

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4159363号
(P4159363)

(45) 発行日 平成20年10月1日 (2008. 10. 1)

(24) 登録日 平成20年7月25日 (2008. 7. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 335/14	(2006. 01)	C O 7 C 335/14
C O 7 C 335/08	(2006. 01)	C O 7 C 335/08
C O 7 C 335/10	(2006. 01)	C O 7 C 335/10
A 6 1 K 31/17	(2006. 01)	A 6 1 K 31/17
A 6 1 P 29/00	(2006. 01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 48 (全 50 頁)

(21) 出願番号	特願2002-567898 (P2002-567898)	(73) 特許権者	591018268
(86) (22) 出願日	平成14年2月19日 (2002. 2. 19)		アラージェン、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2004-524312 (P2004-524312A)		ALLERGAN, INCORPORATED
(43) 公表日	平成16年8月12日 (2004. 8. 12)		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/005021		州アーヴィン、デュポン・ドライブ2525番
(87) 国際公開番号	W02002/068384	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成14年9月6日 (2002. 9. 6)		弁理士 青山 稔
審査請求日	平成17年2月9日 (2005. 2. 9)	(74) 代理人	100083356
(31) 優先権主張番号	09/794, 874		弁理士 柴田 康夫
(32) 優先日	平成13年2月27日 (2001. 2. 27)	(72) 発明者	ケン・チョウ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国92657カリフォルニア
			州ニューポート・コースト、タイダル・サーフ20番

最終頁に続く

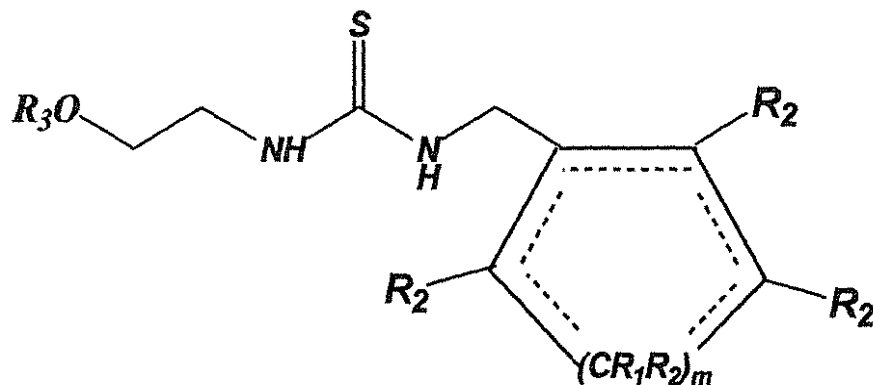
(54) 【発明の名称】 α 2Bアドレナリン受容体の調節剤として有用な (2-ヒドロキシ) エチルーチオウレア

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

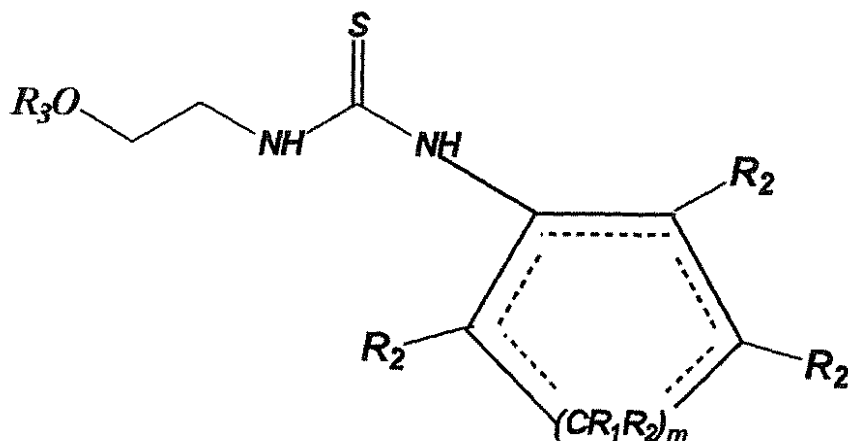
式(i)または式(ii)で示される化合物:

【化1】



式(i)

【化 2】



10

式 (ii)

[式中、

点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り式 (i) または式 (ii) の環における結合を表すことができるものとし；

R_1 は、Hであるか、または R_1 基を有する炭素が二重結合している場合は不存在であり；

R_2 は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、2～4個の炭素原子を有するアルケニル、2～4個の炭素原子を有するアルキニル；OH、アルキル基が1～4個の炭素原子を有するO-アルキル、 $OCOR_4$ (R_4 は1～4個の炭素原子を有するアルキルである)、F、Cl、BrまたはIであり；

20

m は、1、2または3の整数であり、但し、化合物が式 (i) で示され、 m が2である場合、と称される点線は結合の不存在を表し；

R_3 は、Hまたは R_4CO であり；

但し、化合物が式 (ii) で示される場合、 R_2 はOHでないものとし、化合物が式 (ii) で示され、 m が1である場合、5員環の少なくとも1つの R_2 はHでないものとし、化合物が式 (i) で示され、 R_3 がHである場合、式 (ii) に示す環はシクロヘキシルではないものとする

30

【請求項 2】

m が1である請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (i) の構造を有する請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

R_2 が、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、ClまたはBrである請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (ii) の構造を有する請求項2に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 が、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、ClまたはBrである請求項5に記載の化合物。

40

【請求項 7】

m が2である請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

式 (i) の構造を有する請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

R_2 が、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、ClまたはBrである請求項8に記載の化合物。

【請求項 10】

50

式 (ii) の構造を有する請求項7に記載の化合物。

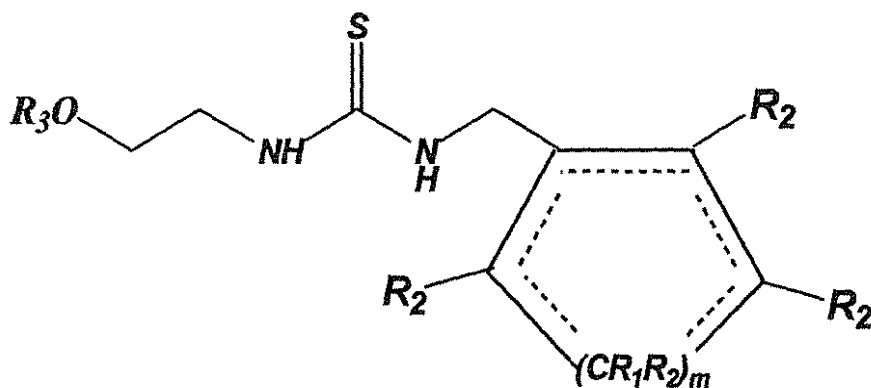
【請求項 1 1】

R_2 が、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、ClまたはBrである請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 2】

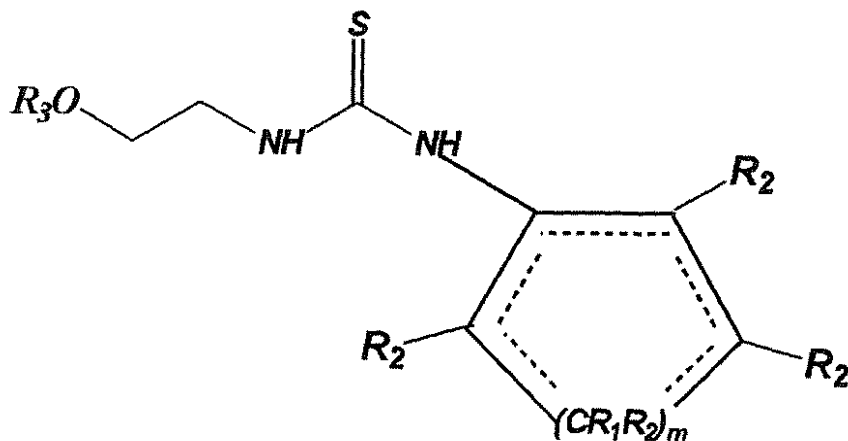
$_{2B}$ または $_{2C}$ アドレナリン受容体アゴニストによる処置に応答しうる哺乳動物の疾患または症状を処置する医薬組成物であって、下記式 (i) または式 (ii) で示される1つまたはそれ以上の化合物の有効量および医薬的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物：

【化 3】



式 (i)

【化 4】



式 (ii)

[式中、

点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り式 (i) または式 (ii) の環における結合を表すことができるものとし；

R_1 は、Hであるか、または R_1 基を有する炭素が二重結合している場合は不存在であり；

R_2 は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、2～4個の炭素原子を有するアルケニル、2～4個の炭素原子を有するアルキニル；OH、アルキル基が1～4個の炭素原子を有するO-アルキル、 $OCOR_4$ (R_4 は1～4個の炭素原子を有するアルキルである)、F、Cl、BrまたはIであり；

m は、1、2または3の整数であり、但し、化合物が式 (i) で示され、 m が2である場合、と称される点線は結合の不存在を表し；

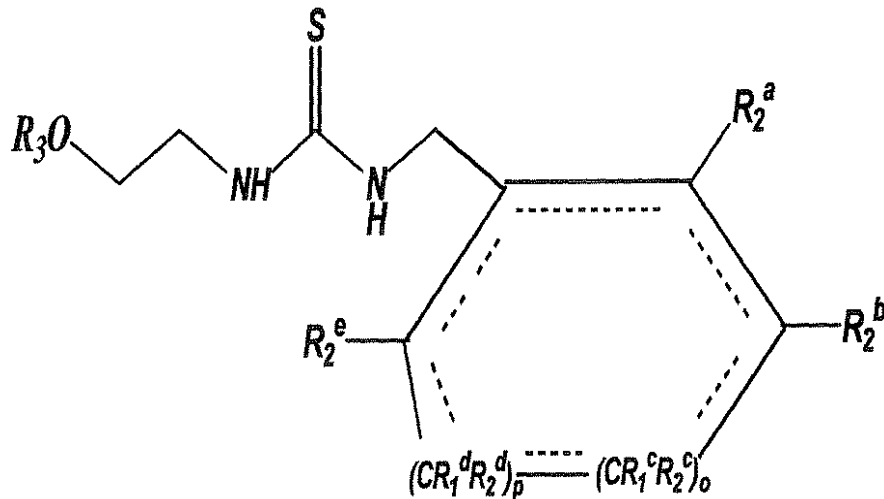
R_3 は、Hまたは R_4CO であり；

但し、化合物が式 (ii) で示される場合、 R_2 はOHでないものとし、化合物が式 (ii) で示され、 m が1である場合、5員環の少なくとも1つの R_2 はHでないものとする]。

【請求項 13】

下記式で示される化合物：

【化 5】



10

[式中、

各点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り結合を表すことができるものとし；

20

R_1^c は、Hであるか、または隣接する炭素が二重結合している場合は存在せず；

R_1^d は、Hであるか、または隣接する炭素が二重結合しているかまたはpが0である場合は存在せず；

R_2^a は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、F、Cl、BrまたはIであり；

R_2^b は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_2^c は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_2^d は、Hであるか、またはpが0である場合は存在せず；

R_2^e は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_3 は、Hまたは COCH_3 であり；

oは、1または2の整数であり；

30

pは、0または1の整数である]。

【請求項 14】

oが1であり、pが1である請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

点線 が二重結合を表す請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

下記の化合物から成る群から選択される請求項16に記載の化合物：

(1) R_2^a がHであり、 R_2^b がエチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(2) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

