルが残った。この粗生成物をシリカゲル 60 (70 ~ 230 メッシュ)、溶出液として酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 1, v/v) の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。生成物をエチルエーテル (50 mL) に溶解させ、飽和 HCl エチルエーテル溶液 (50 mL) を添加して一塩酸塩に変換した。溶媒を真空下でエバポレートし、残留物を最少量の冷エタノールに溶解させ、エーテルを添加して結晶の形成を誘発し、これを二つのクロップ (0.74 g, m.p. 140 ~ 142 °C) を集めた。元素分析結果を表 1 に示す。

【0179】

(実施例 12)

(±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - プロポキシ)] シクロヘキサノール塩酸塩 (化合物 # 12)

(i) 出発物質のトランス - アミノシクロヘキサノールを実施例 1 に従って調製する。

【0180】

(ii) ジクロロメタン (50 mL) 中の (±) - トランス - [2 - (4 - モルホリニル)] シクロヘキサノール (3.0 g, 16.2 mmol) およびトリエチルアミン (3.4 mL, 24 mmol) の冷 (0 °C) 溶液に、カニユーレを介してジクロロメタン (50 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (1.55 mL, 20.0 mmol) の溶液を添加した。添加を 10 分間で完了し、反応混合物を 0 °C でもう 1 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。ジクロロメタン混合物を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮し、粗メシレートを得た。

【0181】

(iii) あらかじめヘキサノール (3 × 10 mL) で洗浄した乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の水素化ナトリウム (0.6 g, 27 mmol) の 80% オイル分散液に、カニユーレを介して乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - プロパノール (3.93 g, 20.0 mmol) の溶液を添加した。添加に続いてガスが発生し、反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。上記 (ii) で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、得られた溶液をすばやく (3 分) カニユーレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を 90 °C まで 90 分間加熱した後、温度を 45 °C まで下げ、一晩攪拌を続けた。反応混合物を氷水 (800 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8.5 g の粗生成物を得た。これを 15% HCl 水溶液 (200 mL) に溶解させ、次いでエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。水層を 50% NaOH 水溶液で pH 10 まで塩基性にし、エーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル 60 (70 ~ 230 メッシュ)、溶出液として酢酸エチルおよびジクロロメタン (1 : 1, v/v) の混合液を用いるクロマトグラフィーにより精製し、遊離塩基を得た。これをエーテル (80 mL) に溶解させ、飽和 HCl エーテル溶液 (80 mL) を添加して一塩酸塩に変換した。粘性沈殿物を集め、最少量の温エタノールに溶解させ、次いで大過剰量のエーテルを添加して表題化合物 (m.p. 175 ~ 177 °C) の結晶化を誘発した。元素

10

20

30

40

50

分析結果を表 1 に示す。

【 0 1 8 2 】

(実施例 1 3)

(±) - トランス - [2 - [ビス (2 メトキシエチル) アミノ] - 1 - (2 - ナフテトキシ)] シクロヘキサノン塩酸塩 (化合物 # 1 3)

(i) ビス - (2 - メトキシエチル) アミン (2 5 m L , 1 6 9 m m o l) およびシクロヘキサノンオキシド (1 7 . 2 m L , 1 7 0 m m o l) を水 (5 m L) 中で混合し、得られた混合物を 3 0 時間還流した。冷却した反応混合物を 1 0 % N a O H 水溶液 (2 0 0 m L) およびジエチルエーテル (2 0 0 m L) 間で分配した。水層をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) でもう二回抽出し、合わせた有機層を水 (8 m L) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、粗生成物を得た。これを真空蒸留し、2 6 . 4 g の純粋な無色のオイルを得た。

10

【 0 1 8 3 】

(i i) ジクロロメタン (5 0 m L) 中の (±) - トランス - 2 - [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] シクロヘキサノール (4 . 6 3 g , 2 0 . 0 0 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 4 m L , 2 4 . 0 0 m m o l) の冷 (0) 溶液に、カニユレを介してジクロロメタン (5 0 m L) 中のメタンスルホニルクロリド (1 . 5 5 m L , 2 0 . 0 0 m m o l) の溶液を添加した。添加を 5 分間で完了し、反応混合物を 0 度でもう 1 時間攪拌し、そして室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 × 3 0 m L) で洗浄し、合わせた水性洗浄液をジクロロメタン (5 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で濃縮し、4 . 8 7 g の粗メシレートを得た。

20

【 0 1 8 4 】

(i i i) あらかじめヘキサン (3 × 1 0 m L) で洗浄した無水ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の水素化ナトリウム (0 . 6 0 g , 2 5 . 0 0 m m o l) の 8 0 % オイル分散液に、カニユレを介して無水ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中の 2 - ナフテンエタノール (3 . 4 g , 2 0 . 0 0 m m o l) の溶液を添加した。添加後、水素を通気し、反応混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。上記 (i i) で調製したメシレートを乾燥ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に溶解し、得られた溶液をすばやく (3 分) カニユレを介して反応混合物に添加した。反応混合物を 2 時間かけて 9 0 度まで加熱した後、温度を 4 0 度まで下げ、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を氷水 (8 0 0 m L) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 0 m L) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、8 . 1 g のオイルを得た。これを 1 M H C l 水溶液 (5 0 m L) に溶解させ、容量を水で 2 0 0 m L にした。酸性水溶液をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した後、5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液で p H 1 0 まで塩基性にした。塩基性水溶液をエチルエーテル (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮すると、3 . 5 8 g の粗遊離アミノエーテルが残った。粗生成物をシリカゲル 6 0 (7 0 ~ 2 3 0 ムッシュ、B D H I n c .) 、溶出液としてメタノールおよびジクロロメタン (2 : 8 , v / v) の混合液を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。この生成物をジエチルエーテル (5 0 m L) に溶解させ、エーテル性の H C l (5 0 m L) を添加して一塩酸塩に変換した。溶媒を真空下でエバポレートし、0 . 7 5 g の表題化合物 (非結晶化) を得た。

30

40

【 0 1 8 5 】

(実施例 1 4)

(1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサノン塩酸塩 (化合物 # 1 4)

この化合物の合成に用いた全体の基本的な取り組み方は、図 1 に示すものと類似している。

【 0 1 8 6 】

(i) (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール

50

：シクロヘキセンオキシド（206.5 mL, 2 mol, 98%）およびモルホリン（175 mL, 2 mol）を水（60 mL）で混合し、3.5時間還流した。モルホリン（5.3 mL）を反応混合物に加えた後、反応を完了させるため、さらに1.5時間還流した。次いで冷却した反応混合物を40% NaOH水溶液（100 mL）およびジエチルエーテル（200 mL）間で分配した。水層を有機層から分離し、ジエチルエーテル（2×100 mL）でもう2回抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートした。真空蒸留により、342.3 g（92.4%）の表題化合物を得た。

【0187】

(ii) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール（40.76 g, 0.22 mol）およびトリエチルアミン（36.60 mL, 0.26 mol）をジクロロメタン（400 mL）に溶かした冷（0）溶液に、塩化メタンスルホニル（20.53 mL, 0.26 mol）をジクロロメタン（50 mL）に溶かした溶液を滴下した。反応混合物を0 で45分間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。次に、反応混合物を水（2×100 mL）で洗浄し、洗浄液を合わせてジクロロメタン（100 mL）で逆抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、さらに精製をしなくても次の工程に適した粗メシレートを得た。

10

【0188】

(iii) 3, 4 - ジクロロフェネチルアルコール：水素化アルミニウムリチウム（7.79 g, 195 mmol）を無水ジエチルエーテル（435 mL）に溶かした溶液に、3, 4 - ジクロロフェニル酢酸（27.20 g, 130 mmol）を固体滴下漏斗により粉末で徐々に添加した。添加が完了すると、反応混合物を12時間還流した。飽和硫酸ナトリウム水溶液（20 mL）を注意して添加することにより反応物をクエンチした後、得られた不溶物を濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮し、25.09 gの所望のアルコールを得た。

20

【0189】

(iv) NaH（6.00 g, 0.2 mol, 80%のオイル分散液）を無水エチレングリコールジメチルエーテル（200 mL）に加えた液に、3, 4 - ジクロロフェネチルアルコール（38.87 g, 0.2 mol）を無水エチレングリコールジメチルエーテル（100 mL）に溶かした溶液を加えた。得られた混合液をアルゴン雰囲気下、周囲温度で3時間攪拌した。

30

【0190】

(v) 無水エチレングリコールジメチルエーテル（100 mL）中のメシレート(ii)をすばやくアルコキシド(iv)に加え、得られた反応混合物を即座に16時間還流した。冷却した反応混合物に水（200 mL）を加え、有機溶媒を真空下でエバポレートした。得られた水溶液をさらに水（200 mL）で希釈し、pHを10% HCl水溶液でpH 1.5に調整した。酸性水層をジエチルエーテル（500 mL）で抽出し、未反応の3, 4 - ジクロロフェネチルアルコールを除去した。さらに、水層を5M NaOH水溶液を加えてpH 5.7に塩基性化した後、ジエチルエーテルで抽出し、残留メシレート(ii)が幾分混入する粗表題化合物を得た。pH 5.7の有機抽出液の溶媒を真空下でエバポレートし、次いで残留メシレートを加水分解するため、この残渣を水素化ナトリウム（4.12 g, 0.1 mol）の存在下、エタノール - 水（1:1, v/v, 200 mL）の混合液中で2時間還流した。冷却した反応混合物を水（300 mL）で希釈し、有機溶媒を真空下でエバポレートした。残った水溶液のpHを6M HCl水溶液でpH 5.7に調整した後、ジエチルエーテル（700 mL）で抽出した。有機抽出液を真空下で濃縮し、純粋なアミノエーテルを得た。次に残留生成物を1M HCl水溶液（300 mL）およびジクロロメタン（300 mL）間で分配した。酸性水溶液をジクロロメタン（2×300 mL）でもう2回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、残渣をエタノール - ヘキサン（3:7, v/v, 700 mL）の混合液から再結晶し、49.3 gの表題化合物を得た。元素分析を表1に示す。

