

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4896009号  
(P4896009)

(45) 発行日 平成24年3月14日(2012.3.14)

(24) 登録日 平成24年1月6日(2012.1.6)

(51) Int. Cl.	F 1
C O 7 C 235/74 (2006.01)	C O 7 C 235/74
C O 7 C 235/78 (2006.01)	C O 7 C 235/78 C S P
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
C O 7 D 333/20 (2006.01)	C O 7 D 333/20
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381

請求項の数 15 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-512027 (P2007-512027)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月6日(2005.5.6)  
 (65) 公表番号 特表2007-536317 (P2007-536317A)  
 (43) 公表日 平成19年12月13日(2007.12.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/004907  
 (87) 国際公開番号 W02005/110970  
 (87) 国際公開日 平成17年11月24日(2005.11.24)  
 審査請求日 平成20年1月25日(2008.1.25)  
 (31) 優先権主張番号 102004023501.5  
 (32) 優先日 平成16年5月10日(2004.5.10)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 390035404  
 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト  
 ・ベシュレンクテル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ  
 ン、ツイーグレルストラーセ、6  
 (74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史  
 (74) 代理人 100111486  
 弁理士 鍛冶澤 實  
 (72) 発明者 ズンダーマン・コリンナ  
 ドイツ連邦共和国、52074 アーヘン  
 、アルテ・ファールザー・ストラーセ、4  
 Oペー

最終頁に続く

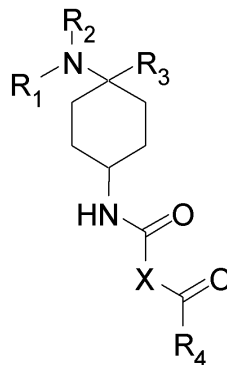
(54) 【発明の名称】 オキソ置換されたシクロヘキシル-1, 4-ジアミンの酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

そのラセミ化合物；そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー又はそのジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物；あるいはその塩基又は生理学的に許容し得る酸又はカチオンの塩の形にある、一般式 I

【化1】



I

{ 式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、相互に無関係に H 又は飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていない C<sub>1</sub> - 5 アルキルを示すか、

又は基 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が一緒になって環を形成し、そして CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 又は (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - 6 を示し、

R<sup>3</sup> は、フェニル、チエニル、4 - クロロベンジル、ベンジル、3 - クロロベンジル、4 - メチルベンジル、2 - クロロベンジル、4 - フルオロベンジル、3 - メチルベンジル、2 - メチルベンジル、3 - フルオロベンジル、2 - フルオロベンジル又はフェネチルを示し、

X は分枝状又は非分枝状、置換されていないアルキル鎖 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> [ 式中、n = 0, 1, 2, 3, 4 又は 5 ] ; 分枝状又は非分枝状、置換されていない C<sub>1</sub> - 3 - アルキル鎖を介して結合しているフェニル - 又は C<sub>3</sub> - 8 - シクロアルキル基 (これらはそれぞれ、置換されていないか又はアミノ又はメチルによってモノ又はポリ置換されている) を示し、R<sup>4</sup> は置換されていないか又は Cl 又は F によってモノ置換されたフェニル : インドリル又はメチルを示す。}

で表わされる、置換されたシクロヘキシル - 1, 4 - ジアミン誘導体。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が相互に無関係に CH<sub>3</sub> 又は H を示すか (但し R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は同時に H を示さない)、あるいは

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> 又は (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> を示す、請求項 1 記載の置換されたシクロヘキシル - 1, 4 - ジアミン誘導体。

【請求項 3】

そのラセミ化合物 ; そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー又はそのジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物 ; あるいはその塩基又は生理学的に許容し得る酸又はカチオンの塩の形にある、

5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 (4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - アミド、

N - (4 - ジメチルアミノ - 4 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキソ - プチルアミド、

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル) - プロピオンアミド、

5 - オキソ - 5 - フェニル - ペンタン酸 (4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル) - アミド、

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - [4 - ジメチルアミノ - 4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - シクロヘキシル] - プロピオンアミド

5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [4 - ジメチルアミノ - 4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - シクロヘキシル] - アミド

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル) - プロピオンアミド、

N - [4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 - (1H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド、

2 - (3 - アセチル - 2, 2 - ジメチル - シクロプチル) - N - [4 - ジメチルアミノ - 4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - シクロヘキシル] - アセトアミド、

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - [4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - メチル - ベンジル) - シクロヘキシル] - プロピオンアミド、

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - [4 - ジメチルアミノ - 4 - (2 - メチル - ベンジル) - シクロヘキシル] - プロピオンアミド、

N - [4 - (2 - クロロ - ベンジル) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル] - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - オキソ - プチルアミド、

4 - オキソ - 4 - フェニル - N - (4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - プチルアミド、

10

20

30

40

50

2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ -  
 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - N - ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン -  
 1 - イル - シクロヘキシル ) - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチ  
 ルアミノ - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチ  
 ルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 -  
 ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - 4 - フェ  
 ニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル -  
 シクロヘキシル ) - アミド  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ -  
 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フ  
 ェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 -  
 ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - アミド  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベン  
 ジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベ  
 ンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル ) - 2 - ( 1 H - インドー  
 ル - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベ  
 ンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 -  
 オキソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 -  
 フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピ  
 ペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - アセトアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジ  
 ル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェ  
 ニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、

10

20

30

40

50

5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロプチル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - アセトアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - アミド  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 7 - オキソ - オクタン酸 ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - アミド  
 N - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - 4 - フェニル - プチルアミド  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 7 - オキソ - オクタン酸 [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - プロピオンアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - プロピオンアミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - アミド、  
 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 4 - オキソプチルアミド塩酸塩、より一層非極性のジアステレオ異性体、  
 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 4 - オキソプチルアミド塩酸塩、より一層極性のジアステレオ異性体、  
 5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アミド塩酸塩、より一層非極性のジアステレオ異性体及び

10

20

30

40

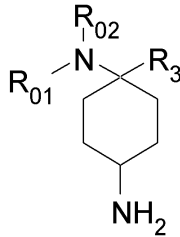
50

5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アミド塩酸塩、より一層極性のジアステレオ異性体  
より成る群から選ばれる、請求項 1 又は 2 記載の置換されたシクロヘキシル - 1 , 4 - ジアミン誘導体。

【請求項 4】

式

【化 2】

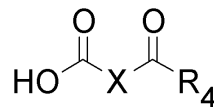


10

( 式中、基  $R^{01}$  及び  $R^{02}$  は、請求項 1 に記載した  $R^1$  及び  $R^2$  と同一の意味を有し、  
そして更に相互に無関係に保護基を示すことができ、 $R^3$  は請求項 1 に記載した意味を有  
する。 )

で表わされる置換されたシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンを一般式 I I

【化 3】



20

II

( 式中、X は  $R^4$  は請求項 1 に記載した意味を有する。 )

で表わされるカルボン酸に、カップリング試薬の添加によって又はカルボン酸成分の活性化  
によって結合させる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の置換されたシクロヘキシル  
- 1 , 4 - ジアミン誘導体の製造方法。

【請求項 5】

前記結合が、前記一般式 I I で表わされるカルボン酸からその酸クロライドを製造するこ  
とによって行われる、請求項 4 記載の製造方法。

30

【請求項 6】

場合により、そのラセミ化合物、任意の混合割合でのその純粋な立体異性体の形にある、  
その酸又はその塩基の形にあるか、又はその塩の形にあるか、又はその溶媒和物の形にあ  
る、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の置換されたシクロヘキシル - 1 , 4 - ジアミン  
誘導体少なくとも 1 種を含み、並びに場合により適当な添加剤及び ( 又は ) 助剤及び ( 又  
は ) 場合によりその他の有効物質を含む医薬。