40

(3) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(4) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

および

(5) R_2^a がエチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項 17】

どの点線も結合を表わさない請求項14に記載の化合物。

【請求項 18】

下記の化合物から成る群から選択される請求項17に記載の化合物：

(1) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

50

(2) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d および R_2^e がHであり、 R_3 が CH_3CO である化合物。

【請求項 19】

点線 が二重結合を表わす請求項14に記載の化合物。

【請求項 20】

下記の化合物から成る群から選択される請求項19に記載の化合物：

(1) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_2^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

(2) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_2^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項 21】

点線 が二重結合を表わす請求項14に記載の化合物。

【請求項 22】

下記の化合物から成る群から選択される請求項21に記載の化合物：

(1) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(2) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(3) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(4) R_2^a がClであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

(5) R_2^a がBrであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項 23】

点線 が二重結合を表わす請求項14に記載の化合物。

【請求項 24】

oが2であり、pが1である請求項13に記載の化合物。

【請求項 25】

どの点線も結合を表さず、 R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである請求項24に記載の化合物。

【請求項 26】

oが1であり、pが0である請求項13に記載の化合物。

【請求項 27】

どの点線も結合を表さず、 R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】

点線 が二重結合を表わす請求項26に記載の化合物。

【請求項 29】

R_2^a がn - ブチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである請求項28に記載の化合物。

【請求項 30】

点線 が二重結合を表わす請求項26に記載の化合物。

【請求項 31】

下記の化合物から成る群から選択される請求項30に記載の化合物：

(1) R_2^a がn - ブチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(2) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

(3) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項 32】

下記式で示される化合物：

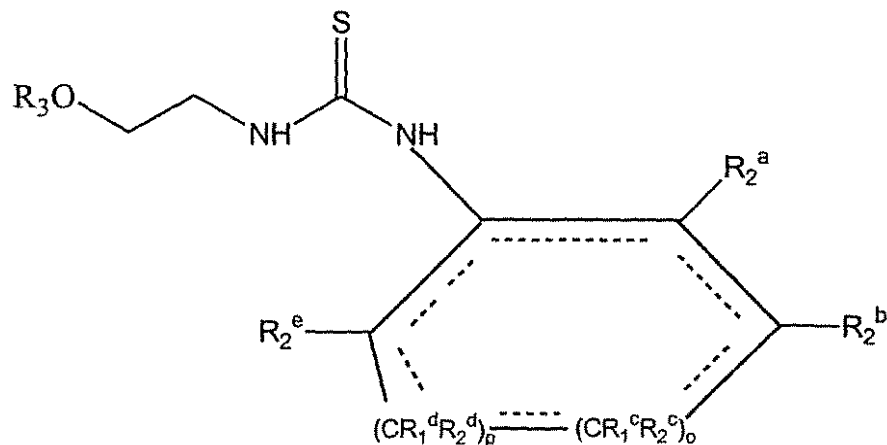
10

20

30

40

【化 6】



10

[式中、

各点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り結合を表すことができるものとし；

R_1^c は、Hであるか、または隣接する炭素が二重結合している場合は存在せず；

R_1^d は、Hであるか、または隣接する炭素が二重結合しているかまたはpが0である場合は存在せず；

20

R_2^a は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、F、Cl、BrまたはIであり；

R_2^b は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_2^c は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_2^d は、Hであるか、またはpが0である場合は存在せず；

R_2^e は、H、または1～4個の炭素原子を有するアルキルであり；

R_3 は、HまたはCOCH₃であり；

oは、1または2の整数であり；

pは、0または1の整数であり；

但し、 R_3 がHである場合、式に示す環はシクロヘキシルではないものとする]。

【請求項 3 3】

30

oが1であり、pが1である請求項32に記載の化合物。

【請求項 3 4】

どの点線も結合を表さない請求項33に記載の化合物。

【請求項 3 5】

下記の化合物から成る群から選択される請求項34に記載の化合物：

(1) R_2^a および R_2^b がHであり、 R_2^c がメチルであり、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(2) R_2^a がn - プロピルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(3) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHであり、E (トランス) 異性体である化合物；

40

(4) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHであり、Z (シス) 異性体である化合物；

(5) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHであり、Z (シス) 異性体である化合物；

(6) R_2^a および R_2^b がHであり、 R_2^c がエチルであり、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHであり、E (トランス) 異性体である化合物；

(7) R_2^a がイソ - プロピルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c がHであり、 R_2^d がメチルであり、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(8) R_2^a および R_2^b がHであり、 R_2^c がOHであり、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである

50

化合物；および

(9) R_2^a がエチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHであり、E(トランス)異性体である化合物；

【請求項36】

点線 が結合を表す請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

下記の化合物から成る群から選択される請求項36に記載の化合物：

(1) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(2) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(3) R_2^a がエチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(4) R_2^a 、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(5) R_2^a および R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(6) R_2^a がn-プロピルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

(7) R_2^a がBrであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

(8) R_2^a がHであり、 R_2^b がエチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^d 、 R_1^d 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項38】

oが1であり、pが0である請求項32に記載の化合物。

【請求項39】

どの点線も結合を表さない請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

点線 が結合を表す請求項38に記載の化合物。

【請求項42】

下記の化合物から成る群から選択される請求項41に記載の化合物：

(1) R_2^a がHであり、 R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；

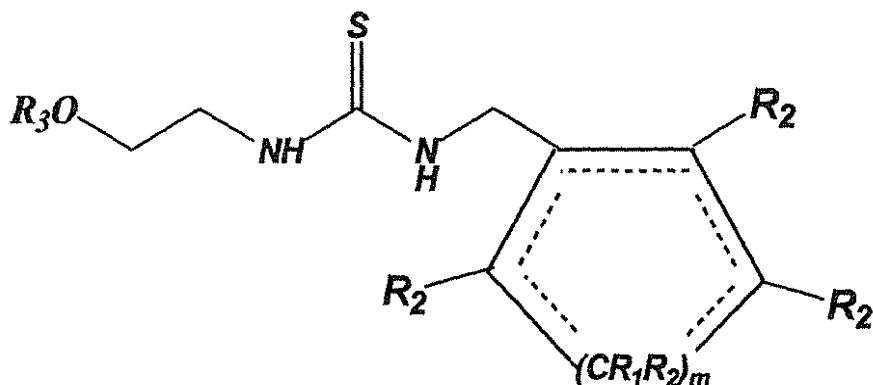
(2) R_2^a がメチルであり、 R_2^b 、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物；および

(3) R_2^a および R_2^b がメチルであり、 R_2^c 、 R_1^c 、 R_2^e および R_3 がHである化合物。

【請求項43】

$_{2B}$ または $_{2C}$ アドレナリン受容体アゴニスト活性を有し、顕著な $_{2A}$ アゴニスト活性を有さない下記式(i)または式(ii)で示される化合物の処置有効量を含有する、哺乳動物の $_{2B}$ または $_{2C}$ アドレナリン受容体を活性化する医薬組成物：

【化7】



10

20

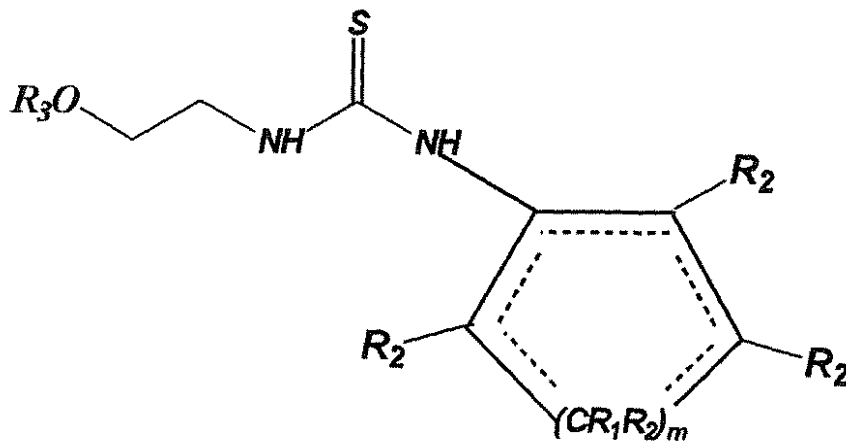
30

40

50

式 (i)

【化 8】



10

式 (ii)

[式中、

点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り式 (i) または式 (ii) の環における結合を表すことができるものとし；

R_1 は、Hであるか、または R_1 基を有する炭素が二重結合している場合は不存在であり；

R_2 は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、2～4個の炭素原子を有するアルケニル、2～4個の炭素原子を有するアルキニル；OH、アルキル基が1～4個の炭素原子を有するO-アルキル、 $OCOR_4$ (R_4 は1～4個の炭素原子を有するアルキルである)、F、Cl、BrまたはIであり；

m は、1、2または3の整数であり、但し、化合物が式 (i) で示され、 m が2である場合、と称される点線は結合の不存在を表し；

R_3 は、Hまたは R_4CO であり；

但し、化合物が式 (ii) で示される場合、 R_2 はOHでないものとし、化合物が式 (ii) で示され、 m が1である場合、5員環の少なくとも1つの R_2 はHでないものとする]。

【請求項 4 4】

哺乳動物に投与して痛みを緩和する請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

哺乳動物に投与して慢性痛を緩和する請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

哺乳動物に投与して異痛を緩和する請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

経口投与する請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

腹腔内投与する請求項43に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルメチルおよびシクロアルケニルメチル (2-ヒドロキシ) エチルチオウレア、並びに $_{2B}$ アドレナリン受容体の特異的または選択的作動剤としてのそれらの使用に関する。本発明はとりわけ、 $_{2B}$ アドレナリン受容体を調節するための活性成分としての、上記化合物、上記化合物を含有する医薬組成物、より詳細には慢性痛および異痛を緩和するための上記化合物および医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

20

30

40

50

ヒトのアドレナリン受容体は、アドレナリン受容体およびアドレナリン受容体の2つの広いクラスに分類されている内在性膜タンパク質である。両タイプとも、カテコールアミン類、ノルエピネフリンおよびエピネフリンが結合したときの末梢交感神経系の作用を仲介している。

【0003】

ノルエピネフリンはアドレナリン作動性の神経末端により産生され、一方、エピネフリンは副腎髄質により産生される。これらの化合物に対するアドレナリン受容体の結合親和性は分類の1つの基礎となっている：受容体は、エピネフリンよりも強く、そして合成化合物のイソプロテレノールよりもはるかに強く、ノルエピネフリンと結合する傾向がある。これらのホルモンの好ましい結合親和性は、受容体については逆になる。多くの組織において、受容体の活性化によって誘導される平滑筋収縮などの機能的応答は、受容体の結合によって誘導される応答に対抗している。

10

【0004】

後に、受容体と受容体との機能的な差異が、様々な動物源および組織源に由来するこれらの受容体を薬理的に特徴付けることによってさらに強調され、精緻化された。その結果、アドレナリン受容体およびアドレナリン受容体は、 α_1 、 α_2 、 β_1 および β_2 のサブタイプにさらに分けられた。