40

50

【0191】

(実施例15)

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテトキシ)シクロヘキサナー塩酸塩(化合物#15)

化合物#15の合成は、図4Aおよび図4Bに示す一連の反応に従い、これを以下で詳細に述べる。

【0192】

(i) N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリジノール : (R) - (+) - 3 - ピロリジノール (20.0 g, 98%, 224.9 mmol) およびトリエチルアミン (79.2 mL, 99%, 562 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶かした冷 (-60) 溶液に、クロロ蟻酸ベンジル (33.8 mL, 95%, 224.9 mmol) をジクロロメタン (80 mL) に溶かした溶液を滴下した。添加を45分以内に完了した後、反応混合物 (黄色懸濁液) を室温まで加温し、アルゴン下、室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を1M HCl水溶液 (350 mL) でクエンチした後、有機層を回収した。酸性水層をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、59.62 gの淡黄色油状物を得た。これをさらに高真空ポンプに15分間かけ、さらに精製をしなくても次の工程に適した58.23 g (理論収率を17%上回る) の粗表題化合物を得た。

10

【0193】

(ii) N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリジノン : 塩化オキサリル (23 mL, 98%, 258.6 mmol) をジクロロメタン (400 mL) に溶かした冷 (-60) 溶液に、無水ジメチルスルホキシド (36.7 mL, 517.3 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液を、温度が -40 以下に維持される速度で滴下した。反応混合物を次に -60 で15分間攪拌した。次いでN - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリジノール (58.22 g, 工程i, 224.9 mmol以下) をジクロロメタン (80 mL) に溶かした溶液を滴下し、反応混合物の温度を -50 未満に維持した。次に反応混合物を -60 で30分間攪拌した後、トリエチルアミン (158.3 mL, 99%, 1.125 mol) を加えた。得られた混合物を室温まで加温した後、水 (600 mL)、1M HCl水溶液 (580 mL) および水 (400 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して54.5 gの琥珀色油状物を得た。これをさらに室温で25分間攪拌しながら高真空ポンプにかけ、さらに精製をしなくても次の工程に適した52.08 g (理論収率を5.6%上回る) の粗表題化合物を得た。

20

30

【0194】

(iii) 7 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン : N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリジノン (51.98 g, 工程ii, 224.9 mmol以下) およびエチレングリコール (18.8 mL, 99+%、337.4 mmol) をトルエン (180 mL) 中で触媒量のp - トルエンスルホン酸一水和物 (1.04 g, 5.4 mmol) と混合し、Dean & Stark装置内で16時間還流した。次に、反応混合物をさらに多くのトルエン (250 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 x 150 mL) で洗浄した。水層を合わせてトルエン (100 mL) で逆抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して79.6 gの暗色油状物を得た。粗生成物をエタノール (500 mL) に溶解し、次いで活性炭床 (80 g) に通し、得られた溶液を脱色した。この活性炭をさらに多くのエタノール (1000 mL) およびトルエン (500 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、さらに高真空ポンプに1時間かけ、さらに精製しなくても次の工程に適した63.25 g (理論収率を6.8%上回る) の粗表題化合物を得た。

40

【0195】

(iv) 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン : 7 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン (34.79 g, 工程ii

50

i, 123.7 mmol 以下) および 10% Pb-C (13.9 g) をエタノール (90 mL) 中で混合し、Parr 振盪装置内、室温で 1.5 時間水素化分解 (60 psi) した。触媒を濾過して除去し、溶媒を真空下でエバポレートし、残渣を 20 分間高真空ポンプにかけて、15.86 g の表題化合物を得た (収率 99.3%)。

【0196】

(v) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) シクロヘキサノール : 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン (23.54 g, 工程 iv, 182 mmol 以下)、酸化シクロヘキセン (22.6 mL, 98%, 219 mmol) および水 (7.8 mL) の混合物を 80 で 2 時間加熱した。次に、反応混合物を 40% 水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) およびジエチルエーテル (120 mL) 間で分配した。塩基性水層をジエチルエーテル (2 x 120 mL) でもう 2 回抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。次に、残渣を攪拌しながら、50 で 1 時間高真空ポンプにかけ (過剰の酸化シクロヘキセンを除去するため)、32.79 g の粗表題化合物を得た (収率 79.3%)。

10

【0197】

(vi) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) シクロヘキサノール (27.47 g, 120 mmol, 工程 v) およびトリエチルアミン (15.86 g, 156 mmol) をジクロロメタン (240 mL) に溶かした冷 (0) 溶液に、塩化メタンスルホニル (18.23 g, 156 mmol) を滴下した。反応混合物を 0 で 45 分間攪拌した後、室温で 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 - 飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1:1, v/v, 120 mL) の混合液で洗浄した。洗浄液層を回収し、ジクロロメタン (120 mL) で逆抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートした後、残渣を 4 時間高真空ポンプにかけ、さらに精製しなくても次の工程に適した粗メシレートを得た。

20

【0198】

(vii) 無水エチレングリコールジメチルエーテル (80 mL) に懸濁した水酸化ナトリウム (4.32 g, 144 mmol) に、1 - ナフテンエタノール (25.31 g, 144 mmol) を無水エチレングリコールジメチルエーテル (80 mL) に溶かした溶液を加えた。次いで得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。

30

【0199】

(viii) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - [1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル] - 1 - (1 - ナフテトキシ) シクロヘキサノール : メシレート (vi) を無水エチレングリコールジメチルエーテル (80 mL) に溶かした溶液をすばやくアルコキシド (vii) に加え、得られた混合物を即座にアルゴン下、66 時間加熱還流した。冷却した反応混合物を水 (200 mL) でクエンチし、有機溶媒を真空下でエバポレートした。残った水溶液を水 (500 mL) で希釈し、10% HCl 水溶液で pH 0.5 の酸性にした。未反応の 1 - ナフテンエタノールを抽出するため、酸性水層をジエチルエーテル (2 x 500 mL) で抽出した。水溶液の pH を 5 M NaOH 水溶液で pH 4.8 に調整した後、ジエチルエーテル (600 mL) で抽出した。さらに、水溶液を pH 5.7 に塩基性化し、ジエチルエーテル (600 mL) で抽出した。同じ手順を pH 6.5 および 12.1 で繰り返した。異なるエーテル抽出液についてガスクロマトグラフィー分析を行い、pH 4.8, 5.7 および 6.5 の有機抽出液は表題化合物を含有するが、pH 12.1 のエーテル抽出液は、未知の不純物しか含有しないことが示された。pH 4.8, 5.7 および 6.5 の有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、残渣を 3.5 時間高真空ポンプにかけ、さらに精製しなくても次の工程に適した 35.82 g (収率 75%) の表題化合物を得た。

40

【0200】

(ix) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 -

50

ナフテネトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩：(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル]-1-(1-ナフテネトキシ)シクロヘキサン(13.73g, 36.0mmol, 工程vi)を6M HCl水溶液(50mL)と共に2-ブタノン(200mL)に溶かした溶液を12時間還流した。ブタノンを真空下でエバポレートし、残った水溶液を水で希釈して250mLにした。水溶液をジエチルエーテル(2×200mL)で抽出した後、ジクロロメタン(2×200mL)で抽出した。プールしたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートした。残った油状物をトルエンで共沸乾燥した。得られた粘着性生成物をジエチルエーテル(500mL)中、反応生成物の結晶化を誘発するためにときどき引っかきながら一晩激しく攪拌した。得られた固形物を回収し、少量のジクロロメタン(約10mL)に溶解し、大量のジエチルエーテル(約400mL)を添加して再結晶化を誘発した。固形物を回収し、高真空下で3時間乾燥し、9.3g(収率76%)の表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

10

【0201】

(実施例16)

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1-アセチルピペラジニル)-1-(2-ナフテネトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩(化合物#16)

化合物#16を、図1に示しさらに実施例14に詳細を示したものと類似の手順に従って調製した。

【0202】

20

(i)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1-アセチルピペラジニル)-1-シクロヘキサノール：1-アセチルピペラジン(5g, 39mmol)および酸化シクロヘキセン(3.95mL, 39mmol)を水(1.2mL)中で混合し、16時間還流した。冷却した反応混合物を40%NaOH水溶液(20mL)およびジエチルエーテル(2×20mL)間で分配した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、白色結晶として7.63gの表題化合物を得た(収率87%)。

【0203】

(ii)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1-アセチルピペラジニル)-1-シクロヘキサノール(3.65g, 16.2mmol)およびトリエチルアミン(3.4mL, 24mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶かした冷(0)溶液に、塩化メタンスルホニル(1.55mL, 20mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液を滴下した。反応混合物を0で1時間攪拌した後、周囲温度に加熱した。次に、反応混合物を水(2×50mL)で洗浄し、洗浄液を合わせてジクロロメタン(50mL)で逆抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、さらに精製をしなくても次の工程に適した粗メシレートを得た。

30

【0204】

(iii)水素化ナトリウム(あらかじめヘキサン(2×15mL)で洗浄した0.8g, 24mmol)を無水ジメチルホルムアミド(50mL)に懸濁した液に、2-ナフテンエタノールを無水ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。

40

【0205】

(iv)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1-アセチルピペラジニル)-1-(2-ナフテネトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩：メシレート(ii)を無水ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液をすばやくアルコキシド混合物(iii)に加え、得られた混合物を80に16時間加熱した。冷却した反応混合物を氷水(800mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。有機抽出液を合わせてブライン(200mL)で逆洗浄し、溶媒を真空下でエバポレートした。残った油状物を水(80mL)で溶解し、得られた水溶液を6M HCl水溶液でpH2の酸性にした。未反応の2-ナフテンエタノールを抽出するため、酸性水溶液をジエチルエーテル(3×40mL)で抽出した。水層のpHを50%NaOH水溶液でpH10に調整し、ジエチルエー