【請求項 7】

前記誘導体はその純粋なエナンチオマー又はその純粋なジアステレオマーの形にある、請  
求項 6 記載の医薬。

40

【請求項 8】

前記誘導体はその生理学的に許容し得る塩又はその生理学的に許容し得る酸又はカチオン  
の塩の形にある、請求項 6 記載の医薬。

【請求項 9】

前記誘導体はその水和物の形にある、請求項 6 記載の医薬。

【請求項 10】

場合により、そのラセミ化合物、任意の混合割合でのその純粋な立体異性体の形にある、  
その酸又はその塩基の形にあるか、又はその塩の形にあるか、又はその溶媒和物の形にあ  
る、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の置換されたシクロヘキシル - 1 , 4 - ジアミン  
誘導体を痛みの治療用医薬の製造に使用する方法。

50

## 【請求項 1 1】

前記誘導体はその純粋なエナンチオマー又はその純粋なジアステレオマーの形にある、請求項 1 0 記載の使用する方法。

## 【請求項 1 2】

前記誘導体はその生理学的に許容し得る塩又はその生理学的に許容し得る酸又はカチオンの塩の形にある、請求項 1 0 記載の使用する方法。

## 【請求項 1 3】

前記誘導体はその水和物の形にある、請求項 1 0 記載の使用する方法。

## 【請求項 1 4】

痛みが急性痛、神経障害性痛又は慢性痛である、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の使用する方法。

10

## 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の置換されたシクロヘキシル - 1 , 4 - ジアミン誘導体を、不安状態、ストレス及びストレスに関連する症候群、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、カタレプシー、全般性認知機能障害、学習及び記憶障害（向知性薬として）、禁断症状、アルコール - 及び（又は）ドラッグ - 及び（又は）薬剤 - 乱用及び（又は）依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒症、偏頭痛、聴力障害、腸運動障害、栄養吸収障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造に、又は筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造に、又はオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いる治療での併用投与用医薬の製造に、又は利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬又は抗不安薬の製造に、運動活性モジュレーション用医薬の製造に、神経伝達物質の遊離のモジュレーション及びこれに付随する神経変性疾患の治療用医薬の製造、オピオイドの禁断症状の治療及び（又は）潜在的中毒の軽減用医薬の製造に使用する方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体、その製造方法、この化合物を含む医薬及び置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を医薬の製造に使用する方法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

慢性及び非慢性痛状態の治療は、医療において重要な意味を有する。十分に有効な痛みの治療が世界的に要求されている。慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的になかった治療への研究（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足 of 痛みの処置を意味する）が強く要求されており、この研究は適用される鎮痛剤の分野で又は侵害受容に関する基礎研究の分野で最近発行されている多数の科学文献中に提示されている。

## 【0 0 0 3】

モルヒネのような古典的  $\mu$  - オピオイドは強い痛みないし著しく強い痛みの治療に十分に有効であり、痛みの治療に一層重要である。しかし  $\mu$  - オピオイドレセプターに加えて、別のオピオイドレセプター、特に ORL 1 レセプターも影響を与える場合が、有利である。というのは純粋な  $\mu$  - オピオイドが所望されない副作用、たとえば便秘及び呼吸障害も有し、しかもまた依存症に至らしめるからである。オピオイドレセプター、及び ORL 1 はまた痛みの発生に関与する（非特許文献 1）。

40

## 【0 0 0 4】

セロトニン及び（又は）ノルアドレナリン再取り込みの影響は、オピオイドの作用及び副作用に有益でありうることも公知である（たとえば：トラマドール、非特許文献 2）。更に ORL1 - レセプターは、別の生理学的又は病態生理学的プロセスの調節に関与する。これに学習及び記憶形成（非特許文献 3）、聴力（非特許文献 4）並びに非常に多くの別の過

50

程が含まれる。Calo 等 (非特許文献5)の概要に、ORL1 - レセプターがその役割を果たすか又は高い確率でその役割を果たすことができる適応症又は生物学的事象に関する概観が記載されている。特に次のものが挙げられる：痛覚麻痺、食物摂取の刺激及び調節、 $\mu$ -アゴニスト、例えばモルヒネに影響、炎症現象の治療、モルヒネの中毒ポテンシャルの軽減、抗不安、運動活性の調節、記憶障害、てんかん；神経伝達物質、特にグルタマート、セロトニン及びドパミンの放出の調節、及びそれに伴う神経変性疾患、心臓血環系の影響、勃起の喚起、利尿、抗ナトリウム排泄増加、電解質 - 調節、動脈血圧、貯水疾患、腸管運動（下痢）、気道の弛緩作用、利尿反射（尿失禁）。さらに、食欲不振薬、鎮痛薬（オピオイドと共に投与することも）又は向知性薬（Nootropika）としてのアゴニスト及びアンタゴニストの使用が議論されている。

10

## 【0005】

ORL1 レセプターとの親和性を有する構造上関連する化合物は、先行技術（特許文献1）から公知である。ノルアドレナリン及びセロトニン再取り込みへの影響は、このような種類の構造に関して以前に開示されなかった。

【特許文献1】国際特許出願公開（WO）第 02090317号公報

【非特許文献1】Opioids: Introduction, pp. 127-150, Further Opioid レセプター-s, 455-476 in: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002.

【非特許文献2】Opioids with Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 in: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002

20

【非特許文献3】Manabe等, Nature, 394, 1997, p.577-581

【非特許文献4】Nishi等, EMBO J., 16, 1997, p. 1858-1864

【非特許文献5】Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明の課題は、オピオイドレセプター系に作用し、それにより特に医薬にとって当該技術水準によればこれらの系と関連している多様な疾患の治療に、又は前記の適応症での使用に適する有効物質を提供することである。更にこの化合物は、ノルアドレナリン及びセロトニン再取り込みに影響を与えなければならない。

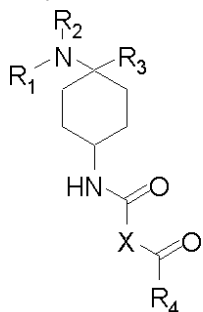
30

## 【0007】

したがって、本発明の対象は、そのラセミ化合物；そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー又はそのジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物；その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸又はカチオンの塩の形にある、一般式 I、

## 【0008】

【化1】



40

I

## 【0009】

{ 式中、

R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は、相互に無関係にH；C<sub>1-5</sub> アルキル（それぞれ飽和又は不飽和，分枝状又は

50

非分枝状、一回以上置換されているか又は置換されていない)； $C_{3-8}$  シクロアルキル(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；又は $C_{1-3}$  アルキルを介して結合しているアリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル又はヘテロアリール(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)を示すか、

又は基 $R^1$ 及び $R^2$ は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ 、

[式中、 $R^{10}$ はH； $C_{1-5}$  アルキル(それぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、一回以上置換されているか又は置換されていない)； $C_{3-8}$  シクロアルキル(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；アリール又はヘテロアリール(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；又は $C_{1-3}$  アルキルを介して結合しているアリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル又はヘテロアリール(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；C(O)フェニル、C(O)ヘテロアリール、C(O) $C_{1-5}$  アルキル(それぞれ置換されたか又は置換されていない)を示す。]

を示し、

$R^3$ は、 $C_{1-5}$  アルキル(それぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、一回以上置換されているか又は置換されていない)； $C_{3-8}$  シクロアルキル(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；アリール又はヘテロアリール(それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている)； $C_{1-3}$  アルキル基を介して結合しているアリール、ヘテロアリール又は $C_{3-8}$  シクロアルキル(それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている)を示し、