【0005】

α_1 受容体と α_2 受容体との機能的な違いが認識されており、これらの2つのサブタイプの間で選択的な結合を示す化合物が開発されている。例えば、国際特許出願公開WO92/0073では、アドレナリン受容体の α_1 サブタイプに対して選択的に結合するテラゾシンのR(+)エナンチオマーの選択的な能力が報告された。この化合物の α_1/α_2 選択性は有意義であるとして開示された。これは、 α_2 受容体の作動性刺激は、エピネフリンおよびノルエピネフリンの分泌を阻害すると言われており、一方、 α_2 受容体の拮抗作用はこれらのホルモンの分泌を増大させると言われていたからである。従って、フェノキシベンザミンおよびフェントラミンなどの非選択的 α -アドレナリン作動性遮断薬の使用は、それらの α_2 アドレナリン受容体によって仲介される、増大した血漿カテコールアミン濃度誘導および付随する生理学的結果(増大した心拍数および平滑筋収縮)の故に制限されると言われていた。

20

【0006】

α -アドレナリン受容体の更なる一般的な背景については、 α_1/α_2 のサブクラス分類の基礎、分子生物学、シグナル伝達、アゴニストの構造-活性相関、受容体の機能、および α -アドレナリン受容体親和性を示す化合物に関する治療的適用が調べられた、Robert R. Ruffolo, Jr., α -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991)が注目される。

30

【0007】

動物組織に由来する様々な受容体サブタイプのクローニング、配列決定および発現により、 α_1 アドレナリン受容体は、 α_{1A} 、 α_{1B} および α_{1D} のサブクラスに分類された。同様に、 α_2 アドレナリン受容体もまた、 α_{2A} 、 α_{2B} および α_{2C} の受容体に分類されている。それぞれの α_2 受容体サブタイプはそれぞれ独自の薬理学的特異性および組織特異性を示すようである。これらのサブタイプの1つまたは複数に対してある程度の特異性を有する化合物は、ある特定の適応症に対して、 α_2 受容体の汎アゴニスト(薬物クロニジンなど)または汎アンタゴニストよりも特異的な治療剤であり得る。

40

【0008】

緑内障、高血圧、性的機能障害およびうつ病の処置などの他の適応症の中で、 α_2 アドレナリン受容体アゴニスト活性を有するいくつかの化合物が鎮痛薬として知られている。しかし、そのような活性を有する多くの化合物は、 α_2 アドレナリン受容体により調節される異常を処置するときに望ましい活性および特異性をもたらさない。例えば、痛みの処置において効果的な薬剤であると見出されている多くの化合物は、全身的に効果的な用量

50

で低血圧および鎮静を生じさせるなどの望ましくない副作用を有することが多くの場合に見出されている。このような望ましくない副作用を生じさせることなく痛みを和らげる新しい薬物が求められている。さらに、痛みに対する活性、特に、慢性的な神経障害性の痛みおよび臓痛などの慢性痛に対する活性を示す薬剤が求められている。

【 0 0 0 9 】

英国特許第1499485号（1978年2月1日公開）には、ある種のチオカルバミド誘導体が記載されている。これらのいくつかは、高血圧、うつ病または痛みなどの状態の処置において有用であると言われている。

【 0 0 1 0 】

本願の譲受人による係属中の特許出願のいくつかには、顕著な心血管作用または鎮静作用を持たない、慢性痛および異痛の緩和に有用なフェニルメチル（2 - ヒドロキシ）エチルチオウレアが記載されている。

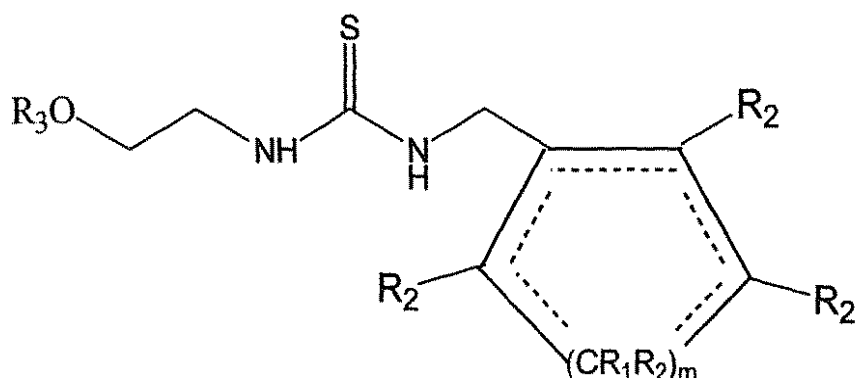
【 発 明 の 開 示 】

【 0 0 1 1 】

（ 発 明 の 概 要 ）

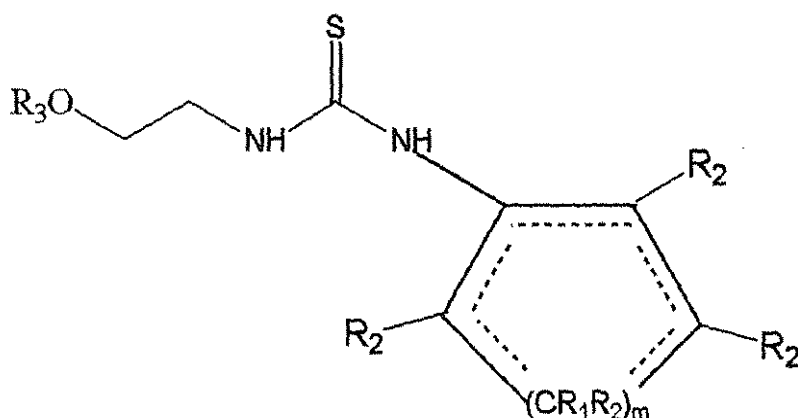
本発明は、式（i）および式（ii）で示される化合物に関する：

【 化 1 】



式（i）

【 化 2 】



式（ii）

[式 中 、

点線は、結合、または結合の不存在を表し、但し、唯1つの点線に限り式（i）または式（ii）の環における結合を表すことができるものとし；

R_1 は、Hであるか、または R_1 基を有する炭素が二重結合している場合は不存在であり；

R_2 は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、2～4個の炭素原子を有するアルケニル、2～4個の炭素原子を有するアルキニル；OH、アルキル基が1～4個の炭素原子を有するO

- アルキル、 OCOR_4 (R_4 は1~4個の炭素原子を有するアルキルである)、F、Cl、BrまたはIであり；

m は、1、2または3の整数であり、但し、化合物が式(i)で示され、 m が2である場合、と称される点線は結合の不存在を表し；

R_3 は、Hまたは R_4CO であり；

但し、化合物が式(ii)で示される場合、 R_2 はOHでないものとし、化合物が式(ii)で示され、 m が1である場合、5員環の少なくとも1つの R_2 はHでないものとする。]

【0012】

本発明は、式(i)または式(ii)で示される化合物1種またはそれ以上を活性成分として含有する医薬組成物にも関する。本発明の組成物は、 $_{2B}$ アドレナリン受容体アゴニストによる処置に応答しうる疾患の処置および/または症状の軽減のための、ヒトを包含する哺乳動物用の医薬として有用である。本発明の化合物を含有する組成物は主として慢性痛および/または異痛の緩和に使用するが、それに限定されない。本発明の化合物は、 $_{2A}$ アドレナリン受容体よりも $_{2B}$ および/または $_{2C}$ アドレナリン受容体に特異的または選択的であるという利点を有し、したがって心血管作用および/または鎮静作用は持たないか、または殆ど持たない。

【0013】

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物の一般的記載は、式(i)および式(ii)に関して本特許出願の概要部分になされている。これらの式で示される化合物のいくつかは、トランス(E)およびシス(Z)異性体として存在しうることは当業者に明らかである。さらに、いくつかの本発明化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を有し得、それによって該化合物はエナンチオマーまたはジアステレオマーの形態でも存在しうる。他に特に指定されない限り、本発明は、全てのトランス(E)およびシス(Z)異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーを包含するものとする。いくつかの本発明化合物は、医薬的に許容される酸または塩基との塩を形成することができ、式(i)および式(ii)の化合物のそのような医薬的に許容される塩も本発明に含まれる。

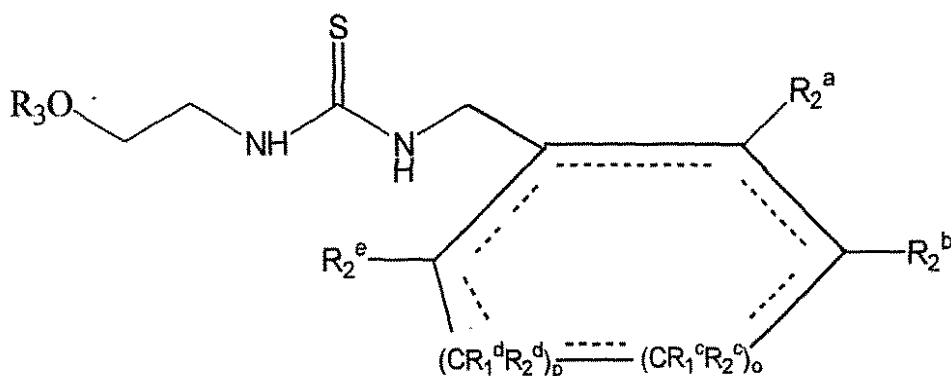
【0014】

式(i)および式(ii)に関して、大部分の好ましい本発明化合物において、記号 m は1または2の整数を表し、言い換えれば、式(i)および式(ii)に示される環は5または6員である。 R_2 基は、好ましくは、水素、アルキル、クロロまたはブロモであり、 R_3 基は、好ましくは、水素、アセチル($\text{CH}_3\text{CO}-$)、または生理的条件下に加水分解を受けやすい他の基である。

【0015】

現在最も好ましい本発明化合物を、式1に関して表1、式2に関して表2に示す。この開示から、式1の好ましい化合物は式(i)に含まれ、式2の好ましい化合物は式(ii)に含まれることが明らかである。

【化3】



式1

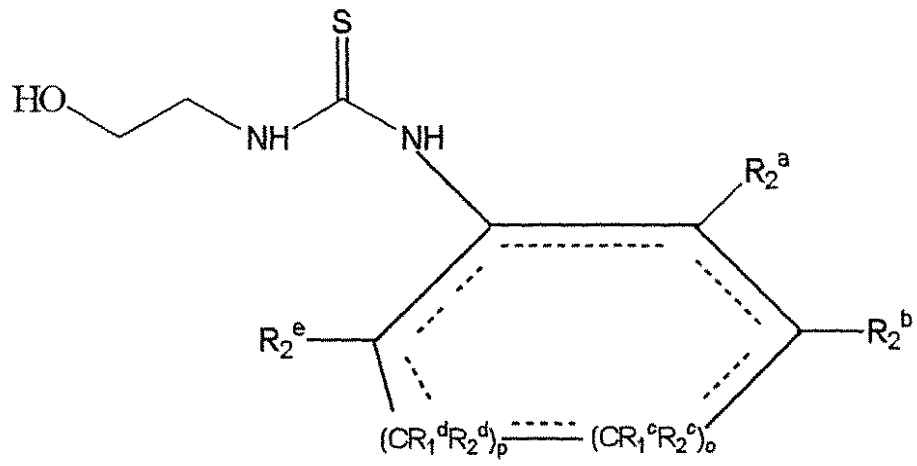
【 0 0 1 6 】

【 表 1 】

化合物 番号	二重結合 を表す 点線	R ₂ ^a	R ₂ ^b	R ₂ ^c	R ₁ ^c	R ₂ ^d	R ₁ ^d	o	p	R ₂ ^e	R ₃
19	β	H	エチル	H	H	H	H	1	1	H	H
20	β	H	メチル	H	H	H	H	1	1	H	H
1	--	H	H	H	H	H	H	1	1	H	H
8	δ	H	H	H	--	H	--	1	1	H	H
10	--	H	H	H	H	H	H	2	1	H	H
3	α	H	H	H	H	H	H	1	1	H	H
4	β	H	H	H	H	H	H	1	1	H	H
9	--	H	H	H	H	--	--	1	0	H	H
42	--	H	H	H	H	H	H	1	1	H	CH ₃ CO
26	β	n-ブチル	H	H	H	--	--	1	0	H	H
25	α	n-ブチル	H	H	H	--	--	1	0	H	H
27	α	メチル	H	H	H	--	--	1	0	H	H
28	α	H	メチル	H	H	--	--	1	0	H	H
21	β	メチル	H	H	H	H	H	1	1	H	H
22	β	エチル	H	H	H	H	H	1	1	H	H
11	δ	メチル	H	H	--	H	--	1	1	H	H
23	α	メチル	H	H	H	H	H	1	1	H	H
24	α	エチル	H	H	H	H	H	1	1	H	H
17	α	Cl	H	H	H	H	H	1	1	H	H
18	α	Br	H	H	H	H	H	1	1	H	H