50

テル(3×40 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、粗遊離アミノエーテルを得た。溶出液として酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1, v/v)の混合液を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な遊離塩基を得た。塩酸塩への変換は、エーテル性HClで行い、次いでエタノール-ジエチルエーテルの混合液で再結晶し、表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

【0206】

(実施例17)

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-(2,6-ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩(化合物#17)

化合物#17は、実施例16に記載の手順に従って10工程で調製した。工程(i)から(v)は、実施例16と同じであった。

【0207】

(vi)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル)シクロヘキサノール(27.77g, 120mmol)およびトリエチルアミン(22mL, 156mmol)をジクロロメタン(240mL)に溶かした冷(0)溶液に、塩化メタンスルホニル(12.32mL, 156mmol)を添加した。反応混合物を0で45分間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(2×100mL)で洗浄し、洗浄液を合わせてジクロロメタン(120mL)で逆抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、粗メシレートを得、さらに高真空ポンプに4時間かけた後、工程ixに使用した。

【0208】

(vii)2,6-ジクロロフェネチルアルコール:水素化アルミニウムリチウム(13.75g, 365.75mmol)を無水ジエチルエーテル(500mL)に懸濁した液に、粉末添加漏斗を介して2,6-ジクロロフェニル酢酸(50g, 243.75mmol)を加えた。得られた反応混合物を16時間還流した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液(25mL)を徐々に添加してクエンチした。得られたスラリーを3時間攪拌した後、濾過し、不溶物をジエチルエーテル(2×100mL)で慎重に洗浄した。エーテル濾過液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、38.6g(収率85%)の表題化合物を得た。

【0209】

(viii)水素化ナトリウム(144mmol, 4.32g, 80%オイル分散液)を無水エチレングリコールジメチルエーテル(80mL)に溶した液に、2,6-ジクロロフェネチルアルコール(27.65g, 144mmol)を無水エチレングリコールジメチルエーテル(80mL)に溶かした溶液を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

【0210】

(ix)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル]-1-(2,6-ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサン:無水エチレングリコールジメチルエーテル(80mL)に溶かしたメシレート(vi)をすばやくアルコキシド混合物(viii)に添加し、得られた混合物を即座に66時間還流した。冷却した反応混合物を水(200mL)に注ぎ込み、有機溶媒を真空下でエバポレートした。残った水溶液をさらに多くの水で希釈して容量(700mL)にし、6M HCl水溶液でpH0.5の酸性にした後、ジエチルエーテル(2×600mL)で抽出した。水層のpHをpH5.9に調整し、次いで水溶液をジエチルエーテル(700mL)で抽出した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、34.0gの表題化合物(収率70%)を得た。

【0211】

(x)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-(2,6-ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩:(1R, 2R)/(1S, 2S)

- 2 - [1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノン - 7 - イル] - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン (15 . 85 g , 38 . 9 mmol , 工程 i x) および 6 M HCl 水溶液 (100 mL) を 2 - ブタノン (400 mL) 中で混合し、16 時間還流した。冷却した反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、有機溶媒を真空下でエバポレートした。有機層をさらに水 (400 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (500 mL) およびジクロロメタン (2 x 600 mL) で抽出した。ジクロロメタン抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートした。トルエンで共沸蒸留して表題化合物を得、さらに高真空下で 15 分間乾燥した。ジエチルエーテル中で粉碎することにより塩酸塩を結晶化し、その結晶を回収し、エタノール - ジエチルエーテルの混合液から再結晶し、11 . 85 g の純粋な生成物 (収率 77%) を得た。表 1 に元素分析結果を示す。

10

【 0 2 1 2 】

(実施例 1 8)

(1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - [1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノン - 7 - イル] - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサノール塩酸塩 (化合物 # 1 8)

ジエチルエーテル (80 mL) に溶かした (1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - [1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノン - 7 - イル] - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン (1 . 2 g , 3 . 14 mmol , 実施例 1 5 の工程 (v i i i) から) をエーテル性 HCl で処理した。溶媒を真空下でエバポレートし、残渣をジエチルエーテルで溶解し、粉碎して固形物を得た。これを回収し、ジクロロメタン - ジエチルエーテルの混合液から沈殿させ、0 . 85 g の表題化合物を得た。表 1 に元素分析結果を示す。

20

【 0 2 1 3 】

(実施例 1 9)

(1 R , 2 S) / (1 S , 2 R) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2 - トリフルオロメチル) フェネトキシ] シクロヘキサノール塩酸塩 (化合物 # 1 9)

(i) 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール : 塩化オキサリル (20 mL , 0 . 23 mol) をジクロロメタン (500 mL) に溶かした冷 (- 70) 溶液に無水ジメチルスルホキシド (34 mL , 0 . 48 mol) をジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液を滴下し、得られた混合物を - 60 未満の温度で 5 分間攪拌した。次に、(1 R , 2 R) / (1 S , 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール (37 . 05 g , 0 . 2 mol) をジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液を、反応温度を - 60 未満に維持するために滴下し、そして反応混合物を 15 分間攪拌した。反応温度を - 50 未満に維持させながら、トリエチルアミン (140 mL) を反応混合物に滴下し、次いで反応混合物を室温まで加温した。反応混合物を水 (600 mL) に注ぎ込み、水層を分離し、ジクロロメタン (2 x 500 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。真空蒸留により、35 . 1 g (収率 96%) の表題化合物を得た。

30

【 0 2 1 4 】

(i i) 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール : 水素化ホウ素ナトリウム (2 . 14 g , 56 mmol) をイソプロパノール (120 mL) に懸濁した冷 (0) 懸濁液に、2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール (24 . 7 g , 135 mmol , 工程 i) をイソプロパノール (80 mL) に溶かした溶液を添加した。得られた反応混合物を 0 で 10 分間攪拌した後、周囲温度で 30 分間攪拌した。水 (200 mL) を反応混合物に添加し、有機溶媒を真空下でエバポレートした。次に、残った水溶液を酢酸エチル (4 x 50 mL) で抽出し、有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、さらに精製しなくても次の工程に適した 22 . 48 g の表題化合物を得た。

40

【 0 2 1 5 】

(i i i) (1 S , 2 R) / (1 R , 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) シクロヘキサノール

50

2 - (トリフルオロメチル)フェニルアセテート : 2 - (4 - モルホリニル)シクロヘキサノール (7.41 g, 40 mmol, 工程 i i)、2 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (10.21 g, 49 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (40 mg) をトルエン (60 mL) 中で混合し、Dean & Stark 装置内で 48 時間還流した。冷却した反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、水層を分離し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、(1 S, 2 R) / (1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル)シクロヘキサノール 2 - (トリフルオロメチル)フェニルアセテートおよび (1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル)シクロヘキサノール 2 - (トリフルオロメチル)フェニルアセテートの混合物を得た。シス/トランス混合物について、溶出液として酢酸エチル - ヘキサン (+ 0.5 % イソプロピルアミン v / v) の混合液を用いる乾燥カラムクロマトグラフィーを行い、出発物質の 2 - (4 - モルホリニル)シクロヘキサノールが混入した 3.19 g の粗表題化合物を得た。この粗生成物をジクロロメタン (30 mL) および 0.5 M HCl 水溶液 (7 mL) 間で分配した。水層を分離し、さらにジクロロメタン (2 × 18 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートした。エタノール - ヘキサンの混合液から再結晶して 2.78 g の表題化合物を得た。

10

【0216】

(i v) (1 S, 2 R) / (1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2 - トリフルオロメチル)フェネトキシ]シクロヘキサノール塩酸塩 : (1 S, 2 R) / (1 R, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル)シクロヘキサノール 2 - (トリフルオロメチル)フェニルアセテート (1.64 g, 4.28 mmol, 工程 i i i) および水素化ホウ素ナトリウム (332 mg, 8.70 mmol) を無水テトラヒドロフラン (35 mL) 中で混合し、還流下で三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (8.2 mL, 65 mmol) の溶液を 1.5 時間かけて加えた。反応混合物に水 (約 70 mL) を加えてクエンチし、有機溶媒を真空下でエバポレートし、残った水溶液の pH を pH 9.6 に調整した。水層をジエチルエーテル (2 × 70 mL) で抽出し、有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートした。次に、残渣を 0.5 M HCl 水溶液 (50 mL) およびジエチルエーテル (2 × 50 mL) 間で分配した。水溶液を pH 5.9 に塩基性化し、ジエチルエーテル (50 mL) で抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、粗遊離アミノエーテルを得た。遊離塩基を 0.5 M HCl 水溶液 (10 mL) およびジクロロメタン (10 mL) 間で分配することにより、塩酸塩に変換した。酸性水溶液をジクロロメタン (10 mL) でもう 1 回抽出し、有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートした。エタノール - ヘキサンの混合液から再結晶して 636 mg (収率 38%) の表題化合物を得た。表 1 に元素分析結果を示す。

20

30

【0217】

(実施例 20)

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - [3 - (シクロヘキサノール)プロポキシ]シクロヘキサノール塩酸塩 (化合物 # 20)

40

(i) 3 - シクロヘキサノール - 1 - プロピルプロミド : 冷却 (0) した 3 - シクロヘキサノール - 1 - プロパノール (5 g, 35.15 mmol) に、ジクロロメタン (2 mL) 中の三臭化リン (1.1 mL, 17.6 mmol) の溶液を徐々に加えた。添加が完了すると、反応混合物を室温まで加温し、そして 4 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) および 10 % NaOH (10 mL) を加えて反応をクエンチした。得られた混合物をジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートし、オイルを得た。真空蒸留により、3.4 g (収率 47%) の表題化合物を得た。

【0218】

(i i) (1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - [1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [

50

4.4]ノン-7-イル]-1-[3-(シクロヘキシル)プロポキシ]シクロヘキサン：無水ジメチルホルムアミド(20 mL)中の水素化ナトリウム(200 mg, 8.33 mmol)の懸濁液に、無水ジメチルホルムアミド(10 mL)中の(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル)シクロヘキサノール(1.5 g, 6.6 mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、無水ジメチルホルムアミド中の3-(シクロヘキシル)プロピルプロミド(1.67 g, 8.15 mmol)の溶液をすばやく加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(200 mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン(50 mL)で逆洗浄し、溶媒を真空下でエバポレートした。残留物を水(50 mL)にとり、pHを6 M HCl水溶液でpH 1.0に調整した。酸性水溶液をジエチルエーテル(2×50 mL)で抽出した後、5 M NaOH水溶液でpH 5.0~5.5まで塩基性にし、ジエチルエーテル(3×50 mL)で抽出した。pH 5.0~5.5の有機抽出液を合わせて真空下で濃縮し、さらに精製しなくても次の工程に適した粗表題化合物を得た。

10

【0219】

(iii) (1R, 2S)/(1S, 2R)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-[3-(シクロヘキシル)プロポキシ]シクロヘキサン-塩酸塩：6 M HCl水溶液-ブタノン(1:4, v/v, 100 mL)の混合液中の(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル]-1-[3-(シクロヘキシル)プロポキシ]シクロヘキサン(iii)を、16時間還流した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、残った水溶液を水(約50 mL)で希釈した。酸性水溶液をジエチルエーテル(50 mL)で抽出した後、ジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。ジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空下でエバポレートし、粗表題化合物を得た。塩酸塩は、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:1, v/v, ~200 mL)の混合液中で粉末化して結晶化し、次いで、ジクロロメタン-ジエチルエーテル-ヘキサンの混合液から沈殿させて0.8 gの表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

20

【0220】

(実施例21)

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-アセトキシピロリジニル)-1-(1-ナフテトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩(化合物#21)
(i) (1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシピロリジニル)-1-(1-ナフテトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩：イソプロパノール(20 mL)中の水素化ホウ素ナトリウムの冷(0)溶液に、イソプロパノール(30 mL)中の(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-(1-ナフテトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩(1.4 g, 3.75 mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を0で15分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、反応混合物をエバポレートし乾固し、残留物をジクロロメタン(2×20 mL)で洗浄した。ジクロロメタン洗浄液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートして表題化合物を得た。

30

40

【0221】

(ii) (1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-アセトキシピロリジニル)-1-(1-ナフテトキシ)シクロヘキサン-塩酸塩：次に、中間体のアルコール(i)を無水酢酸(15 mL)中で2時間還流した。過剰の無水酢酸を真空下で除去し、残留物を水(100 mL)にとり、ジエチルエーテル(2×30 mL)で抽出した。水溶液をpH 8まで塩基性にし、ジエチルエーテル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残ったオイルを少量のジクロロメタンに溶かし、そして大容量のジエチルエーテルを添加し、1.0 g(収率65%)の表題化合物の結晶化を誘発した。表1に元素分析結果を示す。

【0222】

50

(実施例 22)

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(4-モルホリニル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#22)

化合物#22は、Williamsonエーテル合成に従って調製した。エチレングリコールジメチルエーテル(20mL)中の水素化ナトリウムの懸濁液、(80%オイル分散液)(337mg, 11mmol)に、エチレングリコールジメチルエーテル(10mL)中の(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(4-モルホリニル)-1-シクロヘキサノール(2.0g, 10.8mmol)の溶液を添加した。得られた反応混合物をアルゴン雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、エチレングリコールジメチルエーテル(10mL)中の2,6-ジクロロベンジルプロミドの溶液を加え、そして反応混合物を16時間還流した。冷却した反応混合物を水(40mL)に注ぎ込み、そして有機溶媒を真空下でエバポレートした。残った水溶液をさらに水(60mL)で希釈し、6M HCl水溶液でpH0.5まで酸性にした。酸性水溶液をジエチルエーテル(2×40mL)で抽出した後、pHをpH5.5に調整した。ジエチルエーテル(3×50mL)で抽出し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して純粋なアミノエーテルを得た。塩酸塩は、遊離塩基をエーテル性HClで処理することにより沈殿させた。アセトン-メタノール-ジエチルエーテルの混合液から再結晶し、2.6g(収率68%)の表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

10

【0223】

(実施例 23)

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ]シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#23)

化合物#23を、実施例15に詳述した手順に従って7工程で調製した。工程(i)から(v)は、実施例15に記載のものと同じであった。エーテル合成(工程vi)は、実施例#22におけるように、Williamsonエーテル合成に従って実施した。

20

【0224】

(vi)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル]-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ]シクロヘキサノール：エチレングリコールジメチルエーテル(20mL)中の水素化ナトリウム懸濁液(80%オイル分散液)(222mg, 7.25mmol)に、エチレングリコールジメチルエーテル(10mL)中の(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル)シクロヘキサノール(1.5g, 6.60mmol, 実施例15の工程(v))の溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、エチレングリコールジメチルエーテル(10mL)中の2,6-ジクロロベンジルプロミド(1.9g, 7.9mmol)の溶液を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で16時間還流し、溶媒を真空下でエバポレートし、そして残留物を水(70mL)にとった。この水溶液を6M HCl水溶液でpH0.5の酸性にし、次いでジエチルエーテル(2×40mL)で抽出した。水溶液をpH4.5~5.5まで塩基性にし、続いてジエチルエーテル(4×40mL)で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下でエバポレートして中間体の表題化合物を得た。

30

40

【0225】

(vii)(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-(3-ケトピロリジニル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ]シクロヘキサノール塩酸塩：6M HCl-ブタノン(1:4, v/v, 100mL)の混合液中のケタール中間体(工程vi)を16時間還流した。ブタノンを真空下でエバポレートし、残った水層をさらに水(100mL)で希釈した。酸性の水層をジエチルエーテル(2×40mL)で抽出した後、ジクロロメタン(3×40mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートして粗表題化合物を得た。この生成物をジエチルエーテルで粉末化して結晶化し、ジクロロメタン-ジエチルエーテルの混合液から再沈殿させて1.8g(収率72%)の表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

50

【0226】

(実施例24)

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサン塩酸塩(化合物#24) イソプロパノール(120 mL)中の化合物#17(5.0 g, 12.7 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.0 g, 52.8 mmol)を粉末として添加し、そして得られた反応混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。反応を水(40 mL)でクエンチし、次いで濃縮して乾固した。残留物をジクロロメタン(50 mL)で洗浄した。ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して表題化合物を得た。これを高真空下で3時間後に結晶化させた。表1に、生成物の元素分析結果を示す。

10

【0227】

(実施例25)

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ)シクロヘキサン塩酸塩(化合物#25) 化合物#25は、実施例15および17に記載のものと同じ手順に従って10工程で調製した。工程(i)から(v)は、実施例15と同じであった。

【0228】

(vi)ジクロロメタン(30 mL)中の(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ[4.4]ノン - 7 - イル)シクロヘキサノール(2.0 g, 8.8 mmol)およびトリエチルアミン(2.1 mL, 15 mmol)の冷(0)溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.9 mL, 11.44 mmol)を添加した。反応混合物を0で45分間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(25 mL)で希釈し、水(2 x 25 mL)で洗浄し、そして合わせた洗浄液をジクロロメタン(25 mL)で逆抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートして、粗メシレートを得た。これは、さらに高真空ポンプに30分間かけた後、工程ixに用いた。

20

【0229】

(vii)(2, 2 - ジフェニル)エチルアルコール:無水ジエチルエーテル(150 mL)中の水素化アルミニウムリチウム(2.85 g, 23.56 mmol)に、ジフェニル酢酸(5.0 g, 5.6 mmol)を粉末として添加した。得られた反応混合物を1時間穏やかに還流した。反応を飽和硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、そして得られた沈殿物をろ過して除去した。ろ液を真空下で濃縮して4.0 g(収率86%)の表題化合物を得た。

30

【0230】

(viii)エチレングリコールジメチルエーテル(15 mL)中の、ヘキサンであらかじめ洗浄した水素化ナトリウム(253 mg, 10.56 mmol)の懸濁液に、エチレングリコールジメチルエーテル(15 mL)中の2, 2 - ジフェニルエチルアルコール(2.09 g, 10.56 mmol, 工程vii)の溶液を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。

40

【0231】

(ix)(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ[4.4]ノン - 7 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ)シクロヘキサン:エチレングリコールジメチルエーテル(20 mL)中のメシレート(vi)をすばやくアルコキシド(viii)に加え、反応混合物を5日間還流した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水(50 mL)にとり、pHを6M HCl水溶液でpH1.0に調整した。酸性水溶液をジエチルエーテル(2 x 50 mL)で抽出し、水層を集め、pH6.0まで塩基性にした。ジエチルエーテル(2 x 50 mL)で抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートして1.55 g(収率43%)の表題化合物を得た。

【0232】

50

(x) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩：6 M HCl - ブタノン (1 : 4, v / v, 50 mL) 中の (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ)シクロヘキサン (1.55 g, 3.8 mmol) の混合物を 2 時間還流した。ブタノンを真空下でエバポレートし、残留物を水 (50 mL) にとった。水溶液をジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出し、水層を集め、次いでジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗表題化合物を得た。この生成物をジエチルエーテルで粉末化して結晶化し、ジクロロメタン - ジエチルエーテルの混合液から再沈殿させて 1.21 g (収率 80%) の表題化合物を得た。表 1 に元素分析結果を示す。

10

【0233】

(実施例 26)

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - チアゾリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩 (化合物 # 26)

(i) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - チアゾリジニル)シクロヘキサノール：無水過塩素酸マグネシウム (12.93 g, 53.3 mmol) に、無水アセトニトリル (25 mL) 中の酸化シクロヘキセン (6.1 mL, 58.6 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。次に、無水アセトニトリル中のチアゾリジン (5.16 g, 55.0 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を 35 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水 (350 mL) とジエチルエーテル (350 mL) との間で分配した。水層を分離し、ジエチルエーテル (350 mL) でもう一回抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗アミノアルコールを溶出液として酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, v / v) の混合液を用いる乾式カラムクロマトグラフィーにより精製し、4.83 g (収率 47%) の表題化合物を得た。