Xはアルキル鎖 $(CH_2)_n$ [式中、 $n=0, 1, 2, 3, 4$ 又は5](分枝状又は非分枝状、置換されていないか又は一回以上置換されている)；アリール又は $C_{3-8}$ -シクロアルキル、又は $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合しているアリール-又は $C_{3-8}$ -シクロアルキル(それぞれ置換されているか又は置換されていない)を示し、

$R^4$ は $C_{1-5}$ -アルキル(それぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、一回以上置換されているか又は置換されていない)； $C_{3-8}$  シクロアルキル(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；アリール又はヘテロアリール(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)；又は $C_{1-3}$  アルキル基を介して結合しているアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル又はヘテロアリール(それぞれ一回以上置換されているか又は置換されていない)を示す。}

で表わされる置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体である。

【0010】

本発明の化合物は、 $\mu$ -レセプター及びORL-1-レセプターへの良好な結合を示すが、その他のオピオイドレセプターにも良好な結合を示す。本発明者は、驚くべきことにこれらの化合物がノルアドレナリン及びセロトニン再取り込みの良好な阻害剤であることも見出した。したがってこれらは鬱病及び(又は)過食及び(又は)拒食症及び(又は)カタレプシーの治療に及び(又は)抗不安に及び(又は)覚醒及び(又は)やる気の増加にも適する。

【0011】

用語" $C_{1-5}$ -アルキル"及び" $C_{1-3}$ -アルキル"は、本発明の範囲において非環式の飽和及び不飽和の、1, 2, 3, 4又は5個のC-原子又は1, 2又は3個のC-原子を有する炭化水素残基(分枝状又は非分枝状及び置換されていないか又は1回以上置換されていてよい)、すなわち $C_{1-5}$ -アルカニル、 $C_{2-5}$ -アルケニル及び $C_{2-5}$ -アルキニル又は $C_{1-3}$ -アルカニル、 $C_{2-3}$ -アルケニル及び $C_{2-3}$ -アルキニルを含む。その際、アルケニルは少なくとも1個のC-C-二重結合を、そしてアルキニルは少なくとも1個のC-C-三重結合を有する。アルキルはメチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec.*-ブチル、*tert.*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、エチレニル(ビニル)、エチニル、プロペニル( $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$ )、プロピニル( $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ )、1,1-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、ブテニル、ブチニル、ペンテニル及びペンチニルを含む群から選ばれるのが好ましい。

【0012】

用語"シクロアルキル"又は" $C_{3-8}$ -シクロアルキル"は、本発明の目的に関して3, 4

10

20

30

40

50

、5、6、7又は8個の炭素原子を有する環状炭化水素を意味し、この際この炭化水素は飽和又は不飽和（しかし芳香族でない）、置換されていないか又は1回以上置換されていてよい。シクロアルキルに関して、この概念は飽和又は不飽和（しかし芳香族でない）シクロアルキルを含み、この基中で1又は2個の炭素原子がヘテロ原子S、N又はOによって置換されている。C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニル、しかもまたテトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル及びピロリジニルを含む群から選ばれるのが好ましい。

## 【0013】

表現(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>は、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-及びC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を意味する。

## 【0014】

用語"アリール"は、本発明の範囲において、環系のうちの1つにもヘテロ原子のない、少なくとも1種の芳香族環を有する炭素環状環系、特にフェニル類、ナフチル類及びフェナントレニル類、フルオロアンスレニル類、フルオレニル類、ランダニル類及びテトラリニル類を意味する。アリール-基は、その他の飽和、(一部)不飽和又は芳香族環系として縮合することができる。各アリール-基は置換されていないか又は1回以上置換されていてよく、この際アリール-置換基は同一か又は異なって、アリールの各々の任意の及び可能な位置にあることができる。フェニル-又はナフチル-基が特に好ましい。

用語"ヘテロアリール"は、少なくとも1種、場合により2、3、4又は5種のヘテロ原子を含む5-、6-又は7-員の環状芳香族基を意味し、この際ヘテロ原子は同一か又は異なり、そしてヘテロ環は置換されていないか又は1回以上置換されていてよい；ヘテロ環が置換されている場合、置換基は同一か又は異なって、ヘテロアリールの各々の任意の及び可能な位置にあることができる。ヘテロ環は二環状又は多環状系の一部であってもよい。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄である。ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル又はオキサジアゾリルを含む群から選ばれるのが好ましい。この際一般構造式Iで表わされる化合物への結合は、ヘテロアリール基の各任意の及び可能な環構成員を介して行うことができる。

## 【0015】

"アルキル"に関連して、本発明の範囲において"置換された"という用語は、F、Cl、Br、I、-CN、=O、=S、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、NH-アリール、NH-ヘテロアリール、NH-シクロアルキル、NH-アルキル-アリール、NH-アルキル-ヘテロアリール、NH-アルキル-OH、N(アルキル)<sub>2</sub>、N(アルキル-アリール)<sub>2</sub>、N(アルキル-ヘテロアリール)<sub>2</sub>、N(シクロアルキル)<sub>2</sub>、N(アルキル-OH)<sub>2</sub>、NH(C=O)アルキル、NH(C=O)アリール、NO<sub>2</sub>、SH、S-アルキル、S-アリール、S-ヘテロアリール、S-アルキル-アリール、S-アルキル-ヘテロアリール、S-シクロアルキル、S-アルキル-OH、S-アルキル-SH、OH、O-アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、O-アルキル-アリール、O-アルキル-ヘテロアリール、O-シクロアルキル、O-アルキル-OH、CHO、C(=O)C<sub>1-6</sub>アルキル、C(=S)C<sub>1-6</sub>アルキル、C(=O)アリール、C(=S)アリール、C(=O)C<sub>1-6</sub>アルキル-アリール、C(=S)C<sub>1-6</sub>アルキルアリール、C(=O)-ヘテロアリール、C(=S)-ヘテロアリール、C(=O)-シクロアルキル、C(=S)-シクロアルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>-アルキル-アリール、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH-アルキル、C(=O)NH-アリール、C(=O)NH-シクロアルキル、C(=O)N(アルキル)<sub>2</sub>、C(=O)N(アルキル-アリール)<sub>2</sub>、C(=O)N(アルキル-ヘテロアリール)<sub>2</sub>、C(=O)N(シクロアルキル)<sub>2</sub>、SO-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>NH

10

20

30

40

50

$2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ , シクロアルキル, アリール 又は ヘテロアリールによって 1 個以上の水素基が置換されることを意味し, この際 “ 多数回置換された ” 基とは, 異なる及び同一の原子に多数回, たとえば 2 又は 3 回置換されている基を意味し, たとえば 3 回, たとえば  $\text{CF}_3$  又は  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  の場合のように同一の C - 原子が置換されている基, あるいは  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$  の場合のように異なる位置で置換されている基を意味する。多数回置換は同一置換基又は異なる置換基によって行うことができる。場合により置換基それ自体が置換されていてもよい;したがって,  $-\text{O}$ アルキルは特に  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  も含む。