【 0 0 1 7 】

【化 4】



10

式2

【 0 0 1 8 】

【表 2】

化合物 番号	二重 結合を 表す 点線	R ₂ ^a	R ₂ ^b	R ₂ ^c	R ₁ ^c	R ₂ ^d	R ₁ ^d	o	p	R ₂ ^e
40	---	H	H	CH ₃	H	H	H	1	1	H
5	---	n-プロピル	H	H	H	H	H	1	1	H
41	---	メチル*	H	H	H	H	H	1	1	H
13	β	H	CH ₃	H	H	---	---	1	0	H
14	β	メチル	H	H	H	---	---	1	0	H
12	---	メチル	H	H	H	---	---	1	0	H
16	β	H	メチル	H	H	H	H	1	1	H
33	β	メチル	H	H	H	H	H	1	1	H
34	β	エチル	H	H	H	H	H	1	1	H
35	β	H	H	H	H	H	H	1	1	H
31	β	メチル	メチル	H	H	H	H	1	1	H
30	β	n-プロピル	H	H	H	H	H	1	1	H
29	β	Br	H	H	H	H	H	1	1	H
38	---	H	メチル*	H	H	H	H	1	1	H
39	---	H	メチル**	H	H	H	H	1	1	H
36	---	H	H	エチル*	H	H	H	1	1	H
2	---	イソ プロピル*	H	H	H	メチル**	H	1	1	H
6	---	H	H	H	H	H	H	1	1	H
7	---	H	H	OH	H	H	H	1	1	H
15	β	メチル	メチル	H	H	---	---	1	0	H
32	β	H	エチル	H	H	H	H	1	1	H
37	---	エチル*	H	H	H	H	H	1	1	H

* NH基に対してトランス

** NH基に対してシス

【0019】

一般に、本発明化合物は、式3または式4のイソチオシアネート中間体と、式5のアミン中間体（エタノールアミンまたは保護エタノールアミン、式5におけるR₃はHもしくはCH₃COのようなアシル基または除去可能な保護基である）との反応によって得られる。式3または式4のイソチオシアネート中間体と式5のアミンとの反応は、本出願の実施例部分に詳しく記載されており、概して一般手順Aと称される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

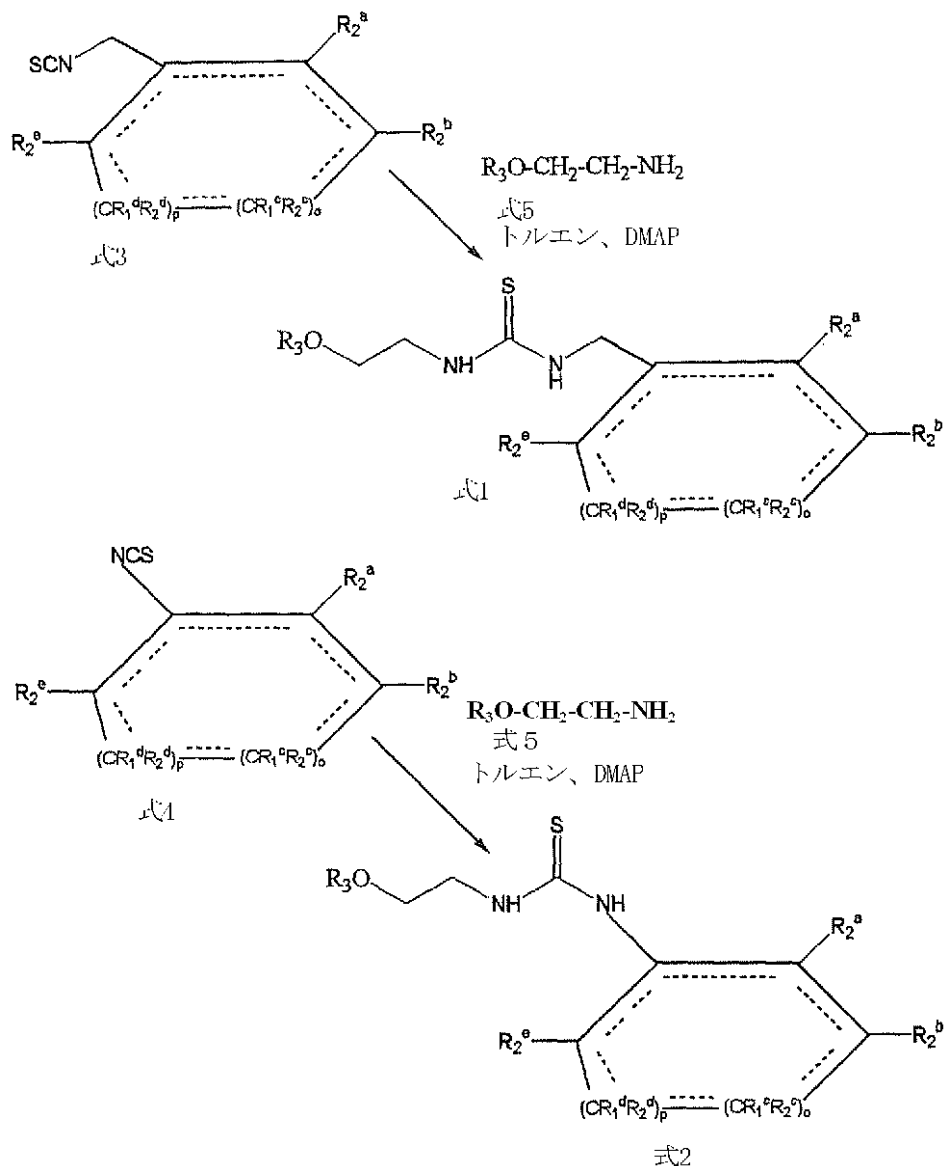
または、本発明化合物は、式6 (t-ブチルジメチルシリルオキシエチルイソチオシアネート) または式7 (酢酸2-イソチオシアナト-エチルエステル) のような保護イソチオシアネートと、式8または式9のアミンとの反応、次に、保護基を除去する適切な反応によって得られる。t-ブチルジメチルシリルオキシエチルイソチオシアネート (式6) と、式8または式9のアミンとの反応は、本出願の実施例部分に詳しく記載され、概して一般手順Bと称される。

【 0 0 2 1 】

チオウレア誘導体を生成するイソチオシアネートとアミンとの反応は、当分野においてよく知られている。一般に、そのような反応は、触媒量の塩基、例えばジメチルアミノピリジン (DMAP) の存在下に、トルエンのような非プロトン溶媒中で行われる。このような反応が、反応式1 (式中の記号は、前記に定義した通りである) に示されているが、使用される保護基ならびに反応条件は変更することができ、本発明の開示に照らして当業者の技術の範囲内であると理解すべきである。

【 0 0 2 2 】

【 化 5 】



反応式1

10

20

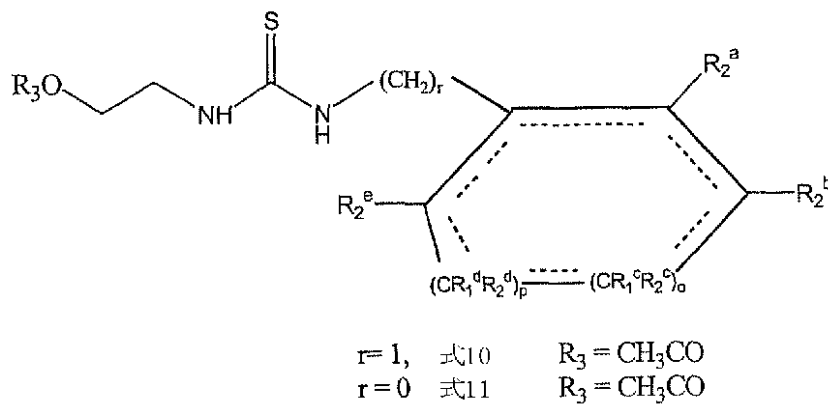
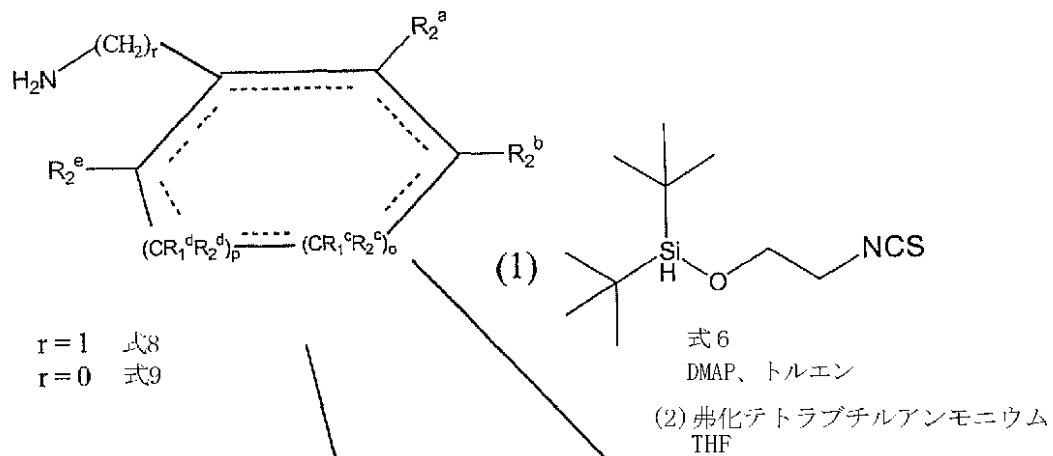
30

40

50

【 0 0 2 3 】

【 化 6 】



反応式1 (つづき)

【 0 0 2 4 】

試薬 t - ブチルジメチルシリルオキシエチルイソチオシアネート (式 6) は、L'abbeら、Tetrahedron 1992, 48, 7505-7518に記載のように得ることができる。

試薬 酢酸 2 - イソチオシアナト - エチルエステル (式 7) は、下記の実施例に記載のように得ることができる。

【 0 0 2 5 】

式 3 および 式 4 のシクロアルキルまたはシクロアルケニルイソチオシアネート、および 式 8 および 式 9 のシクロアルキルまたはシクロアルケニルアミンは、一般に、化学文献によって、および/または本発明の開示に照らして当業者に明らかな既知の合成法の改変によっ