20

【0234】

(ii) ジクロロメタン (30 mL) 中の (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - チアゾリジニル)シクロヘキサノール (3.17 g, 16.9 mmol) およびトリエチルアミン (3.08 mL, 22.0 mmol) の冷 (0 °C) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (1.74 mL, 22.0 mmol) を滴下した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、周囲温度で 3 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水 (2 × 30 mL) で洗浄した。合わせた洗浄液をジクロロメタン (25 mL) で逆抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、さらに精製しなくても次の工程に適したメシレートを得た。

30

【0235】

(iii) エチレングリコールジメチルエーテル (30 mL) 中の水素化ナトリウムの 80% オイル分散液 (608 mg, 20.28 mmol) に、エチレングリコールジメチルエーテル (15 mL) 中の 2, 6 - ジクロロフェネチルアルコール (3.87 g, 20.28 mmol, 実施例 4、工程 vii) の溶液を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。

40

【0236】

(iv) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - チアゾリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ)シクロヘキサンー塩酸塩：エチレングリコールジメチルエーテル (15 mL) 中のメシレート (ii) をすばやくアルコキシド (iii) に加え、そして反応混合物を 40 時間還流した。冷却した反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ込み、有機溶媒を真空下でエバポレートした。残った水溶液をさらに水 (100 mL) で希釈し、pH を pH 1.5 に調整した。酸性水溶液をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去して粗遊離塩基を得た。この生成物を溶出液として酢酸エチル - ヘキサン (1 : 10, v / v) の混合

50

液を用いる乾式カラムクロマトグラフィーにより精製し、2.4 gの粗遊離アミノエーテルを得た。純粋な生成物(1.0 g)をエーテル性HClで処理して塩酸塩に変換し、得られた塩をアセトン-ジエチルエーテルの混合液から再結晶して0.69 gの表題化合物を得た。表1に元素分析結果を示す。

【0237】

(実施例27)

(1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (3-ケトピロリジニル) - 1 - (1-ナフテネトキシ)シクロヘキサノール塩酸塩(化合物#27)

化合物#27は、図3に記載の合成スキームに従って8工程で調製した。工程(i)から(i v)は、実施例15に記載のものと同一である。

10

【0238】

(v) (1R, 2R) / (1S, 2S) - 1 - (1-ナフテネトキシ) - 2 - シクロヘキサノール: 無水アセトニトリル(1.7 mL)中の無水過塩素酸マグネシウム(270 mg, 1.2 mmol)にシクロヘキセンオキシド(0.12 g, 1.2 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で15分間攪拌した後、1-ナフテンエタノール(2.7 g, 10.15 mmol)を添加した。反応混合物を還流し、さらにシクロヘキセンオキシド(2.0 mL, 2.0 g, 20 mmol)を還流反応混合物に0.4 mL/hの速度で加えた。16時間後に還流をクエンチし、冷却した反応混合物をジエチルエーテル(50 mL)と飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30 mL)との間で分配した。水層を分離し、もう二回ジエチルエーテル(2 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(15 mL)、ブライン(15 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下でエバポレートし、さらに精製しなくても次の工程に適した粗表題化合物を得た。

20

【0239】

(vi) 1 - (1-ナフテネトキシ) - 2 - シクロヘキサノン: ジメチルホルムアミド(20 mL)中の(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1-ナフテネトキシ) - 1 - シクロヘキサノール(1.0 g, 工程v)の溶液に、重クロム酸ピリジニウム(5.0 g, 13.2 mmol)を少量ずつ加えた後、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(100 mL)に注ぎ込み、得られたスラリーをジエチルエーテル(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を、1M NaOH水溶液(30 mL)、ブライン(30 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレートして次の工程の反応に適した1.0 gの粗表題化合物を得た。

30

【0240】

(vii) (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル) - 1 - (1-ナフテネトキシ)シクロヘキサノール: 無水メタノール(10 mL)中の1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン(5.17 g, 40 mmol)および1 - (1-ナフテネトキシ) - 2 - シクロヘキサノン(1.79 g, 6.58 mmol, 工程vi, 純度77%)の溶液に5N HClメタノール性溶液(2.7 mL)を加え、次いでシアノボロ水素化ナトリウム(397 mg, 6 mmol)を加えた。反応混合物をさらに無水メタノール(7 mL)で希釈し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に6M HCl水溶液(40 mL)を加えてクエンチし、有機溶媒を真空下でエバポレートし、残った水溶液を水で100 mLまで希釈し、pHを6M HCl水溶液でpH 0.5に調整した。酸性の水層をジエチルエーテル(100 mL)で抽出し、水層を分離した後、5M NaOH水溶液でpH 6.7まで塩基性にした。ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、溶出液として酢酸エチル-ヘキサノール(1:9から1:6, v/v, +0.5% v/vイソプロピルアミン)の混合液を用いる乾式カラムクロマトグラフィーにより精製し、1.28 gの粗(1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル) - 1 - (1-ナフテネトキシ)シクロヘキサノールおよび(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル) - 1 - (1-ナフテネトキシ)シクロヘキサノールを得た。(1R, 2R

40

50

) / (1S, 2S) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサンからの (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサンの分離は、分離用 HPLC (Waters Delta Prep 4000, PrePak カートリッジ 40 × 100 mm, イソプロパノール - ヘキサン (2 : 98, v/v, + 0.05% v/v ジエチルアミン)) により行い、590 mg の表題化合物を得た。

【0241】

(viii) (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン - 塩酸塩 : 6 M HCl 水溶液 - ブタノン (1 : 4, v/v, 40 mL) 中の (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1 - (1 - ナフテネトキシ) シクロヘキサン (480 mg, 1.23 mmol, 工程 vii) の混合物を、2 時間還流した。有機溶媒を真空下でエバポレートし、残った水溶液を水で 50 mL まで希釈し、ジエチルエーテル (2 × 50 mL) で二回抽出した後、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で三回抽出した。合わせたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下でエバポレートし、残ったオイルをトルエンの共沸蒸留によりさらに乾燥した。表題化合物をヘキサン中で粉末化して結晶化 (430 mg, 収率 93%) した。表 1 に元素分析結果を示す。

【0242】

【表 1】

10

20

表 1

化合物	式	計算値	実測値
#1	C ₂₂ H ₃₀ NO ₂ Cl	C 70.29, H 8.04, N 3.73%	C 69.36, H 8.17, N 3.73%
#2	C ₂₂ H ₃₀ NO ₂ Cl	C 70.29, H 8.04, N 3.73%	C 69.78, H 8.06, N 3.56%
#3	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 53.16, H 6.77, N 3.35%
#4	C ₂₂ H ₃₀ NO ₃ Cl	C 67.42, H 7.72, N 3.57%	C 67.31, H 7.75, N 3.59%
#5	C ₁₈ H ₂₇ NO ₃ BrCl	C 51.38, H 6.47, N 3.33%	C 51.38, H 6.21, N 3.28%
#6	C ₂₀ H ₃₂ NO ₄ Cl	C 62.24, H 8.36, N 3.63%	C 61.69, H 8.64, N 3.63%
#7	C ₂₂ H ₃₀ NOCl	C 73.41, H 8.40, N 3.89%	C 73.26, H 8.64, N 3.94%
#8	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ SCl	C 62.89, H 7.39, N 3.67%	C 61.94, H 7.42, N 3.70%
#9	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ SCl	C 62.89, H 7.39, N 3.67%	C 62.53, H 7.56, N 3.64%
#10	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 53.29, H 6.94, N 3.57%
#11	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 52.61, H 7.46, N 4.01%
#12	C ₂₁ H ₃₄ NO ₄ Cl	C 63.06, H 8.57, N 3.50%	C 62.45, H 8.41, N 3.45%
#14	C ₁₈ H ₂₆ NO ₂ Cl ₃	C 54.77, H 6.64, N 3.55%	C 58.80, H 6.85, N 3.51%
#15	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	C 70.67, H 7.55, N 3.75%	C 70.12, H 7.55, N 3.73%
#16	C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₂ Cl ₂ H ₂ O	C 63.63, H 8.23, N 6.18%	C 62.93, H 8.56, N 6.05%
#17	C ₁₈ H ₂₄ NO ₂ Cl ₃	C 55.05, H 6.16, N 3.57%	C 54.39, H 6.30, N 3.49%
#18	C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ Cl	C 68.97, H 7.72, N 3.35%	C 68.49, H 7.64, N 3.31%
#19	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ ClF ₃	C 57.94, H 6.91, N 3.56%	C 57.75, H 6.91, N 3.56%
#20	C ₁₉ H ₃₄ NO ₂ Cl	C 66.35, H 9.96, N 4.07%	C 66.22, H 9.72, N 4.12%
#21	C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ Cl	C 68.97, H 7.72, N 3.35%	C 67.52, H 7.99, N 3.17%
#22	C ₁₇ H ₂₄ NO ₂ Cl ₂ · H ₂ O	C 51.21, H 6.57, N 3.51%	C 51.03, H 6.57, N 3.36%
#23	C ₁₇ H ₂₂ NO ₃ Cl ₂	C 53.91, H 5.86, N 3.70%	C 53.88, H 5.79, N 3.59%
#24	C ₁₈ H ₂₆ NO ₂ Cl ₃ · H ₂ O	C 52.38, H 6.84, N 3.39%	C 53.98, H 7.24, N 3.33%
#25	C ₂₄ H ₃₀ NO ₂ Cl	C 72.07, H 7.56, N 3.50%	C 71.87, H 7.57, N 3.51%
#26	C ₁₇ H ₂₄ NOCl ₃ S	C 51.46, H 6.10, N 3.53%	C 51.48, H 5.86, N 3.44%
#27	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	C 70.67, H 7.55, N 3.75%	C 70.63, H 7.53, N 3.65%

(実施例 28)

(抗不整脈効力の評価)