【 0 0 1 6 】

“アリール”, “ヘテロアリール” 並びに “シクロアルキル” に関して、本発明の範囲において、“1回以上置換されている” なる用語は環系の水素原子1個以上が、F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NH}_2$ , NH-アルキル, NH-アリール, NH-ヘテロアリール, NH-アルキル-アリール, NH-アルキル-ヘテロアリール, NH-シクロアルキル, NH-アルキル-OH,  $\text{N}(\text{アルキル})_2$ ,  $\text{N}(\text{アルキル-アリール})_2$ ,  $\text{N}(\text{アルキル-ヘテロアリール})_2$ ,  $\text{N}(\text{シクロアルキル})_2$ ,  $\text{N}(\text{アルキル-OH})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH, S-アルキル, S-シクロアルキル, S-アリール, S-ヘテロアリール, S-アルキル-アリール, S-アルキル-ヘテロアリール, S-シクロアルキル, S-アルキル-OH, S-アルキル-SH, OH, O-アルキル, O-シクロアルキル, O-アリール, O-ヘテロアリール, O-アルキル-アリール, O-アルキル-ヘテロアリール, O-シクロアルキル, O-アルキル-OH, CHO,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  アルキル,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  アルキル,  $\text{C}(=\text{O})$ アリール,  $\text{C}(=\text{S})$ アリール,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$  アルキル-アリール,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  アルキル-アリール,  $\text{C}(=\text{O})$ -ヘテロアリール,  $\text{C}(=\text{S})$ -ヘテロアリール,  $\text{C}(=\text{O})$ -シクロアルキル,  $\text{C}(=\text{S})$ -シクロアルキル,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ -アルキル,  $\text{CO}_2$ -アルキル-アリール,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -アルキル,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -アリール,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -シクロアルキル,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{アルキル-アリール})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{アルキル-ヘテロアリール})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{シクロアルキル})_2$ ,  $\text{S}(\text{O})$ -アルキル,  $\text{S}(\text{O})$ -アリール,  $\text{SO}_2$ -アルキル,  $\text{SO}_2$ -アリール,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ; アルキル, シクロアルキル, アリール 及び(又は)ヘテロアリールによって、1種の原子又は場合により種々の原子(この際置換基は場合によりそれ自体置換されていてもよい)で、1回以上, たとえば 2-, 3- 4- 又は 5 回置換されることを意味する; その際多数回置換は同一か又は異なる置換基によって行われる。

【 0 0 1 7 】

“塩” なる用語は、本発明の有効物質のあらゆる形態を意味し、この際これはイオン形をとるか又は荷電されて、対向イオン(カチオン又はアニオン)とカップリングするか又は溶解された状態にある。この用語は有効物質と他の分子及びイオンの錯体、特にイオン交換作用を経て錯化された錯体を含むと解される。この用語(及びこれは本発明の好ましい実施態様でもある)は、生理学的に許容し得る塩、特にカチオン又は塩基との生理学的に許容し得る塩及び、アニオン又は酸との生理学的に許容し得る塩あるいは生理学的に許容し得る酸と又は生理学的に許容し得るカチオンと共に形成される塩を意味する。アニオン又は酸との生理学的に許容し得る塩の概念は、本発明の範囲においてカチオンとして少なくとも1種の本発明の化合物 - - - ほとんど、たとえば窒素がプロトン化されている - - - と少なくとも1種のアニオンとの塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び(又は)哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。これは本発明の範囲において生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩、すなわち各々の有効物質と無機酸又は有機酸との塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び(又は)哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。特定の酸の生理学的に許容し得る塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、 fumaric acid、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン, ヘキサ-1-スルホン酸, ニコチン酸, 2-, 3- 又は 4-アミノ安息香酸, 2, 4,6-トリメチル-安息香酸, リボン酸, アセチルグリシン, リン酸, マレイン酸, マロン酸, 馬尿酸及び(又は)又はアスパラギン酸の塩である。塩酸塩, クエン酸塩及び半クエン酸塩(ヘミシトレート)が特に好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0018】

生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩なる用語は、本発明の範囲においてアニオンとしてそれぞれの有効物質と無機酸又は有機酸との塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。その塩酸塩及びクエン酸塩が特に好ましい。生理学的に許容し得る酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサ-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-, 3- 又は 4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸、 - リボン酸、アセチルグリシン、馬尿酸及び（又は）又はアスパラギン酸の塩である。

10

## 【0019】

カチオン又は塩基との生理学的に許容し得る塩なる用語は、本発明の範囲においてアニオンとして少なくとも1種の本発明の化合物[大抵(脱プロトン化された)酸]と少なくとも1種のカチオン、好ましくは無機のカチオンとの塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、しかもまた(モノ-)又は(ジ-)ナトリウム塩、(モノ-)又は(ジ-)カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩が特に好ましい。

## 【0020】

生理学的に許容し得るカチオンと共に形成される塩なる用語は、本発明の範囲においてアニオンとしてそれぞれの化合物の少なくとも1種と少なくとも1種の無機のカチオンとの塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、しかもまたアンモニウム塩、特にしかも(モノ-)又は(ジ-)ナトリウム塩、(モノ-)又は(ジ-)カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩が特に好ましい。

20

## 【0021】

本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体の好ましい実施態様において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、相互に無関係にH;  $C_{1-5}$ アルキル(飽和又は不飽和, 分枝状又は非分枝状, 一回以上置換されているか又は置換されていない);  
又は基  $R^1$ 及び $R^2$  は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$   
又は  $(CH_2)_{3-6}$  を示す、但し  $R^{10}$ はH;  $C_{1-5}$ -アルキル(飽和又は不飽和, 分枝状又は非分枝状, 一回以上置換されているか又は置換されていない)を示す。

30

## 【0022】

$R^1$  及び $R^2$ が、相互に無関係に $CH_3$ 又はHを示すか(但し $R^1$ 及び $R^2$  は同時にHを示さない), あるいは $R^1$ 及び $R^2$  は $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_4$  又は $(CH_2)_5$ を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン 誘導体が特に好ましい。

## 【0023】

$R^3$  が、シクロペンチル、, シクロヘキシル, フェニル, ベンジル, ナフチル, アントラセニル, チオフェニル, ベンゾチオフェニル, フリル, ベンゾフラニル, ベンゾジオキサソラニル, インドリル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ピロリル, ピリジル, ピリミジル 又は ピラジニル(それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている);飽和、非分枝状  $C_{1-2}$  アルキル基を介して結合している $C_{5-6}$ シクロアルキル, フェニル, ナフチル, アントラセニル, チオフェニル, ベンゾチオフェニル, ピリジル, フリル, ベンゾフラニル, ベンゾジオキサソラニル, インドリル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ピロリル, ピリミジル 又は ピラジニル(それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている)を示し、

40

特に

$R^3$  が、フェニル, フリル, チオフェニル, ナフチル, ベンジル, ベンゾフラニル, インドリル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ベンゾジオキサソラニル, ピリジル, ピリミジル, ピラジニル 又は ベンゾチオフェニル(それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている);飽和、非分枝状 $C_{1-2}$ アルキル基を介して結合しているフェニル, フリル

50

又はチオフェニル（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体が更に好ましい。

【0024】

$R^3$  が、フェニル、フェネチル、チオフェニル、ピリジル又はベンジル（それぞれ置換されているか又は置換されていない）を示し、特に好ましくはフェニル、ピリジル、チオフェニル、4-クロロベンジル、ベンジル、3-フルオロフェニル、3-クロロベンジル、4-メチルベンジル、2-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、3-メチルベンジル、2-メチルベンジル、3-フルオロベンジル、2-フルオロベンジル又はフェネチルを示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体が特に好ましい。

【0025】

更に、 $R^4$  が、 $C_{1-5}$ -アルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロオクチル、フェニル、ベンジル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、イソキノリニル、フタラジン、ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリニル、カルバゾール、イソオキサゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル又はピラジニル（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）；飽和、非分枝状 $C_{1-2}$ -アルキル基を介して結合しているフェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジニル又はピラジニル、（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）を示し、特に