て得ることができる。本出願の実施例部分に組み込まれている反応式は一般に、本発明化合物の好ましい態様の合成に使用される反応式を示している。

【0026】

(生物学的活性、投与様式)

本発明の化合物は α_2 アドレナリン受容体アゴニストであり、特に、 α_{2A} アドレナリン受容体よりも、 α_{2B} アドレナリン受容体および/またはより低い程度に α_{2C} アドレナリン受容体に特異的または選択的なアゴニストの傾向を示す。本発明化合物の α_{2B} および/またはより低い程度に α_{2C} に特異的または選択的なアゴニスト活性は、Receptor Selection and Amplification Technology (RSAT) アッセイと称するアッセイにおいて示され、該アッセイは、Messier他(1995)、Pharmacol. Toxicol. 76:308~311頁(参考として本明細書中に組み込まれる)に記載されており、以下にも説明する。このアッセイに関しては、Conklin他(1993)、Nature、363:274~6(参考として本明細書中に組み込まれる)にも記載されている。

10

【0027】

RSATアッセイでは、コンフルエント細胞の混合集団における受容体含有細胞の選択的な増殖をもたらす、接触阻害の受容体仲介による低下が測定される。細胞数の増大が、96ウェル形式でその活性を容易に測定することができる。β-ガラクトシダーゼなどの適切なトランスフェクションされたマーカー遺伝子を用いて評価される。Gタンパク質G_qを活性化する受容体により、この応答が誘発される。 α_2 受容体は、通常G_iと共役するが、G_{q/i5}²と呼ばれるG_i受容体認識ドメインを有するハイブリッド型G_qタンパク質と同時に発現したときにRSAT応答を活性化する。

20

【0028】

NIH-3T3細胞を15cmディッシュに2×10⁶細胞の密度で置床し、10%ウシ血清が補充されたダルベッコ改変イーグル培地中で維持する。1日後、細胞を、p-SV-β-ガラクトシダーゼをコードする哺乳動物発現プラスミド(5~10μg)、受容体をコードする哺乳動物発現プラスミド(1~2μg)およびGタンパク質をコードする哺乳動物発現プラスミド(1~2μg)でリン酸カルシウム沈殿によって同時トランスフェクションする。40μgのサケ精子DNAもまた、トランスフェクション混合物に含めることができる。新鮮な培地を翌日および1~2日後に加え、細胞を集め、50アッセイ分の各量で凍結する。

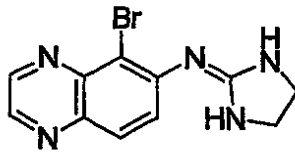
【0029】

細胞を解凍して、100μlを、96ウェルディッシュにおいて三連で様々な濃度の薬物100μl量に加える。インキュベーションを37℃で72~96時間続ける。リン酸塩緩衝化生理的食塩水で洗浄した後、β-ガラクトシダーゼの酵素活性を、200μlの発色性基質(リン酸塩緩衝化生理的食塩水において3.5mMのo-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシドおよび0.5%のノニデットP-40からなる)を加え、30で一晩インキュベーションして、光学密度を420nmで測定することによって測定する。吸光度は酵素活性の尺度であり、これは細胞数に依存し、そして受容体により仲介される細胞増殖を反映している。それぞれの α_2 受容体における各薬物のEC₅₀および最大作用を求める。効力または固有活性を、それぞれの受容体サブタイプに対する標準的な完全アゴニストの最大作用に対する薬物の最大作用の比として計算する。UK14304とも呼ばれるブリモニジン(化学構造は下記の通り)を、 α_{2A} 受容体、 α_{2B} 受容体および α_{2C} 受容体に対する標準的なアゴニストとして使用する。

30

40

【化 7】



ブリモニジン

【 0 0 3 0 】

10

本発明のいくつかの例示化合物を用いたRSATアッセイの結果を表3に示す。表中の各数値は、ナノモル(nM)濃度で表す EC_{50} 値であり、表中の括弧内の数値は、試験化合物によって達成される適当な標準に対する活性の比である。NAは10 μ Mよりも低い濃度で「不活性」であることを意味する。知られているように、 EC_{50} はある化合物の最大活性の半分が観察される濃度である。表からわかるように、本発明の化合物は $_{2B}$ および/または $_{2C}$ アドレナリン受容体の特異的または選択的アゴニストであり、 $_{2A}$ 受容体に対してはアゴニスト様活性を示さないか、または顕著でないアゴニスト様活性を示すに過ぎない。

【 0 0 3 1 】

$_{2B}$ アドレナリン受容体の特異的または選択的活性を示し、 $_{2A}$ アドレナリン受容体に対しては活性を示さないか、わずかな活性を示すに過ぎない、本発明の化合物のような化合物を見出すことは、それ自体本発明のもう一つの有意義な点である。というのは、本発明者らの知る限り、それら二つの受容体に対する活性を異にする能力は従来技術では知られていないからである。

20

【 0 0 3 2 】

すなわち、本発明の化合物は、 $_{2B}$ アドレナリン受容体アゴニストによる処置に応答する症状および疾患を処置するのに有用である。そのような症状および疾患は、慢性痛、内臓痛、神経障害性の痛み、角膜痛、緑内障、虚血性神経障害および他の神経変性疾患を包含するが、それらに限定されない。本発明の化合物が $_{2A}$ 受容体において実質的に活性を示さないか、または全く活性を示さないことは、該化合物を哺乳動物に投与しても鎮静または顕著な心血管作用(例えば血圧または心拍数の変化)をもたらさないので非常に有利である。

30

【 0 0 3 3 】

【表 3 - 1】

化合物番号	RSAT EC ₅₀ (nM)		
	α 2A	α 2B	α 2C
19	NA	55 (0.46)	NA
20	NA	37 (0.78)	NA
1	NA	204 (0.61)	NA
8	NA	17 (0.79)	NA
10	NA	355 (0.54)	NA
40	NA	57 (0.62)	NA
5	NA	216 (0.49)	NA
41	NA	27 (0.78)	NA
3	NA	877 (0.8)	NA
4	NA	66 (0.63)	NA
9	NA	441 (0.62)	NA
26	NA	816 (0.48)	NA
25	NA	>2000 (0.51)	738 (0.69)
27	NA	135 (0.75)	1729 (0.3)
28	NA	544 (0.52)	NA

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

13	NA	111 (0.66)	NA
14	NA	97 (0.95)	3000 (0.3)
15	515 (0.4)	5 (1.08)	197 (0.4)
12	NA	1532 (0.47)	NA
21	NA	72 (0.87)	NA
22	NA	126 (0.73)	NA
11	NA	20 (0.93)	
23	NA	125 (0.68)	NA
24	NA	772 (0.71)	NA
16	NA	58 (0.54)	NA
33	NA	12 (0.71)	251 (0.98)
32	NA	96 (0.37)	NA
34	NA	11 (0.88)	59 (0.62)
35	NA	73 (0.58)	630 (0.4)
31	NA	6 (0.8)	253 (0.37)
30	NA	78 (0.71)	
29	NA	90 (0.84)	

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

17	NA	15 (0.63)	
18	NA	10 (0.77)	
37	14 (0.4)	2 (0.93)	106 (0.4)
38	NA	1151 (0.4)	Na
39	NA	80 (0.65)	NA
36	NA	97 (0.53)	NA
2	NA	189 (0.54)	
6	NA	311 (0.28)	NA
7	NA	>2000 (0.32)	

10

20

【0036】

本発明化合物は、他の μ_2 受容体アゴニストに関して一般に認められる鎮静および心血管機能低下などの望ましくない副作用が最小限で、特に慢性痛モデルにおいて非常に効果的な鎮痛薬として作用し、使用しうる。

30

【0037】

本発明化合物は薬学的に効果的な投薬量で投与することができる。そのような投薬量は通常、所望する処置効果を達成するために必要な最小用量である。慢性痛の処置において、この量は、概ね、痛みによって生じる不快感を許容できるレベルに低下させるために必要な量であり得る。通例、そのような用量は1~1000mg/日の範囲内であり得、より好ましくは10~500mg/日の範囲内であり得る。しかし、任意の特定の場合に投与される化合物の実際の量は、痛みの重篤度、患者の年齢および体重、患者の全体的な身体状態、痛みの原因、投与経路などの関連する状況を考慮に入れて医師によって決定され得る。

【0038】

本発明の化合物は、哺乳動物（特にヒト）における痛みの処置において有用である。好ましくは、患者に化合物を、錠剤、液剤、カプセル、粉末剤などの任意の受容可能な形態で経口投与し得る。しかし、特に患者に悪心がある場合には、他の経路が望ましいか、または必要になり得る。そのような他の経路としては、限定されないが、経皮的、非経口的、皮下、鼻内、くも膜下、筋肉内、静脈内および直腸内の送達様式を挙げることができる。さらに、配合物を、所与の期間にわたって活性な化合物の放出を遅らせるために、または処置期間中の所与の時間で放出される薬物の量を慎重に制御するために設計することができる。

40

【0039】

本発明の別の態様は、式(i)および式(ii)の化合物ならびにこれらの化合物の薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含む医薬組成物に関する。そのよう

50

な賦形剤はキャリアまたは希釈剤であり得る：賦形剤は通常、活性な化合物と混合されるか、あるいは活性な化合物の希釈または封入を可能にする。希釈剤である場合、該キャリアは、固体、半固体または液体の物質であり得、活性な化合物に対する賦形剤またはビヒクルとして作用する。配合物はまた、湿潤化剤、乳化剤、保存剤、甘味剤および/または矯味矯臭剤を含むことができる。眼用形式または注入形式で使用されるような場合、配合物は通常、配合物の浸透圧に影響を及ぼす1つまたは複数の塩を含有し得る。

【0040】

別の局面において、本発明は、式(i)または式(ii)の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩の1種またはそれ以上を、それを必要とする哺乳動物に投与することによって痛み(特に、慢性痛)を処置する方法に関する。上記に示されているように、化合物は通常、所望する送達様式に合う形態に製剤化し得る。

10

【0041】

慢性痛(ガン、関節炎および多くの神経障害性外傷に由来する痛みなど)と、急性痛(組織の切開、つねる、突くまたは圧迫などの即時的な物理的刺激によって生じる痛みなど)とは、異なる神経線維および神経受容体によって、または慢性的な刺激を受けたときのこれらの神経の機能の再編成もしくは変化によって、大きな程度で仲介される異なる神経学的現象であることが知られている。急性痛の感覚は、機械的、熱的および化学的な刺激に対する高い閾値を通常の場合には有するC線維と呼ばれる求心性の神経線維によって主に、極めて迅速に伝達される。慢性痛の機構は完全には解明されていないが、急性の組織傷害は、痛み応答を誘発させるために必要な刺激の大きさを局所的に低下させることを含む二次的な徴候を、最初の刺激を受けてから数分後または数時間後の内に生じさせ得る。この現象は、典型的には最初の刺激部位に由来する領域(しかし、そのような部位よりも大きい領域)において生じ、痛覚過敏と呼ばれている。この二次的な応答は、機械的刺激または熱的刺激に対して非常に高まった感受性を生じさせ得る。