冠状動脈閉塞になりやすい意識のあるラットで心不整脈の発生率に及ぼす化合物の効果を研究することにより抗不整脈効果を評価した。体重 200 ~ 300 g のラットに予備的手術を施し、乱塊法 (random block design) でグループに割り付けた。各場合において、手術の準備中に動物をハロタンで麻酔した。左大腿動脈に平均動脈圧測定および血液試料採取用のカニューレを挿入した。左大腿静脈にも薬剤注入用のカニューレを挿入した。胸腔を開き、左前部下行冠状動脈の周りにポリエチレンオクルダー (occluder) を緩く設置した。次いで、胸腔を閉じた。心臓の解剖軸に沿って配置した電極を挿入することにより ECG を記録した。全てのカニューレおよび電極リード線は、肩甲骨領域中央部から体外へ出した。無作為および二重盲検法様式で、術後約 0.5 ~ 2 時間にピヒクルまたは試験すべき化合物を注入した。注入 15 分後にオクルダーを引

10

20

30

40

50

張り、冠状動脈を閉塞させた。ECG、不整脈、血圧、心拍数および死亡率を閉塞後30分間モニターした。不整脈は、心室性頻脈(VT)および心室細動(VF)として記録し、Curtis, M. J. および Walker, M. J. A., Cardiovasc. Res. 22: 656 (1988) (表2を参照のこと)に従って採点した。

【0243】

【表2】

表2

評点	説明
0	0~49 VPB
1	50~499 VPB
2	>499 VPBおよび/または1エピソードの自発復帰VTまたはVF
3	>1エピソードのVTまたはVFあるいは両方(総持続時間>60秒)
4	VTまたはVFあるいは両方(総持続時間60~119秒)
5	VTまたはVFあるいは両方(総持続時間>119秒)
6	閉塞後>15分で致死的なVFの発現
7	閉塞後4分~14分59秒の間に致死的なVFの発現
8	閉塞後1分~3分59秒の間に致死的なVFの発現
9	閉塞後<1分に致死的なVFの発現

10

20

VPB = 心室性期外収縮

VT = 心室性頻拍

VF = 心室細動

ラットが閉塞前に2.9~3.9mMの範囲内の血清カリウム濃度を示さなかった場合、そのラットを本試験から除外した。閉塞は、R-波高および「S-T」波隆起の増加ならびに全左心室重量の25~50%の範囲内の閉塞領域(死亡後、心臓緑色素灌流により測定)と関連する。

30

【0244】

表3は、本明細書において記載した化合物の試験結果を所定の注入速度 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{分}$ の値で示す。(ED₅₀AA)は、処置動物の不整脈評点を試験薬物溶解用賦形剤のみで処理した動物の不整脈評点の50%に減少させる。

【0245】

【表3】

表 3

化合物	ED ₅₀ AA
#1	0.8
#2	1.0
#3	2.1
#4	2.0
#5	3.0
#6	4.0
#7	4.0
#8	1.0
#9	1.0
#10	2.0
#11	1.0
#14	1.5
#15	0.43
#17	1.1
#19	1.4
#21	1.4
#22	1.8
#23	2.1
#24	0.6
#25	2.5
#26	6.5

10

20

(実施例 29)

30

(ECGパラメーターの測定)

体重 200 ~ 250 g のラットをこの実施例に用いた。動物は、60 mg / kg のペントバルビトンを i . p . 投与して麻酔した。頸動脈および頸静脈にそれぞれ血圧測定および薬剤注射用のカニューレを挿入した。ECG は、心臓の解剖軸に沿って配置した電極の挿入により記録した。全化合物は、ボラス注入として投与した。

【0246】

種々の ECG パラメーターを測定した。表 4 は、試験の結果を測定したパラメーターの 25 % 増加を生じるのに必要とされる用量である ED₂₅ (μmol / kg) として記載する (ne = 未実施) 。 P - R 間隔および QRS 間隔の増加は、心臓ナトリウムチャンネル遮断を示し、Q - T 間隔の増加は、付属的心臓カリウムチャンネル遮断を示す。これは、1 a 型

40

【0247】

【表 4】

表 4

化合物	P R	Q R S	Q T
#1	未実施	未実施	2.5
#2	5.6	8	2.0
#3	32	16	3.0
#6	未実施	未実施	未実施
#7	1.1	1.5	0.9
#14	-	21.5	1.4
#15	15.8	7.8	3.4
#17	30	26	4.2
#21	1.7	2.3	1.6
#23	-	17.2	2.7
#24	1.4	1.6	1.0
#26	2.3	-	10

10

20

(実施例 30)

(ナトリウムチャンネル遮断の評価)

ラットを前述の手順に従って調製した。2個の銀刺激電極を胸壁を介して挿入し、左心室に移植した。方形波の刺激を、捕捉のための閾値電流、心室細動閾値電流、および有効不応期を測定するために使用した(Howard, P. G. および Walker, M. J. A., Proc. West. Pharmacol. Soc. 33: 123~127 (1990))。表 5 は、心臓のナトリウムチャンネルの遮断のこれらの指標についての ED_{25} 値を含み、ここで、この ED_{25} は、コントロールから 25% の増加を導くために必要とされる化合物のマイクロモル / kg / 分での注入速度である。この不応性における増加は、カリウムチャンネルの付属的な遮断を示す。捕捉のためのこの閾値電流は、「It」で表される。細動閾値電流は、「VFT」で表される。有効不応期は、「ERP」で表される。

30

【0248】

【表 5】

表 5

化合物	I t	V F T	E R P
#1	2.8	1.4	1.5
#2	0.9	0.7	1.3
#3	5.8	未実施	4.0
#7	0.7	0.2	0.4
#14	6.4	-	1.7
#15	5	1.2	1.6
#17	6	7.3	7.1
#23	7.6	6.2	5
#24	1.7	1.2	1.1
#26	10.5	9	5.4

10

(実施例 31)

(イヌ迷走神経 (canine vagal) - AFモデル)

20

(一般的な方法)

体重が 15 ~ 49 kg であるオスまたはメスの雑種犬を、モルヒネ (初めに 2 mg / kg (筋肉内)、続いて 2 時間毎に 0.5 mg / kg (静脈内)) および - クロラロース (120 mg / kg (静脈内)、続いて 29.25 mg / kg / 時間の注入; St - Georgesら、1997) で麻酔した。イヌを、酸素を補充した室内の空気で、ノモグラムから得られた一回呼吸量で 20 ~ 25 呼吸 / 分で、気管内管を介して機械的に換気した。動脈血のガスを測定し、生理学的な範囲に維持した (SAO₂ > 90%、pH 7.30 ~ 7.45)。カテーテルを血圧の記録および血液ガスの測定のために大腿動脈中へ挿入し、そして薬物投与および静脈サンプリングのために両方の大腿静脈中へ挿入した。カテーテルをヘパリン処理した 0.9% 生理食塩水溶液とともに開存状態のままにした。体温を加熱ブランケットで 37 ~ 40 に維持した。

30

【0249】

心臓を正中開胸術によって露出させ、そして心膜クレードルを形成した。3 個の双極ステンレス鋼、Teflon™ コート電極を記録および刺激のために右心房へ挿入し、そして 1 つを記録のために左心耳へ挿入した。プログラム可能刺激装置 (Digital Cardiovascular Instruments, Berkeley, CA) を使用して、右心房を 2 ms の 2 度の拡張性閾値パルスで刺激した。2 つのステンレス鋼、Teflon™ コート電極を左心室に挿入し、一方は記録用であり、他方は刺激用である。心室応需型ペースメーカー (GBM5880, Medtronic, Minneapolis, MN) を使用して、心室を 90 拍 / 分で刺激した。このとき (特に、迷走神経 - AF の間) の心室の速度は過度に遅くなった。P23 ID トランスデューサーである電気生理学的増幅器 (Bloom Associates, Flying Hills, PA) およびペーパーレコーダー (Astromed MT-95000, Toronto, ON, Canada) を使用して、ECG リード (lead) II および III、心房および心室電位図、血圧、ならびに刺激アーチファクトを記録した。この迷走神経を頸部で分離し、二重結紮し、そして分割し、そして電極を各神経に挿入した (以下を参照のこと)。心臓における - アドレナリン作動性効果における変化を遮断するために、ナドロールを 0.5 mg / kg (静脈内) の初期用量として、続いて 2 時間毎に 0.25 mg / kg (静脈内) を投与した。

40

【0250】

50

(心房細動モデル)

連続的な迷走神経刺激の間に維持される持続性AFを終結するための薬物の効果を評価した。単極フック電極(TeflonTMで絶縁されたステンレス鋼、これは、端部の1~2cmを除いてコートされている)を、各神経の軸内で、かつ平行な21ゲージ針を介して挿入した。ほとんどの実験において、単極刺激を刺激装置(モデルDS-9F, Grass Instruments, Quincy, MA)で付加した。この装置は、10Hzで0.1ms方形波パルスを送達するように、そして不全収縮を生成するために必要な電圧の60%に設定された。いくつかの実験において、双極刺激を使用した。不全収縮を生成するために要求される電圧は、3~20ボルトの範囲である。コントロールの条件下で、短いバーストの迅速な心房のペーシング(10Hz、4回の拡張性閾値)を、通常20分より長く持続したAFを誘発するために送達した。迷走神経刺激電圧をコントロール条件下で調整し、次いで各処置の後再調節して同一の徐脈性の効果を維持した。AFを、変化する電位図の形態を伴う迅速な(コントロール条件下で、>500分)、不規則な心房の律動として規定した。

10

【0251】

(電気生理学的可変性および迷走神経応答の測定)