$R^4$  が、 $C_{1-5}$ -アルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、ベンジル、ナフチル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダジリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、インドリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル又はピラジニル（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）；ベンジル又はフェネチル（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体が好ましい。

【0026】

特に、 $R^4$  が、フェニル、インドリル又はメチル（それぞれ置換されていないか又は1回以上置換されている）を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体。更に、Xが $C_{1-5}$ -アルキル（分枝状又は非分枝状、置換されていないか又は一回以上置換されている）、又は分枝状又は非分枝状、置換されているか又は置換されていない $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合しているフェニル-又は $C_{3-8}$ -シクロアルキル基（置換されていないか又は1回以上置換されている）を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体が好ましい。

【0027】

更に、nが0を示す、置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体が好ましい。そのラセミ化合物；そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー又はそのジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物；その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸又はカチオンの塩の形にある、5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸（4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル）-アミド、N-（4-ジメチルアミノ-4-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル）-4-（4-フルオロ-フェニル）-4-オキソ-ブチルアミド、2-（3-ベンゾイル-フェニル）-N-（4-ジメチルアミノ-4-フェネチル-シクロヘキシル）-プロピオンアミド、

10

20

30

40

50

5 - オキソ - 5 - フェニル - ペンタン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロ  
 ヘキシル ) - アミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ -  
 ベンジル ) - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ -  
 ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アミド  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロ  
 ヘキシル ) - プロピオンアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - シクロヘキシル ] - 2 -  
 ( 1H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ -  
 4 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 N - [ 4 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4  
 - クロロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 4 - オキソ - 4 - フェニル - N - ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘ  
 キシル ) - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ -  
 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - N - ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン -  
 1 - イル - シクロヘキシル ) - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチ  
 ルアミノ - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチ  
 ルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 -  
 ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - プロピオンアミド、  
 N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - 4 - フェ  
 ニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - オ  
 キソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル -  
 シクロヘキシル ) - アミド  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ -  
 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フ  
 ェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 -  
 ( 1H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベ  
 ンジル ) - シクロヘキシル ] - アミド

10

20

30

40

50

4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェネチル - シクロヘキシル ) - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - アセトアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - 4 - フェニル - ブチルアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 2 - ( 3 - アセチル - 2 , 2 - ジメチル - シクロブチル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - アセトアミド、  
 5 - オキソ - 5 - フェニル - バレリアン酸 ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - アミド  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 N - [ 4 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - アセトアミド、  
 7 - オキソ - オクタン酸 ( 4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ) - アミド  
 N - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、  
 N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - 4 - オキソ - 4 - フェニル - ブチルアミド  
 N - [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - ブチルアミド、

10

20

30

40

50

N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - オキソ - プチルアミド、  
 7 - オキソ - オクタン酸 [ 4 - ジメチルアミノ - 4 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - シクロヘキシル ] - アミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 [ 4 - ( 3 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - ( 4 - ベンジル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - プロピオンアミド、  
 2 - ( 3 - ベンゾイル - フェニル ) - N - ( 4 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル ) - プロピオンアミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル ] - アミド、  
 6 - オキソ - ヘプタン酸 ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - フェニル - シクロヘキシル ) - アミド、  
 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 4 - オキソプチルアミド塩酸塩、より一層非極性のジアステレオ異性体、  
 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 4 - オキソプチルアミド塩酸塩、より一層極性のジアステレオ異性体、  
 5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アミド塩酸塩、より一層非極性のジアステレオ異性体及び  
 5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アミド塩酸塩、より一層極性のジアステレオ異性体  
 を含む群からなる、置換されたシクロヘキシル - 1 , 4 - ジアミン誘導体が最も好ましい。

10

20

本発明の物質は、たとえば様々な疾患に関連して問題となる  $\mu$  - オピオイドレセプターに作用し、それゆえこれは医薬中の医薬有効物質として適する。したがって、本発明の別の対象は、少なくとも 1 種の本発明の置換されたシクロヘキシルカルボン酸誘導体、並びに場合により適当な添加物及び ( 又は ) 助剤及び ( 又は ) 場合によりその他の有効物質を含む医薬である。

## 【 0 0 2 8 】

30

本発明の医薬は、少なくとも 1 種の本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体と共に、場合により適当な添加剤及び ( 又は ) 助剤、たとえばまた担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び ( 又は ) 結合剤を含み、そして液状医薬として注射用溶液、滴剤、又は液剤の形で、半固形医薬として顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、硬膏剤/スプレープラスター ( Spruehpflaster ) 又はエアゾールの形で投与することができる。助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、皮下、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、バツカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかによって依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、ペレット、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が最適である。場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下に溶解された形でデポ剤としての又は硬膏剤としての本発明のシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体は、適当な経皮適用調合物である。経口又は経皮投与可能な調合物形態は、本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を遅延された状態で遊離することができる。本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を非経口長期デポ形態、たとえばインプラント又は埋め込まれたポンプの形で使用することができる。原則的に本発明の医薬に、当業者に周知のその他の有効物質を更に添加することができる。

40

## 【 0 0 2 9 】

患者に投与すべき有効物質の量は、患者の体重、投与の種類、症状及び病気の重さに依存して変化する。少なくとも 1 種の本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘

50

導体を、通常 0,00005 ~ 50 mgの/kg, 好ましくは0,001 ~ 0,5 mgの/kg投与することができる。

【0030】

本発明の医薬の前記形態のすべてに対して、この医薬が少なくとも1種の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体が更に別の有効物質、特にオピオイド、好ましくは強いオピオイド、特にモルヒネ、又は麻酔薬、好ましくはヘキソバルピタール又はハロタンを含む場合、特に好ましい。

【0031】

医薬の好ましい形態で、含まれる本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体は純粋なジアステレオマー及び(又は)エナンチオマーとして、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)エナンチオマーの非-等モル又は等モル混合物として存在する。

10

【0032】

ORL-1-レセプター、しかもまたその他のオピオイドレセプターは特に痛みの発生で確認される。したがって本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を痛み、特に急性、神経障害性又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用することができる。

【0033】

したがって本発明の別の対象は、本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を痛み、特に急性、内臓性、神経障害性又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用する方法である。

20

【0034】

本発明は、また本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体を不安状態、ストレス及びストレスと関連する症候群、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、全般認知機能障害(general cognitive dysfunction)、学習及び記憶障害(向知性薬として)、禁断症状、アルコール-及び/又はドラッグ-及び(又は)薬剤-乱用及び(又は)依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒症、偏頭痛、聴力障害、腸運動障害、栄養吸収障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造に、又は筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造に、又はオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いる治療での併用投与用医薬の製造に、又は利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬又は抗不安薬の製造に、運動活性モジュレーション用医薬の製造に、神経伝達物質の遊離のモジュレーション及びこれに付随する神経変性疾患の治療用医薬の製造、オピオイドの禁断症状の治療及び(又は)潜在的中毒の軽減用医薬の製造に使用する方法に関する。

30

【0035】

その際、使用される本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体が純粋なジアステレオマー及び(又は)エナンチオマーとして、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)エナンチオマーの非-等モル又は等モル混合物として存在する場合、前記使用方法のうちの1つにおいて好ましいといえる。

【0036】

本発明の別の対象は、本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体又は本発明の医薬の治療上有効な薬用量の投与によって痛み、特に慢性痛の治療を必要とする、ヒトでない哺乳類又はヒトを、特に上記適応症の1つで、治療する方法にある。