20

【0042】

A求心性線維(A線維およびA線維)は、C線維よりも低い閾値で刺激され得るが、慢性痛の感覚に関与しているようである。例えば、正常な条件のもとでは、これらの線維の低い閾値の刺激(軽くなでるまたはくすぐるなど)は痛みを伴わない。しかし、ある種の状態、例えば神経傷害後の状態、または帯状疱疹として知られているヘルペスウイルス媒介症状のある状態では、そのような軽い接触または衣類の擦れさえも非常な痛みを伴い得る。このような状態は異痛と呼ばれ、少なくとも部分的にはA求心性神経によって仲介されているようである。C線維もまた慢性痛の感覚に関与し得るが、もしそうであるならば、ニューロンの長時間にわたる持続した興奮が、慢性痛の感覚を生じさせる何らかの種類の变化を生じさせるようである。

30

【0043】

「急性痛」とは、切り傷、圧迫、火傷などの傷害によって、またはトウガラシの活性成分であるカプサイシンにさらされたときに経験する刺激などの化学的刺激によってもたらされる、即時的で、通常の場合には高い閾値の痛みを意味する。

【0044】

「慢性痛」とは、限定されないが、神経障害性の痛み、内臓痛(クローン病および過敏性腸症候群(IBS)によってもたらされる痛みを含む)および関連痛などの、急性痛以外の痛みを意味する。

40

【0045】

本発明化合物の生物学的活性を裏付けるために、下記インビボアッセイを行いうる。

鎮静活性

鎮静を試験するために、6匹のオスSprague-Dawleyラットに、3mg/kgまでの試験化合物を生理的食塩水またはDMSOのビヒクルで腹腔内注射(i.p.)によって与える。鎮静は、薬物投与の30分後に、下記のように運動能力をモニターすることによって評価する。

【0046】

Sprague-Dawleyラットを体重測定して、1ml/kg体重の適切な濃度(すなわち、3mg/kg

50

の最終用量については3mg / ml) の薬物溶液を腹腔内に注射する。通例、試験化合物を約10 ~ 50 % のDMSO中に配合する。結果を、1ml / kgの生理的食塩水または10 ~ 50 % のDMSOを注射したコントロールと比較する。ラットの活動を、薬物溶液を注射した30分後に評価する。ラットを暗い蓋付きチャンバーに入れ、デジコム (digicom) アナライザー (Omnitech Electronic) により、それらの調査用行動を5分間にわたって定量化する。この装置では、ラットがX方向およびY方向の32本の光電ビームのアレイを遮る各時間が記録される。

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物40を、このアッセイにおいて300 μ g / kgまでの用量で腹腔内投与して試験したところ、鎮静作用は認められなかった。

他の本発明化合物によるこの試験の結果も、本発明化合物に鎮静作用がないことを示すものと期待される。

【 0 0 4 8 】

心血管系に対する作用

心血管系に対する化合物の作用を試験するために、通例6匹のカニクイザルに対して、500 μ g / kgの試験化合物を静脈内注射 (i.v.) により与える。動物の血圧および心拍数に対する化合物の作用を、薬物投与の30分後から6時間後までいくつかの時間間隔で測定する。薬物投与の30分前に得られたベースライン測定値からのピーク変化を、サルにおける使用のための改造された血圧計パッドを使用して記録する。

【 0 0 4 9 】

詳しくは、通例、サルを体重測定し (約4kg)、10 ~ 50 % のDMSOに配合した試験化合物の5mg / ml溶液の適量 (0.1ml / kg) を動物の腕の橈側皮静脈内に注射する。心血管の測定を、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後および6時間後にBP100S自動血圧計 (Nippon Colin、日本) を用いて行う。

この試験の結果は、本発明化合物が心血管系に対する検出可能な作用を全くもたらさないか、または殆どもたらさないことを示すものと期待される。

【 0 0 5 0 】

急性痛の緩和

急性痛に対する感受性を測定するためのモデルでは、典型的には、熱刺激を急性的に加える。そのような刺激は、影響を受けた領域をその刺激から離すプログラムされた逃避メカニズムを引き起こす。適切な刺激は、高い閾値の熱受容体およびC線維後根神経節ニューロン (痛みシグナルを脊髄に伝達する) の活性化を伴うと考えられる。

【 0 0 5 1 】

逃避応答は、刺激された神経受容体からの求心性インプットを受け取り、「逃避」の神経筋応答を生じさせる脊髄ニューロンによってもっぱら生じるように「接続」され得るか、または脊椎上で、すなわち、脳のレベルで処理され得る。侵害反射を測定するために一般に使用されている方法では、熱刺激後の齧歯類の脚の引込または舌なめを定量化する。Dirig, D.M. 他、J. Neurosci. Methods、76 : 183 ~ 191 (1997)、およびHargreaves, K. 他、Pain、32 : 77 ~ 88 (1988) を参照のこと (これらは参考として本明細書中に組み込まれる)。

【 0 0 5 2 】

この後者のモデルの変型において、オスのSprague-Dawleyラットを、Hargreaves他の文献に記載されるように組み立てられた市販の熱刺激装置上に置くことによって試験した。この装置は、ガラスプレートを含む箱からなる。侵害受容的な刺激が、可動性の焦点調節した映写用電球によって与えられ、これにより、刺激を試験動物の一方または両方の後肢のかかたに加えることができる。タイマーを光源とともに作動させ、そして応答潜時 (これは、刺激の適用から、後肢の突然の引込までの間の時間として定義される) を、タイマーおよび光を切るフォトダイオード運動センサーアレイの使用によって記録する。刺激の強さは、光源に対する電流を調節することにより制御することができる。加熱は、組織の損傷を防止するために20秒後に自動的に停止される。

【 0 0 5 3 】

通例、グループあたり4匹の試験動物を体重測定し（約0.3kg）、そして約10～50%のジメチルスルホキシド（DMSO）ビヒクルに配合した試験化合物の1ml/kgを腹腔内（i.p.）に注射する。動物には通例、3つの化合物を0.3mg/kgおよび3mg/kgの量で投与する。ラットは、試験する前の約15分間、試験チャンバーに慣れさせる。脚の引込潜時を、薬物投与の30分後、60分後および120分後に測定する。右脚および左脚を1分間ずらして試験し、それぞれの脚に対する応答潜時を平均化する。刺激強度は、45～50の温度を各ラットの後肢に与えるのに十分である。

【0054】

この試験の結果は、本発明化合物がこの急性痛バイオアッセイにおいて鎮痛作用をもたらさないことを示すものと期待される。

10

【0055】

慢性痛の緩和

慢性痛（特に、灼熱痛などの末梢神経障害）のモデルでは、実験動物の片側のL5（および必要な場合にはL6）脊髄神経を手術により結紮する。手術から回復したラットは体重が増え、正常なラットと類似する全体的活動レベルを示す。しかし、これらのラットは、後肢がわずかに外反し、足指が束ねられているという脚の異常を発症する。より重要なことには、手術による影響を受けた側の後肢は、手術後約1週間以内に、低い閾値の機械的刺激（例えばヒトにおいてはかすかな接触感覚を生じさせる刺激）からの痛みに対して感じやすくなっているようである。正常な場合には痛みにならない接触に対するこの感受性は「触覚異痛」と呼ばれており、少なくとも2ヶ月間にわたって続く。応答には、影響を受けた後肢を上げて刺激から逃避すること、脚をなめること、および脚を空中に長く保持することが含まれる。これらの応答はどれも、通常、コントロール群では認められない。

20

【0056】

ラットを手術前に麻酔する。手術部位を剃毛し、ベタジンまたはノバカイン（Novacaine）のいずれかで処置する。切開を胸椎XIIIから下に仙骨まで行う。筋肉組織をL4～S2のレベルで脊椎（左側）から離す。L6脊椎を探し出して、横突起を、小さい骨鉗子を用いて注意して除き、L4～L6の脊髄神経を露出させる。L5およびL6の脊髄神経を隔離して、6-0絹糸できつく結紮する。脊髄神経の結紮を行わないことを除いて、同じ手順をコントロールとして右側で行う。

【0057】

完全な止血を確認して、傷を縫合する。少量の抗生物質軟膏を切開領域に塗布して、ラットを、調節された熱温度ランプのもとでの回復用のプラスチックケージに移す。手術後少なくとも7日目の実験当日に、通例、試験群あたり6匹のラットに試験薬物を腹腔内（i.p.）注射または経口胃管投与によって投与する。i.p.注射の場合、化合物を約10～50%のDMSOに配合し、1ml/kg体重の容量で与える。

30

【0058】

触覚異痛は、剛性が段階的に異なる一連の細い毛であるvon Frey毛を使用して薬物投与の前およびその30分後に測定する。ラットを金網目底のプラスチックケージに入れ、約30分間慣れさす。von Frey毛を、わずかに屈曲させるに十分な力で、ラットの後肢の足裏中央領域に網目を通して直角に当て、6秒～8秒保つ。加える力は、0.41～15.1グラムの範囲と計算されている。脚を素早く引っ込めた場合、それは陽性の応答であると見なされる。正常な動物はこの範囲の刺激には応答しないが、手術により結紮された脚は1～2グラム毛に反応して引っ込める。50%の脚引込閾値を、Dixon, W. J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20: 441～462 (1980)の方法を使用して求める。投与後の閾値を投与前の閾値と比較して、触覚感受性の軽減率を15.1グラムの正常な閾値に基づいて計算する。

40

【0059】

結果を%MPEで表す。MPE値は、正常動物の値（100%）に対する痛み閾値の緩和率を反映する。本発明の化合物8、34および40をi.p.、くも膜下および経口投与して行ったこの試験の結果を表4に示す。用量および測定されたMPE値（±SEM）を表に示す。

【0060】

50

【表 4】

%MPE			
IP 用量	化合物 34	化合物 8	化合物 40
10 $\mu\text{g/kg}$	0.4 ± 1.0	1.5 ± 0.9	0.1 ± 1.8
30 $\mu\text{g/kg}$	48 ± 6.1	47 ± 8.6	42 ± 9.2
100 $\mu\text{g/kg}$	66 ± 11	63 ± 9.1	46 ± 7.1
300 $\mu\text{g/kg}$	96 ± 3.7	56 ± 6.5	77 ± 8.0
1000 $\mu\text{g/kg}$		52 ± 8.4	83 ± 7.0
3000 $\mu\text{g/kg}$			90 ± 6.1
くも膜下 用量			
30 μg		0.02 ± 0.6	
100 μg		1.3 ± 0.6	
300 μg		20 ± 5.1	
経口用量			
1000 $\mu\text{g/kg}$			80 ± 6.1

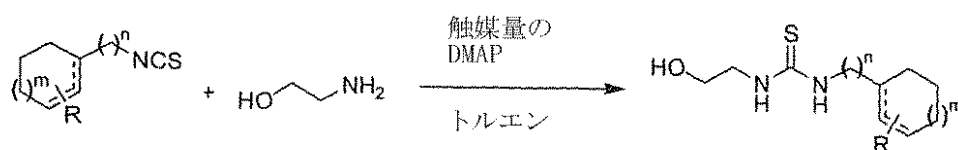
【0061】

表4の結果が示すように、上記本発明化合物は異痛を顕著に緩和し、該試験および^{2A}アドレナリン受容体よりも^{2B}アドレナリン受容体を活性化する化合物の能力に基づいて、本発明の化合物は異痛および慢性痛を緩和する鎮痛剤として有用であると考えられる。