拡張性閾値電流を、安定した捕捉が得られるまで電流を0.1mAずつ漸増的に増加することによって、300msの基本周期長で決定した。引き続いてのプロトコルに関して、電流を2回の拡張性閾値に設定した。心房性および心室性ERPを期外刺激法(extrastimulus method)で、300msの基本周期長でS1S2間隔の範囲に渡って測定した。早発性の期外刺激S2を15回の基本的な刺激毎に導入した。このS1S2間隔は捕捉が生じるまで5msの増分で増加し、この最長のS1S2間隔はERPを規定する伝播した応答を一貫して生成しない。拡張性閾値およびERPを二連で測定し、そして平均化して一つの値を得た。これらの値は、ほぼ5ms以内であった。刺激アーチファクトおよび局所的電位図のピーク間の距離を、電動速度の指標として測定した。AF周期長(AFCL)を、各心房記録部位で2秒間隔に渡って、周期の数(鼓動の数-1)を計測することにより、迷走神経-AFの間、測定した。3個のAFCL測定を平均化し、各実験条件に関する全体の平均AFCLを得た。

20

【0252】

迷走神経刺激に関する刺激電圧-心拍数の関係を、ほとんどの実験においてコントロール条件下で測定した。迷走神経を上記のように種々の電圧で刺激し、不全収縮を引き起こす電圧(3秒より大きい洞停止として定義する)を決定した。迷走神経刺激に対する応答を、各実験条件および迷走神経刺激率に対する心拍数応答を一定に保つように調整された電圧の下で確認した。不全収縮を生成することが可能ではなかった場合には、迷走神経刺激を、迷走神経-AFの2回の20分エピソードがコントロールの条件下(以下を参照のこと)で維持されるのを可能にする電圧に調整する。

30

【0253】

(実験プロトコル)

研究した実験群を表5にまとめる。表5に示される用量で、各イヌは1個の薬物だけを受容した。最初のシリーズの実験は研究の範囲の用量であり、続いて1~3用量が与えられるブラインド研究(blinded study)によるものであった。全ての薬物を、その実験の日にプラスチック容器中に新たに調製した薬物溶液で注入ポンプによって静脈内に投与した。迷走神経刺激パラメーターをコントロールの条件下で上記のように規定し、コントロールの条件下での20分の迷走神経刺激の間のAFの維持を検証した。AFの終結後、心房および心室の拡張性閾値およびERPを測定した。引き続いて、これらの変数を迷走神経刺激下の心房で再評価した。電気生理学的試験は通常15~20分かかった。迷走神経刺激に対するこの心拍数応答を確認し、そして迷走神経-AF/電気生理学的試験プロトコルを繰り返した。薬物前の血液サンプルを採取し、迷走-AFを再び設けた。5分後に、処置の一つを表5に示す用量で投与した。全ての用量を5分間に渡って注入し、その後直ちに血液サンプルを得た。維持注入は与えなかった。AFが15分以内で終

40

50

結した場合、コントロールの条件下で得られた電気生理学的測定を繰り返し、そして血液サンプルを採取した。AFが最初の用量で（15分以内に）終結しなかった場合、血液サンプルを採取し、そして迷走刺激を中断して洞調律に戻した。この電気生理学的測定を繰り返し、そしてこの用量についての第3および最終の血液サンプルを採取した。AFを再び開始し、そして迷走神経 - AF / 薬物注入 / 電気生理学的試験プロトコルをAFが薬物で終結するまで繰り返した。

【0254】

（統計学的分析）

グループのデータを平均 ± SEMとして表す。統計学的分析を、AFCLに関する有効用量、およびERPについて、多重比較についてのBonferroni補正を用いるt-検定を使用して実施した。血圧、心拍数、拡張性閾値およびECG間隔に対する薬物の効果をAFの終結について中央値用量で評価した。両側検定を使用し、そしてp < 0.05を、統計学的有意を示すために採用した。

【0255】

【表6】

表6

薬物の実験群および用量

薬物	試験用量範囲 ($\mu\text{mol/Kg}$)	AFの終結に 必要な有効用量 ($\mu\text{mol/Kg}$)	AFの終結に 必要な平均用量 ($\mu\text{mol/Kg}$)	AFの終結に 必要な中央値用量 ($\mu\text{mol/Kg}$)
フルカニド	1.25~10	4~2.5 ; 1~10	4 ± 2	2.5

単一の薬物を、AFが終結するまで、特記した用量範囲にわたり各イヌに投与した。各用量でAFが終結したイヌの数を示す（ $\mu\text{mol/kg}$ 中でのイヌ - 用量の数）。平均 ± SEM、およびAFを終結するのに必要とされる中央値用量を示す。各イヌは1個の薬物のみを受容した。

【0256】

本発明の多数の化合物をこの方法によって評価してきた。これらの結果は、試験した全ての化合物がイヌ迷走神経 - AFモデルにおいてAFを終結させるのに有効であることを示した。変換速度は、このモデルでの種々の他のクラスIおよびクラスIIIの薬物について報告したものと同様である。本発明の研究においてコントロールとしてのフルカニドの有効性は、先に報告したものに匹敵した。全ての薬物はAF；効果の終結の前のAFCLを延長し、これはAFの終結に関する再入（re-entry）モデルの波長と全体的に一致する。本発明の試験した化合物は、迷走神経 - AFの終結に関して中央値用量での血圧または心拍数を減少しなかった。迷走神経刺激に対する心拍数応答は全ての群において類似しており、試験したいかなる化合物によっても影響を受けなかった。不全収縮（ $10 \pm 1\text{V}$ ）を生じるために必要とされる電圧の60%での迷走神経刺激は、 1.3 ± 0.1 秒の停止を生じた。

【0257】

（実施例32）

（イヌ滅菌心膜炎モデル）

このモデルを使用してAFおよび心房粗動（AFL）のメカニズムを特徴付けた。Waldoと研究者らは、AFが再流入に依存すること、および終末部位が通常は遅延した伝導の領域であることを見出した。このイヌモデルは、露出した心房をタルク粉末にまぶし、続いて手術から回復した後一定期間の日数にわたって心房を「バースト（burst）」ペーシングすることによって調製した。AFは外科手術2日後、しかしながら、外科手術調製4日後まで誘発性である。持続可能な心房粗動は主に誘発性の拍動である。2日目

10

20

30

40

50

のAFの誘発能はいくらか可変的であり、その結果、わずか50%のイヌのみが必要条件の30分間(通常、<60分)、持続性AFを有し得る。しかしながら、4日目まで発達する持続性心房粗動はほとんどの調製物において誘発性であった。心房粗動は、薬物メカニズムを決定する目的のために容易に「マップ」される。外科手術4日後のAFサブサイドの誘発性は、滅菌心膜炎モデルが擬態する、心臓外科手術の後にしばしば発症するAFに類似する。虚血または酸選択的薬物に対するある程度の選択性を提供する、外科手術後AFの病因に関連する炎症性成分があり得る。同様に、冠状動脈バイパス移植(CABG)外科手術は、心室虚血を緩和するために行なわれ、このような患者はまた、冠動脈疾患(CAD)に起因する温和な心房性虚血の危険があり得る。心房性梗塞はまれであるが、一方、AV結節性動脈狭窄(stenosis)と、CABG外科手術の後のAFの危険性との間に関連性が存在する。この心房の自律神経支配の外科的破壊はまた、CABG手術の後のAFに役割を果たし得る。

10

【0258】

(方法)

滅菌心膜炎のイヌモデルにおいて研究を行い、心房細動/粗動を終結させる際の化合物1の効力および有効性を決定した。重量19kg~25kgの成体雑種イヌに滅菌心膜炎を作製した2~4日後に心房粗動または細動を誘発した。全ての例において、心房細動または粗動は10分より長く持続した。全ての研究を、本発明者らのInstitutional Animal Care and Use Committee, the American Heart Association Policy on Research Animal Use、およびPublic Health Service Policy on Use of Laboratory Animalsに特記されるガイドラインに従って行った。

20

【0259】

(滅菌心膜炎心房細動/粗動モデルの作製)

イヌ滅菌心膜炎モデルを先に記載したように作製した。外科手術の時点では、先端を除いてFEPポリマーでコーティングされた一对のステンレス鋼ワイヤ電極(O Flexon, Davis and Geck)を右心耳、Bachman束および冠状静脈洞の近位に隣接する後下左心房で縫合した。各対の各電極の間隔は、約5mmであった。このワイヤ電極を、引き続いての使用のために、胸壁を通して肩甲間領域の後方に外に出した。外科手術の完了時に、このイヌに抗生物質および鎮痛剤を与え、次いで手術から回復させた。術後の世話には、抗生物質および鎮静剤の投与を含んだ。

30

【0260】

全ての犬において、術後2日目に開始する、持続的な心房細動/粗動は、心房細動/粗動の誘発可能性および持続性を確認し、そして薬物の効力を試験するための、意識があつて鎮静されない状態(conscious, non-sedated state)であることを意図した。最初の手術の間に縫合した電極を介して心房性ペーシングを行った。術後4日目に、心房性粗動が誘発された場合は、開胸研究を行った。

【0261】

開胸研究のために、各イヌをペントバルビタール(30mg/kg IV)で麻酔し、そしてBoyleモデル50麻酔機(Harris-Lake, Inc.)の使用により100%酸素で機械的に換気した。この研究の間中、各イヌの体温を加熱パッドを用いて正常な生理学的範囲内に維持した。麻酔したイヌを用いて、しかし、開胸する前に、ヒス束の高周波切除を行って標準電極カテーテル技術により完全な房室性(AV)ブロックを作製した。このことは、心房性粗動の誘発後の単極心房電位図の引き続いての記録の間の心房波形および心室波形の重なりを最小にするために行なわれる。完全なAVブロックが作製された後、有効心室速度を、最初の手術の間に右心室に縫合した電極を介して刺激を送達するためのMedtronic 5375 Pulse Generator(Medtronic Inc.)を用いて1分あたり60~80拍動の速度での心室のペーシングによって維持した。

40

50

【0262】

(ペーシングの間の刺激閾値および不応期の決定)

A F / A F L の誘発のために、先に記載した2つの方法のうちの1つを使用した：(1) 400ms、300ms、200ms、または150msの周期長で8ペーシング型心房拍動の牽引 (train) 後の、1または2回の早発性心房拍動の導入、あるいは、(2) 心房性細動が誘発されるか、または1:1の心房補足の損失が存在するまで、自発性洞速度よりも漸進的に1分あたり10~50拍動速い速度での、1~10秒の期間の間の迅速な心房ペーシング。心房ペーシングを、右心耳電極または後下左心房電極のいずれかから行った。全てのペーシングを、1.8msのパルス幅を有する改良型 Medtronic 5325 プログラム型バッテリー駆動刺激器で、それぞれの基本駆動牽引の2倍の閾値の刺激を使用して行った。