40

【0037】

本発明の別の対象は、以下の記載及び実施例に記載されているように本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン-誘導体を製造する方法である。

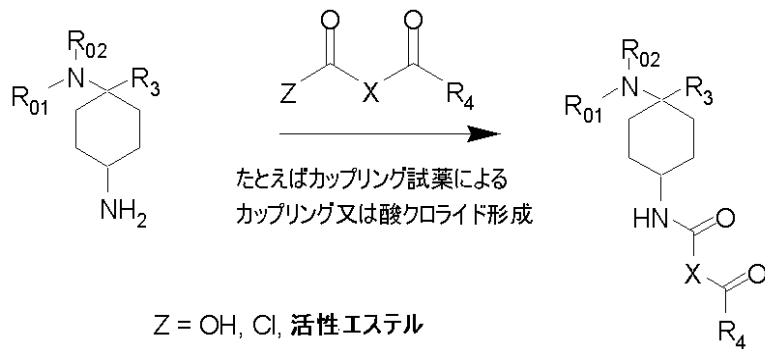
【0038】

基 $R^{01}$ 及び $R^{02}$ は、式Iで表わされる本発明の化合物における $R^1$ 及び $R^2$ に記載の意味を有し、そして更に相互に無関係に保護基を示すことができる。残りの基は、式Iで示した意味を有する:

【0039】

50

## 【化 2】



10

## 【0040】

本発明の化合物を製造するために、当業者に周知の、アミドの種々の製造方法が、基本的に適する。

## 【0041】

本発明の方法は、置換されたシクロヘキサン-1,4-ジアミン（この製造方法は文献（WO 02090317）から公知である。）を、適当なカルボン酸及び（又は）カルボン酸誘導体、特にカルボン酸クロライド又は-プロマイドに結合させ、ついでこれを本発明の化合物に変換することに基づく。酸クロライド又は-プロマイドとの反応に、有機又は無機助剤塩基、好ましくは第三アミン、たとえばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン又はDMAPが添

20

加された極性又は非極性非プロトン性溶剤を使用する。このようなアミンの他に、たとえばピリジンも塩基として及び溶剤として適する。酸クロライドをアミンと、-30 ~ +40 でシクロロメタン又はクロロホルム中でトリエチルアミン又はピリジン及び場合により触媒量のDMAPの存在下に反応させるのが好ましい。カルボン酸と置換されたシクロヘキサン-1,4-ジアミン（WO 02090317）との反応に対して、同様に当業者に周知のアミドの製造方法の全範囲を使用することができる。有機又は無機脱水剤、たとえば分子ふるい、硫酸マグネシウム、硫酸又はカルボジイミド類、たとえばDCC 又は DIC、（後者は場合によりHOBTの存在下で）を使用するのが有利である。これらの反応を、極性又は非極性非プロトン性溶剤中で-30 ~ +110 ，好ましくは-10 ~ +40 の温度でも実施するのが好ましい。

30

## 【0042】

保護基を場合によりついで離脱する。

## 【実施例】

## 【0043】

次の実施例は本発明をさらに詳細に説明するものであって、一般的な発明思想を制限するものではない。

## 【0044】

製造された化合物の収率は最適化されていない。

## 【0045】

全ての温度は未修正である。

40

## 【0046】

「エーテル」の記載はジエチルエーテルを意味し、「EE」は酢酸エチルを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味する。「当量」の記載は質量当量を意味し、「rac.」はラセミ性を意味し、「Vol. %」は容量%を意味し、「m %」は質量%を意味し、「M」はモル/l で表わされる濃度を示す。

## 【0047】

カラムクロマトグラフィーの固定相として、シリカゲル（シリカゲル 60）（0.040 ~ 0.063 mm）（E.メルク社、ダルムシュタット）を使用した。

## 【0048】

薄層クロマトグラフィー分析は、HPTLC - 既製プレート（HPTLC - 既成プレー

50

ト、シリカゲル 60 F 254, E.メルク社, ダルムシュタット) を用いて実施した。

【0049】

クロマトグラフィー分析のための溶離剤の混合比は常に容量/容量で表示した。以下に使用される化合物は市場で入手できるか又はその製造は従来技術から公知であるか又は当業者に自明な方法で従来技術から導かれる。

【0050】

一般的工程:

0.1 mmolのシクロヘキサン-1,4-ジアミンに、0.1 mmolの酸クロライド(これは当業者に周知の方法によって対応するカルボン酸から製造された(表1参照))を、1.05当量トリエチルアミンの存在下で添加する。この混合物を12時間攪拌し、ついで1M炭酸ナトリウム溶液を添加する。それぞれ3 x 2 ml ジクロロメタンで抽出し、そして溶剤を除去して、生成物が得られる。

10

【0051】

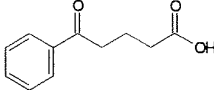
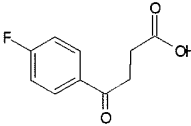
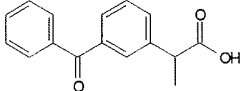
例の最後の工程で使用されるカルボン酸を、表1に示す。

【0052】

表1: 最後の合成工程で使用されるカルボン酸の例及び図解

【0053】

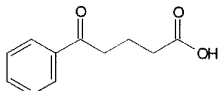
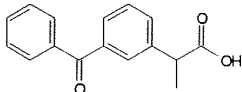
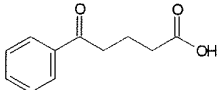
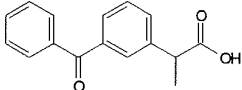
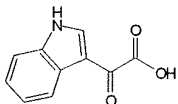
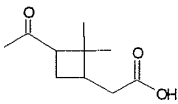
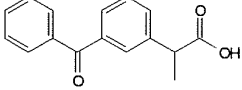
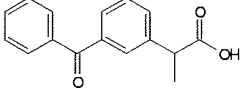
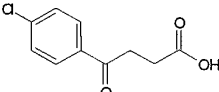
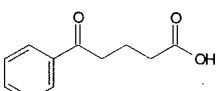
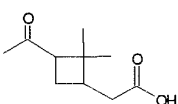
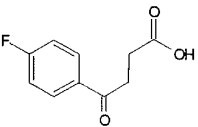
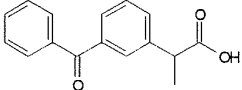
【表1】

例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
1		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル)-アミド
2		N-(4-ジメチルアミノ-4-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
3		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-(4-ジメチルアミノ-4-フェネチル-シクロヘキシル)-プロピオンアミド

20

30

【0054】

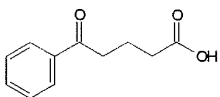
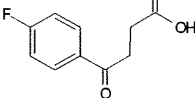
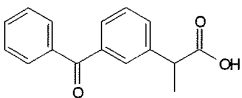
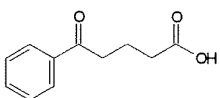
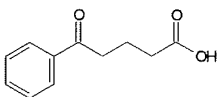
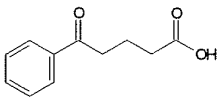
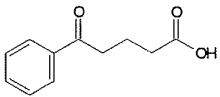
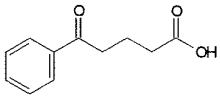
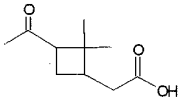
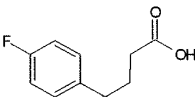
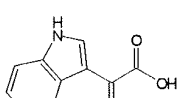
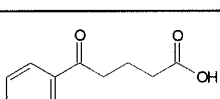
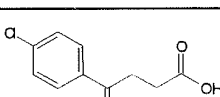
例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
4		5-オキソ-5-フェニル-ペンタン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェネチル-シクロヘキシル)-アミド
5		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-プロピオンアミド
6		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 [4-ジメチルアミノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-アミド
7		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-(4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-プロピオンアミド
8		N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
9		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-アセトアミド
10		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-プロピオンアミド
11		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-プロピオンアミド
12		N-[4-(2-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-4-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
13		4-オキソ-4-フェニル-N-(4-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-ブチルアミド
14		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-アセトアミド
15		4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-N-(4-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-ブチルアミド
16		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-[4-(3-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-プロピオンアミド