【0062】

ヒドロキシエチルシクロアルカニルメチルまたはシクロアルケニルメチルおよびシクロアルカニルチオウレアを合成する一般手順A:

【化 8】



$n = 0, 1$
 $m = 0, 1, 2$

R=アルキル

【0063】

10

20

30

40

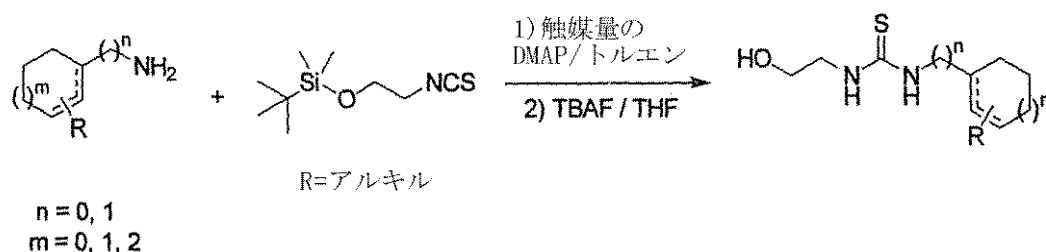
50

イソチオシアネート (L'abbeら、Tetrahedron 1992, 48, 7505-7518に記載の手順によって対応するアジ化物から製造) およびエタノールアミン (2~3当量) を、トルエン中で混合し、次に、触媒量の4 - (N,N - ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) を添加した。得られた反応混合物を室温で14時間攪拌し、次に、濃縮した。クロマトグラフィー (勾配溶媒系、50% EtOAc/ヘキサン~10% MeOH/EtOAc) にかけて、目的とする生成物を得た。

【0064】

ヒドロキシエチルシクロアルカニルメチルまたはシクロアルケニルメチルおよびシクロアルカニルチオウレアを合成する 一般手順B :

【化9】



10

【0065】

ブチルジメチルシリルオキシエチルイソチオシアネート (L'abbeら (上記参照) によって記載された方法によってt - ブチルジメチルシリルオキシエチルプロミドから製造)、および置換シクロアルキルメチルアミンまたはシクロアルケニルメチルアミンまたはシクロアルキルアミン (2~3当量) を、トルエン中で混合し、次に、触媒量のDMAPを添加した。得られた反応混合物を室温で14時間攪拌し、次に、濃縮した。テトラヒドロフラン (THF) 中において、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) で脱保護して、粗生成物を得、クロマトグラフィー (勾配溶媒系、50% EtOAc/ヘキサン~10% MeOH/EtOAc) にかけて、目的とする生成物を得た。

20

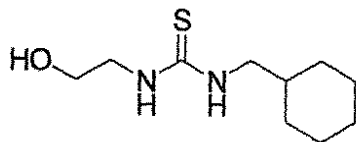
【0066】

プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルを、ジューテロ化溶媒中でVarian 300 MHz分光計によって記録した。化学シフトを、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) (0.00ppm) に対する (デルタ) 値 (ppm) として記録し、多重度は、s、一重線; d、二重線; t、三重線; q、四重線; br、ブロード; m、多重線として記録した。データを以下の形式で記録した: 化学シフト (多重度、カップリング定数J [ヘルツ (Hz) 積分強度])

30

【0067】

【化10】



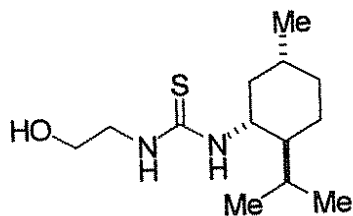
40

1 - シクロヘキシルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物1)

一般手順Aによって、商業的に入手可能なシクロヘキシルメチルイソチオシアネート (3.10g) およびエタノールアミン (4.00mL) から、標記化合物 (3.50g、81%) を得た。分光データ: ^1H NMR (D_6DMSO , 300MHz) 7.48(br s, 1H), 7.29(br s, 1H), 4.73(br s, 1H), 3.50-3.35(m, 4H), 3.20(br s, 2H), 1.70-1.54(m, 6H), 1.45(br s, 1H), 1.25-1.06(m, 4H), 0.95-0.80(m, 2H)

【0068】

【化 1 1】



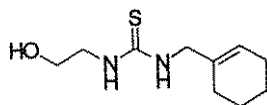
1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (1R,2S,5R - 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロ
ヘキシル) - チオウレア (化合物2)

10

一般手順Bによって、商業的に入手可能な1R,2S,5R - 2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシルアミンおよびtert - ブチルジメチルシリルオキシエチルイソチオシアネート (2.00g) から、標記化合物 (1.33g、89%) を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.26(d, $J=9.08\text{Hz}$, 1H), 7.14(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 4.01(br s, 1H), 3.45(m, 4H), 1.98-1.76(m, 2H), 1.71-1.52(m, 2H), 1.45-1.28(m, 2H), 1.23-0.88(m, 3H), 0.85(d, $J=6.74\text{Hz}$, 6H), 0.73(d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)

【0 0 6 9】

【化 1 2】



20

1 - (シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物3)

商業的に入手可能なシクロヘキサ - 1 - エンカルボニトリル (500mg、4.7mmol) を、エーテル中のLAH (195mg、5.14mmol、1当量) の溶液に0 で添加した。1時間後、反応を水で停止し、セライトで濾過した。濾液を蒸発させて、シクロヘキサ - 1 - エニル - メチルアミン430mg (収率83%) を得た。分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.52-1.63(m, 5H), 1.91-2.00(m, 5H), 3.10(s, 2H), 5.52(br s, 1H)

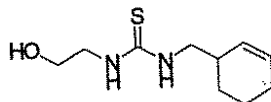
【0 0 7 0】

30

一般手順Bによって、シクロヘキサ - 1 - エニル - メチルアミン (430mg、3.87mmol) およびtert - ブチル (2 - イソチオシアナト - エトキシ) ジメチル - シラン (679mg、1当量) から、標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.48-1.58(m, 4H), 1.88(br s, 2H), 1.95(br s, 2H), 3.46(br s, 4H), 3.92(br s, 2H), 4.74(br s, 1H), 5.5(br s, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.50(br s, 1H)

【0 0 7 1】

【化 1 3】



40

1 - (シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物4)

ジメチルホルムアミド中の、商業的に入手可能な3 - ブロモ - シクロヘキセン (2.0g、12.42mmol) およびCuCN (1.2g、1.1当量) の溶液を、室温で一晩攪拌した。蒸留して、目的とするシクロヘキサ - 2 - エンカルボニトリル1.2g (収率60%) を得た。分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.65-2.11(m, 6H), 3.21-3.27(m, 1H), 5.60-5.66(m, 1H), 5.91-5.97(m, 1H)

【0 0 7 2】

次に、ニトリル (360mg、3.36mmol) を、エーテル中のLAH (1当量) の溶液に0 で添加

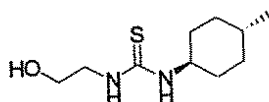
50

した。1時間後、反応を水で停止し、セライトで濾過した。濾液を蒸発させて、2-シクロヘキセン-イル-メチルアミン175mg(収率47%)を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.23-1.33(m, 4H), 1.50-1.57(m, 2H), 1.72-1.80(m, 2H), 1.96-2.00(m, 2H), 2.14(br s, 1H), 5.56-5.59(m, 1H), 5.75-5.78(m, 1H)

一般手順Bによって、2-シクロヘキセン-イル-メチルアミン(175mg、1.60mmol)およびtert-ブチル-(2-イソチオシアナト-エトキシ)ジメチルシラン(553mg、1当量)から、標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.18-1.26(m, 1H), 1.41-1.48(m, 1H), 1.65-1.70(m, 2H), 1.94(br s, 2H), 2.32(br s, 1H), 3.30(br s, 1H), 3.43-3.47(m, 5H), 4.76(br s, 1H), 5.55(dd, 1H, $J=10\text{Hz}$), 5.69-5.73(m, 1H), 7.38(br s, 1H), 7.55(br s, 1H)

【0073】

【化14】

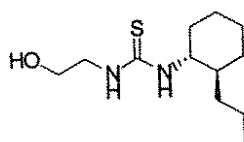


1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-(4-メチル-シクロヘキシル)-チオウレア(化合物40)

一般手順Bによって、商業的に入手可能な4-メチルシクロヘキシルアミン(2.0g、17.7mmol)およびtert-ブチル-(2-イソチオシアナト-エトキシ)ジメチルシラン(3.2g)から、標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 0.845(d, $J=6.84\text{Hz}$, 3H), 0.89-0.97(m, 2H), 1.09-1.11(m, 2H), 1.26-1.30(m, 1H), 1.63-1.65(m, 2H), 1.87-1.89(m, 2H), 3.42-3.46(m, 4H), 3.86(br s, 1H), 4.73(br s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.30(d, $J=8.30\text{Hz}$, 1H)

【0074】

【化15】

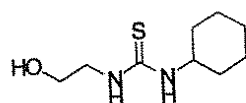


1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-((1R,2R)-2-プロピル-シクロヘキシル)-チオウレア(化合物5)

一般手順Bによって、(-)-トランス-2-プロピルシクロヘキシルアミン(2.0g、14.2mmol)およびtert-ブチル-(2-イソチオシアナト-エトキシ)ジメチルシラン(2.5g)から、標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 0.84(t, $J=6.89\text{Hz}$, 3H), 0.92-1.48(m, 8H), 1.61(br s, 2H), 1.77-1.92(m, 2H), 3.46(br s, 5H), 3.86(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 7.19(br s, 1H), 7.305(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H)

【0075】

【化16】

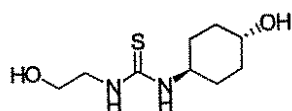


1-シクロヘキシル-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-チオウレア(化合物6)

一般手順Bによって、シクロヘキシルアミン(4.34g、43.76mmol)およびtert-ブチル-(2-イソチオシアナト-エトキシ)ジメチルシラン(8.4g)から、標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.09-1.16(m, 3H), 1.21-1.29(m, 2H), 1.51-1.53(m, 1H), 1.61-1.65(m, 2H), 1.80-1.83(m, 2H), 3.42-3.46(m, 4H), 3.95(br s, 1H), 4.73(br s, 1H), 7.23(br s, 1H), 7.355(d, $J=8.30\text{Hz}$, 1H)

【 0 0 7 6 】

【 化 1 7 】



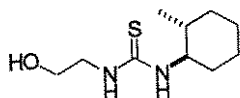
1 - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物7)

一般手順Bによって、 CH_2Cl_2 中において、トリエチルアミン (TEA) および触媒としての DMAP の存在下に、4 - ヒドロキシシクロヘキシルアミン 1.0g (6.60mmol) および tert - ブチル - (2 - イソチオシアナト - エトキシ) ジメチル - シラン (700mg) から、標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR (D_6DMSO , 300MHz) = 1.08-1.25(m, 4H), 1.77-1.88(m, 4H), 3.36-3.47(m, 5H), 3.87(br s, 1H), 4.515(d, J=4.39Hz, 1H), 4.75(br s, 1H), 7.24(br s, 1H), 7.325(d, J=7.91Hz, 1H)

10

【 0 0 7 7 】

【 化 1 8 】



20

1 - (2 - メチル - シクロヘキシル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物41)