10

【0263】

持続性の心房細動/粗動の誘発(これは10分より長く続く)の後に、心房細動/粗動サイクル長を測定し、そして初期マッピングおよび分析を行って心房細動/粗動リエントリー回路の位置を決定した。心房粗動は、迅速な心房のリズム(速度、1分あたり>240拍動)として規定され、これは記録された双極電位図の一定の拍動から拍動のサイクル長、極性、形態および振幅により特徴付けられる。

【0264】

(薬物効力試験プロトコル)

1. 有効不応期(ERP)を、3つの部位から測定した：200msおよび400msの2つの基本サイクル長で、右心耳(RAA)、後左心房(PLA)および Bachmann 束(BB)。

20

【0265】

2. ペーシングにより A - F i b または A F L を誘発する。これを1時間の間試みた。不整脈が誘発されない場合、その日はさらなる研究を行わなかった。

【0266】

3. 誘発された場合は、A F は10分間持続しなければならない。次いで、どちらが最初に来ようとも、自発的終息の間かまたは20分の間、待ち時間(waiting time)を置いた。

【0267】

4. 次いで、A F が再誘発され、そして薬物の注入の開始前に5分間置いた。

30

【0268】

5. 次いで、薬物をボラスで5分間かけて注入した。

【0269】

6. A F が最初の投薬で終息した場合、次いで血液サンプルを採取し、そしてERP測定を繰り返した。

【0270】

7. 終息させるために薬物を5分間かけた。終息しない場合、次いで、第2の投薬を5分かけて与えた。

【0271】

8. 終息し、そしてERPを測定した後、A F を再誘発する第2の試みを10分の期間試みた。

40

【0272】

9. 再誘発され、そして10分間持続した場合、血液サンプルを採取して上記#3からの研究を繰り返した。

【0273】

10. 再誘発されない場合、研究を終了した。

【0274】

(実施例33)

(疼痛遮断の評価)

50

モルモットの毛を刈り（背中のみ）、そして化合物溶液（10 mg/ml）のアリコート（50 μ l）を皮膚の直下に注射して6個のプレブを形成した。このプレブは、その外縁を消えないように印付けした。各プレブで、規則正しい間隔で注射後4時間まで上記の疼痛応答を評価し、そして疼痛遮断の期間を3匹の動物で各試験溶液について記録した。

【0275】

【表7】

表7

化合物	遮断時間 (hr)
1	2.5
2	3
3	2.5
11	3
生理食塩水	0

10

本発明の多数の化合物をこの方法により評価した。結果は、試験した化合物の全てがこのモデルにおける心房細動/粗動の発症を終結する際に有効であることを示した。薬物処理の間に観察される前不整脈または心臓血管の有害な事象は存在しなかった。

20

【0276】

本明細書中に記載される全ての刊行物および特許出願は、本明細書中において、各々の刊行物または特許出願がそれぞれ、詳細かつ個々に参考として援用される場合、同一の程度で参考として援用される。

【0277】

上記の記載から、本発明の特定の実施態様が例示の目的で本明細書中に記載されるが、種々の改変が、本発明の意図および範囲から逸脱すること無く成され得ることが理解される。従って、本発明は添付の特許請求の範囲による場合を除いて、制限されない。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明のアミノシクロヘキシルエーテル化合物を調製するための、実施例1でさらに記述される反応順序を図示している。

30

【図2】 図2は、本発明のシス-またはトランス-のいずれかのアミノシクロヘキシルエーテル化合物がどのように調製され得るかの手順を図示している。

【図3】 図3は、本発明の化合物のシスまたはトランスのいずれかの立体配置を調製するのに使用され得る合成方法を図示している。

【図4A】 図4Aは、実施例15で記述した合成方法を図示している。

【図4B】 図4Bは、実施例15で記述した合成方法を図示している。

【 図 1 】

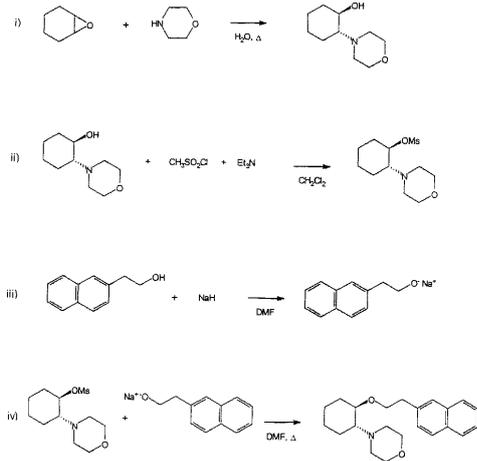
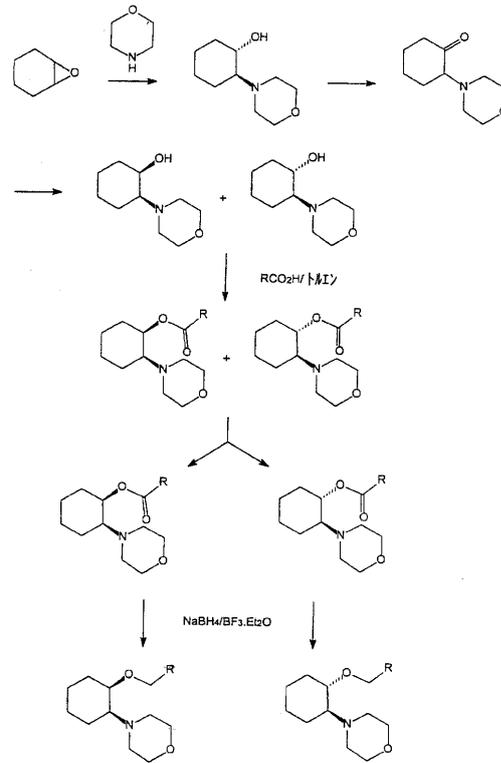
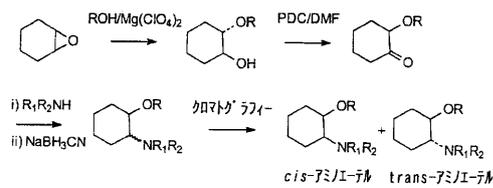


FIG. 1

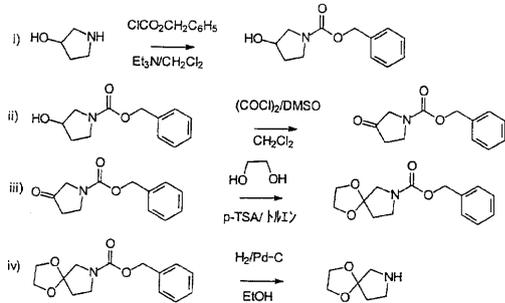
【 図 2 】



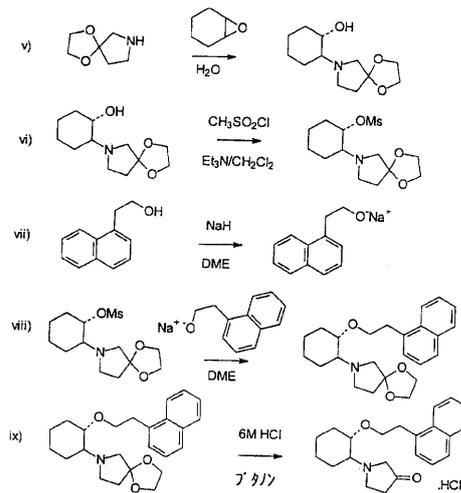
【 図 3 】



【 図 4 A 】



【 図 4 B 】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	A
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4015	(2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 23/00	(2006.01)	A 6 1 P 23/00	

- (72)発明者 ベアッチ, グレゴリー エヌ.
カナダ国 ブイ6エス 1イー9 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
20ティーエイチ アベニュー 3635
- (72)発明者 ロングレイ, シンディ ジェイ.
カナダ国 ブイ6アール 1ブイ6 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
6ティーエイチ アベニュー 4621
- (72)発明者 プラウピア, パートランド エム.
カナダ国 ブイ6アール 2ジー4 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 3760 - ナンバー218
- (72)発明者 シェン, タオ
カナダ国 ブイ3アール 3ケイ9 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ゴザード
ストリート 4720
- (72)発明者 ウォーカー, マイケル ジェイ. エイ.
カナダ国 ブイ6エム 3ジー3 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, コンノート
ドライブ 5176
- (72)発明者 ウォール, リチャード エイ.
カナダ国 ブイ6エル 1アール7 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
24ティーエイチ アベニュー 3181
- (72)発明者 ヨン, サンドロ エル.
カナダ国 ブイ5エヌ 2ティー9 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, イースト
23アールディー アベニュー 2095
- (72)発明者 ズ, ジカン
カナダ国 ブイ6ピー 4ダブリュー5 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, フレ
ンチ ストリート 8675, アパートメント 317
- (72)発明者 ゴロトイ, アレキサンダー ビー.
カナダ国 ブイ6ワイ 1ケイ2 プリティッシュ コロンビア, リッチモンド, ブランデル
ロード ナンバー21 - 8591

- (56)参考文献 米国特許第02508499 (US, A)
英国特許第00686004 (GB, B)
英国特許第00662591 (GB, B)
国際公開第95/008544 (WO, A1)
特表平07-505151 (JP, A)
国際公開第2000/047547 (WO, A1)
Calvani, Federico; Crotti, Paolo; Gardelli, Cristina; Pineschi, Mauro, Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. 8. Synthesis and ring opening reactions of cis- and trans-oxides derived from 3-benzyloxycyclohexene and 2-benzyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran, *Tetrahedron*, 1994年, 50(45), 12999-3022

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY(STN)