10

20

30

40

例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
17		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 [4-(3-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アミド
18		N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
19		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-プロピオンアミド
20		N-(4-ジメチルアミノ-4-フェネチル-シクロヘキシル)-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
21		N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
22		N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
23		N-[4-(2-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
24		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 (4-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-アミド
25		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロブチル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-アセトアミド
26		N-(4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
27		N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
28		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 [4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-アミド
29		4-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-ブチルアミド

10

20

30

40

例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
30		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-[4-(4-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アセトアミド
31		N-(4-ジメチルアミノ-4-フェネチル-シクロヘキシル)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
32		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-[4-(3-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アセトアミド
33		N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
34		N-[4-(3-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
35		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-(4-ベンジル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-アセトアミド
36		4-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-ブチルアミド
37		N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
38		N-(4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
39		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 [4-(4-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アミド
40		4-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-ブチルアミド
41		N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
42		4-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-オキソ-ブチルアミド

10

20

30

40

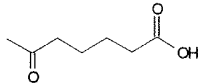
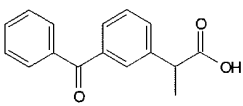
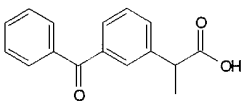
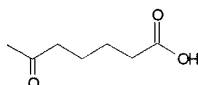
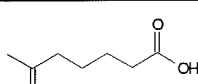
例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
43		2-(3-アセチル-2,2-ジメチル-シクロプロチル)-N-(4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-アセトアミド
44		5-オキソ-5-フェニル-バレリアン酸 (4-モルホリン-4-イル-4-フェニル-シクロヘキシル)-アミド
45		N-[4-ジメチルアミノ-4-(2-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
46		N-[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
47		N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
48		N-[4-(2-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド
49		7-オキソ-オクタン酸 (4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-アミド
50		N-[4-(4-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
51		4-(4-クロロ-フェニル)-N-(4-モルホリン-4-イル-4-フェニル-シクロヘキシル)-4-オキソ-ブチルアミド
52		N-(4-ベンジル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-4-オキソ-4-フェニル-ブチルアミド
53		N-[4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
54		N-(4-ベンジル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-ブチルアミド
55		7-オキソ-オクタン酸 [4-ジメチルアミノ-4-(4-メチル-ベンジル)-シクロヘキシル]-アミド

10

20

30

40

例	使用されるカルボン酸	例化合物の名称
56		6-オキソ-ヘプタン酸 [4-(3-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アミド
57		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-(4-ベンジル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-プロピオンアミド
58		2-(3-ベンゾイル-フェニル)-N-(4-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-プロピオンアミド
59		6-オキソ-ヘプタン酸 [4-(4-クロロ-ベンジル)-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル]-アミド
60		6-オキソ-ヘプタン酸 (4-モルホリン-4-イル-4-フェニル-シクロヘキシル)-アミド

## 【 0 0 5 9 】

例 61: 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-4-オキソブチルアミド塩酸塩, 非極性ジアステレオ異性体

350mgの N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサン1,4-ジアミンの非極性ジアステレオ異性体, 230 μ L のN,N-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC, 1 モル当量) 及び200 μ g の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 1 モル当量) に、0 で攪拌下に、1,6mlの DMF (5 モル当量)に溶解された310mg 3-(4-クロロベンゾイル)プロピオン酸 (4-(4-クロロフェニル)-4-オキソ酪酸, 1 モル当量)を添加する。この温度で3時間後、室温に加熱下に後攪拌する。後処理のために、1モル炭酸ナトリウム溶液(pH > 10)を添加し、ついで粗生成物 (855mg)を、酢酸エチル/THF (V:V=1:1)を用いて抽出し、ついで硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、蒸発させることによって単離する。シリカゲル (4,0 x 18 cm)上でメタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン (V:V:V=1:1:1)を用いるカラムクロマトグラフィー分離後に得られる主分画447mgを45mlの酢酸エチルに溶解させて、20 μ L の水及び140 μ L のクロロトリメチルシランの添加によって、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-4-オキソブチルアミドの非極性ジアステレオ異性体の対応する塩酸塩 (353mg、白色固体, 融点177-180 )が得られる。

## 【 0 0 6 0 】

例 62: 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-4-オキソブチルアミド 塩酸塩, 極性ジアステレオ異性体

例 61に記載したように、350mgのN,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサン-1,4-ジアミンの極性ジアステレオ異性体, 230 μ L のN,N-ジイソプロピルカルボジイミド及び200 μ g の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) に、0 で攪拌下に、1,6mlの DMFに溶解された310mgの 3-(4-クロロベンゾイル)プロピオン酸 (4-(4-クロロフェニル)-4-オキソ酪酸)を添加する。この温度で3時間後、室温に加熱下に後攪拌する。後処理のために、1モル炭酸ナトリウム溶液 (pH > 10)を添加し、ついで粗生成物 (1,193mg)を、酢酸エチル/THF (V:V=1:1)を用いて抽出し、ついで硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、蒸発させることによって単離する。シリカゲル (4,0 x 18 cm)上でメタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン (V:V:V=1:1:1)を用いるカラムクロマトグラフィー分離後に得られる主分画413mgを41mlの酢酸エチルに溶解させて、18 μ L の水及び130 μ L のクロロトリメチルシランの添加によって、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-4-オキソブチルアミドの極性ジアステレオ異性体の対応する塩酸塩 (321mgの白色固体)が得られる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 1 】

例 63: 5-オキソ-5-フェニルペンタン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)アミド塩酸塩, 非極性 ジアステレオ異性体

350mgの N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサン1,4-ジアミンの非極性ジアステレオ異性体, 230  $\mu$  LのN,N-ジイソプロピルカルボジイミド 及び200  $\mu$  gの 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) に、約5 で攪拌下に、1,4mlの DMFに溶解された280mg の4-ベンゾイル酪酸(5-オキソ-5-フェニルペンタン酸)を添加する。この温度で3時間後、室温に加温下に後攪拌する。後処理のために、1モル炭酸ナトリウム溶液 (pH > 10)を添加し、ついで粗生成物 (674mg)を、酢酸エチル/THF (V:V=1:1)を用いて抽出し、ついで硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、蒸発させることによって単離する。シリカゲル (4,0 $\times$ 18 cm) 上でメタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン (V:V:V=1:1:1)を用いるカラムクロマトグラフィー分離後に得られる主成分295mgを135mlの酢酸エチルに溶解させて、12  $\mu$  Lの水及び90  $\mu$  Lのクロロトリメチルシランの添加によって、5-オキソ-5-フェニルペンタン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)アミドの非極性ジアステレオ異性体の対応する塩酸塩 (310mg、白色固体, 融点127-137 )が得られる。

10

## 【 0 0 6 2 】

例 64: 5-オキソ-5-フェニルペンタン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)アミド塩酸塩, 極性ジアステレオ異性体

例 63に記載したように、350mgの N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサン1,4-ジアミンの極性ジアステレオ異性体, 230  $\mu$  LのN,N-ジイソプロピルカルボジイミド及び200  $\mu$  gの 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) に、約5 で攪拌下に、1,6mlの DMFに溶解された280mg の4-ベンゾイル酪酸(5-オキソ-5-フェニルペンタン酸)を添加する。この温度で3時間後、室温に加温下に後攪拌する。後処理のために、1モル炭酸ナトリウム溶液 (pH > 10)を添加し、ついで粗生成物 (794mg)を、酢酸エチル/THF (V:V=1:1)を用いて抽出し、ついで硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、蒸発させることによって単離する。シリカゲル (4,0 $\times$ 18 cm)上でメタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン (V:V:V=1:1:1)を用いるカラムクロマトグラフィー分離後に得られる主成分410mgを14mlの酢酸エチルに溶解させて、19  $\mu$  Lの水及び130  $\mu$  Lのクロロトリメチルシランの添加によって、5-オキソ-5-フェニルペンタン酸 (4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)アミドの極性ジアステレオ異性体の対応する塩酸塩 (322mgの白色固体)が得られる。

20

30

## 【 0 0 6 3 】

本発明の化合物の有効性試験

ORL1-結合の測定

一般式Iで表わされるシクロヘキサン誘導体を組み換えCHO-ORL1-細胞の膜を用いた<sup>3</sup>H-ノシセプチン/オルファニンFQとのレセプター結合アッセイで試験する。このテストシステムはArdati等 (Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824)によって提案された方法したがって実施する。<sup>3</sup>H-ノシセプチン/オルファニンFQの濃度はこの試験の場合に0.5 nMである。この結合アッセイを、50 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>及び1 mM EDTA中でそれぞれ200  $\mu$  lの仕込み物あたり膜タンパク質それぞれ20  $\mu$  gを用いて実施する。ORL1-レセプターへの結合は、それぞれ1mgのWGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, フライブルグ)の使用下に室温でこの仕込み物を1時間インキュベートし、ついでシンチレーションカウンターのTrilux (Wallac, フィンランド)中で測定することによって決定される。この親和性を、表1中にc=1  $\mu$  Mでナノモル K<sub>i</sub>-値としてか又は%阻害率として記載する。

40

## 【 0 0 6 4 】

 $\mu$ -結合の測定

ヒト  $\mu$ -オピオイドレセプターに対するレセプター親和性を、マイクロタイタープレート中の均質な混合物の形で測定する。このためにCHO-K1-細胞----- これはヒト  $\mu$ -オピオイドレセプター を発現する(RB-HOM-レセプター membran-Preparation, NEN社, Zaventem, ベルギー)----- のレセプター膜調製物 (250  $\mu$  lの インキュベーション混合物あたり15-40  $\mu$  g の蛋白質)を用いて、それぞれ試験すべき置換されたシクロヘキシル-

50

1,4-ジアミン誘導体の系統的希釈物を、1 nmol/l の放射性リガンド [3H]-ナロキソン (NET719, NEN社, Zaventem, ベルギー) 並びに1 mgのWGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads, Amersham/Pharmacia社, フライブルグ, ドイツ)の存在下に全容量 250  $\mu$ lで 90 分間室温でインキュベートする。インキュベーション緩衝液として、0,05 重量%ナトリウムアジド及び 0,06 重量% ウシ血清アルブミンが補充された50 mmol/l のトリス-HClを使用する。非特異性結合の測定のために、更に25  $\mu$ mol/l のナロキソンを添加する。90分のインキュベート時間の終了後、マイクロタイタープレート(20 分間1000 gで遠心分離し、放射能を  $\beta$ -カウンター(Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac社, フライブルグ, ドイツ)で測定する。放射性リガンドの置換率(die prozentuale Verdrangung)をヒト  $\mu$ -オピオイドレセプターへのその結合から1  $\mu$ mol/l の供試化合物濃度で測定し、特異結合の阻害率(%阻害)を示す。一部ずつ、百分率変位から出発して一般式Iで表わされる供試化合物の種々の濃度によって、放射性リガンドの50-%置換を生じさせる IC<sub>50</sub> 阻害濃度を計算する。Cheng-Prusoff-式を用いて換算することによって供試化合物に対するKi-値を得る。

10

【0065】

セロトニン再取り込みの測定

この試験管内試験を実施するために、シナプトゾームをラット脳領域から新たに単離する。それぞれいわゆる“P<sub>2</sub>”-フラクションを使用する。これは正確に(E.Gの. Gray and V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88)にしたがって調製する。5HT-再取り込みに関しては、この小胞性粒子を雄性ラット脳の脊髄+脳橋領域(medulla + pons region)から単離する。

20

【0066】

詳細な方法の説明は、文献に見出すことができる(M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand and B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036)。

【0067】

ノルアドレナリン 再取り込みの測定

この試験管内試験を実施するために、シナプトゾームをラット脳領域から新たに単離する。それぞれいわゆる“P<sub>2</sub>”-フラクションを使用する。これは正確に(E.Gの. Gray and V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88)にしたがって調製する。NA-再取り込みに関しては、この小胞性粒子を雄性ラット脳の視床下部から単離する。

30

【0068】

詳細な方法の説明は、文献に見出すことができる(M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand and B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036)。

【0069】

つぎの結合データを例にしたがって測定した:

【0070】

【表 2】

例	$\mu$ -結合 [1 $\mu$ M], % 阻害
1	100
2	100
3	91
4	88
5	84
6	80
7	80
8	79
9	79
10	79
11	78
12	72
13	71
14	68
15	68
16	68
17	65
18	62
19	62
20	61
21	61
22	60
23	60
24	59
25	58
26	58
27	57
28	57
29	57
30	56
31	55
32	55
33	54
34	54
35	54
36	53
37	50
38	50

例	$\mu$ -結合 [1 $\mu$ M], % 阻害
39	48
40	42
41	42
42	42
43	41
44	41
61	92
62	81
63	100
64	89

例	ORL1-結合 [1 $\mu$ M], % 阻害
1	100
2	91
8	78
61	90
63	99

例	5HT-取り込み [10 $\mu$ M], %阻害
61	78
62	49
63	85
64	62

例	NA-取り込み [10 $\mu$ M], %阻害
61	92
62	55
63	83
64	33

【 0 0 7 1 】

本発明の置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体の非経口溶液

10

20

30

40

50

本発明による置換されたシクロヘキシル-1,4-ジアミン誘導体（この場合例1による）38 gの を注射用水1リットルに室温で溶解させ、ついで注射用無水グルコースの添加によって等張条件に調整する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 23/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/36 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/404  
 C 0 7 D 295/12 Z  
 C 0 7 D 209/18  
 A 6 1 K 31/5375  
 A 6 1 K 31/451  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/06  
 A 6 1 P 1/14  
 A 6 1 P 1/12  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/02  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 13/06  
 A 6 1 P 15/08  
 A 6 1 P 15/10  
 A 6 1 P 17/04  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 23/00  
 A 6 1 P 25/02  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 25/06  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/32  
 A 6 1 P 25/36  
 A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ズンダーマン・ベルント

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、アルテ・ファールザー・ストラーセ、4 0 ベー

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 4 3 9 0 9 (WO, A 1)

特表2 0 0 7 - 5 3 6 3 2 3 (JP, A)  
 特表2 0 0 5 - 5 1 8 3 9 5 (JP, A)  
 特表2 0 0 4 - 5 1 4 7 1 9 (JP, A)  
 特表2 0 0 2 - 5 4 4 2 2 3 (JP, A)  
 特開2 0 0 1 - 0 9 7 9 7 8 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 235/00

A61K 31/00

C07D 209/00

C07D 295/00

C07D 333/00

CA/REGISTRY(STN)