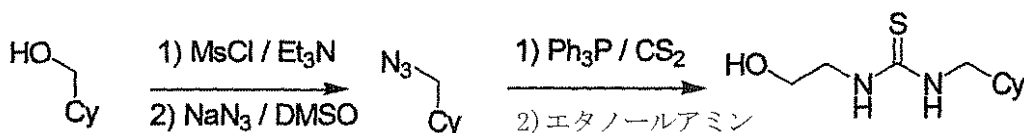
一般手順Bによって、商業的に入手可能な2 - メチルシクロヘキシルアミン (5.0g、44.2mmol) および tert - ブチル - (2 - イソチオシアナト - エトキシ) ジメチル - シラン (7.8g、1当量) から、標記化合物を得た。一般手順Dに記載のようにシス - 2 - メチルシクロヘキサノールからチオウレアを生成することによって、相対立体化学を確認した。分光データ： ^1H NMR (DMSO) = 0.84(d, 30H, J=10Hz), 0.96-1.02(m, 2H), 1.11-1.24(m, 2H), 1.33(br s, 1H), 1.57-1.71(m, 3H), 1.90(br s, 1H), 3.42-3.47(m, 4H), 3.77(br s, 1H), 4.75(br s, 1H), 7.18(br s, 1H), 7.31(d, 1H, J=10Hz)

30

【 0 0 7 8 】

ヒドロキシエチルチオウレアを合成する 一般手順D :

【 化 1 9 】



Cy: 5または6または7員の炭素環

40

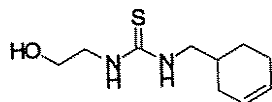
アルコールをジクロロメタンに溶解し、次に、 -78°C に冷却した。トリエチルアミンおよび塩化メシルを添加した。得られた反応混合物を2時間にわたって室温に温め、次に、エーテルで希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、次に、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、粗メシレートを得、その粗メシレートをDMSOに溶解し、基質に依存して室温または 65°C で、14時間にわたってアジ化ナトリウムで処理した。反応混合物を室温に冷却し(必要な場合)、水で希釈した。混合物をエーテルで抽出した後、合わせたエーテル相を水およびブラインで洗浄し、次に、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、粗アジ化物を得た。この粗アジ化物を、二硫化炭素に溶解し、室温で6時間にわたってトリフェニルホスフィンで処理し、次に、3時間還流した。反応混合物を濃縮し、次に、ヘキサンで希釈した。形成された固形物を更なるヘキサンで洗浄し、合わせた有機相を濃縮して、

50

粗イソチオシアネートを得た。一般手順Aによって、このイソチオシアネートおよびエタノールアミンから標記化合物を得た。

【 0 0 7 9 】

【 化 2 0 】



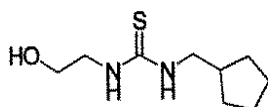
1 - シクロヘキサ - 3 - エニルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物8)

10

メタノール中の商業的に入手可能な3 - シクロヘキセン - 1 - カルボキシアルデヒドの溶液に、メタノール中の水素化硼素ナトリウムを0 で添加し、得られた反応混合物を30分間攪拌し、次に、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、粗アルコールを得た。その粗アルコールをさらに精製せずに、一般手順Dに記載のように標記化合物に変換した。分光データ：¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) = 7.55(br s, 1H), 7.34(br s, 1H), 5.61(br s, 2H), 4.76(br s, 1H), 3.45(br s, 4H), 3.30(br s, 2H), 2.10-1.92(m, 3H), 1.83-1.58(m, 3H), 1.25-1.10(m, 1H)

【 0 0 8 0 】

【 化 2 1 】



20

1 - シクロペンチルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物9)

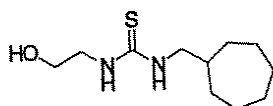
一般手順Dに記載のように、商業的に入手可能なシクロペンタンメタノールから中間体アジドメチルシクロペンタンを得た。分光データ：¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) 3.18(d, J=10.0Hz, 2H), 2.23-2.05(m, 1H), 1.87-1.74(m, 2H), 1.68-1.55(m, 4H), 1.30-1.15(m, 2H)

【 0 0 8 1 】

次に、そのアジ化物をシクロペンチルメチルイソチオシアネートに変換し、一般手順Aによってエタノールアミンと反応させて、標記化合物 (12.68g、63%) を得た。分光データ：¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) 7.46-(br s, 1H), 7.31(br s, 1H), 4.72(br s, 1H), 3.5-3.38(m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 2.03(quintet, J=6.4Hz, 1H), 1.70-1.57(m, 3H), 1.55-1.41(m, 3H), 1.20-1.10(m, 2H)

【 0 0 8 2 】

【 化 2 2 】



30

1 - シクロヘプチルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物10)

商業的に入手可能なシクロヘプタンカルボン酸 (25g) をメタノール (150mL) に溶解し、次に、硫酸 (2mL) を添加した。得られた反応混合物を4時間還流し、次に、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で中和した。その混合物を濃縮し、次に、エーテルで希釈した。そのエーテル溶液を水およびブラインで洗浄し、次に、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、目的とするメチルエステル26g (95%) を得た。このエステル10gをTHF (100mL) に溶解し、次に、-78 に冷却した。LAH (64.00mL、THF中1.0M) を添加し、得られた反応を60分間にわたって室温に温めた。反応を水および水酸化ナトリウムで停止した。形成された固形物をエーテルで洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、定量的収量 (8.00g) の目的とするシクロヘプタンメタノールを得た。一般手順Dによって、

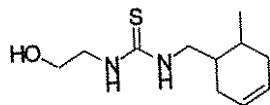
40

50

このシクロヘプタンメタノールから標記化合物（9.52g、中間体シクロヘプタンメタノールに基づいて66%）を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.46(br s, 1H), 7.28(br s, 1H), 4.72(br s, 1H), 3.51-3.36(m, 4H), 3.20 (br s, 2H), 1.72-1.28(m, 11H), 1.18-1.03(m, 2H)

【0083】

【化23】



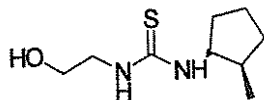
10

1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-(6-メチル-シクロヘキサ-3-エニルメチル)-チオウレアの合成(化合物11)

一般手順Dによって、商業的に入手可能な(6-メチル-シクロヘキサ-3-エニル)-メタノールから標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(DMSO) = 0.94(d, 3H, $J=6.15\text{Hz}$), 1.51-2.12(m, 6H), 3.23-3.25(m, 1H), 3.46-3.50(m, 4H), 3.62 (br s, 1H), 4.77(s, 1H), 5.55-5.63(m, 2H), 7.35-7.38(m, 1H), 7.44-7.48(m, 1H)

【0084】

【化24】



20

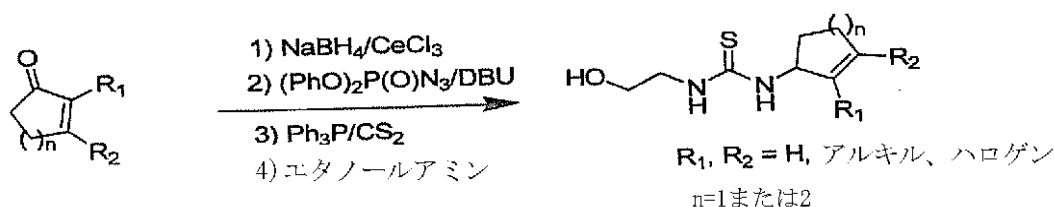
1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-(シス-2-メチル-シクロペンチル)-チオウレア(化合物12)

一般手順Dによって、商業的に入手可能なトランス-2-メチルシクロペンタノールから標記化合物（10.55g、49%）を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.35(s, 1H), 7.32(s, 1H), 4.75(br s, 1H), 4.49(br s, 1H), 3.45(br s, 4H), 2.18-1.98(m, 1H), 1.91-1.56(m, 3H), 1.49-1.34(m, 2H), 1.27-1.17(m, 1H), 0.79(d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)

【0085】

シクロアルキルヒドロキシエチルチオウレアを合成する一般手順C：

【化25】



30

メタノール中の各エノンおよび三塩化セリウム七水化物（1当量）の混合物に、水素化硼素ナトリウム（1当量）を0 で添加した。得られた反応混合物を0 で30分間撹拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、次に、乾燥し（ MgSO_4 ）、濃縮して、粗アリルアルコールを得、その粗アリルアルコールをトルエンに溶解し、室温で3時間にわたってアジ化ジフェニルホスホリル（1.1当量）および1,8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（DBU 1.1当量）で処理した。濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、アリルアジ化物を得、そのアリルアジ化物を二硫化炭素に溶解し、トリフェニルホスフィン（1.1当量）で処理した。反応混合物を4時間還流し、次に、濃縮し、ペンタンで希釈した。形成された固形物をペンタンで洗浄した。合わせたペンタン相を濃縮して、粗イソチオシアネートを得、その粗イソチオシアネートを直ぐにアセトニトリルに溶解し、室温で14時間にわたってエタノールアミン（6mL）および触媒量のジメチルアミノピリジンで処理した。濃縮し、次に、クロマト

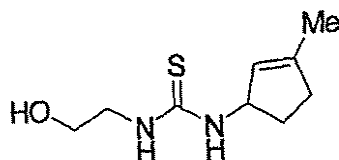
40

50

グラフィー (50% EtOAc/ヘキサン ~ 10% MeOH/EtOAc) にかけて、最終生成物を得た。

【 0 0 8 6 】

【 化 2 6 】



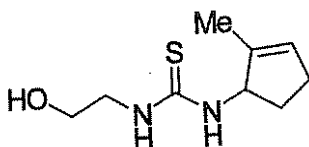
1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロペンタ - 2 - エニル) - チオウ
レア (化合物13)

10

一般手順Cによって、商業的に入手可能な3 - メチル - 2,3 - シクロペンテン - 1 - オン (5.00g) から標記化合物 (5.02g、40%) を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 7.45(d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 7.22(br s, 1H), 5.32(s, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.73(br s, 1H), 3.44(br s, 4H), 2.35-2.04(m, 3H), 1.71(s, 1H), 1.63-1.46(m, 1H)

【 0 0 8 7 】

【 化 2 7 】



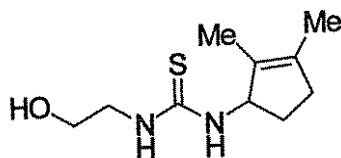
20

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロペンタ - 2 - エニル) - チオウ
レア (化合物14)

一般手順Cによって、商業的に入手可能な2 - メチル - 2,3 - シクロペンテン - 1 - オン (5.00g) から標記化合物 (6.21g、60%) を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.50(d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 7.28(br s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.16(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 3.46 (br s, 4H), 2.36-2.07(m, 3H), 1.63(s, 3H), 1.54-1.33(m, 1H)

【 0 0 8 8 】

【 化 2 8 】



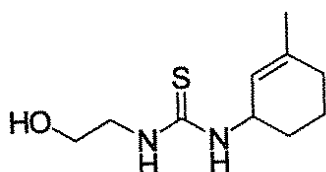
30

1 - (2,3 - ジメチル - シクロペンタ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チ
オウレア (化合物15)

一般手順Cによって、商業的に入手可能な2,3 - ジメチル - 2,3 - シクロペンテン - 1 - オン (5.00g) から標記化合物 (2.67g、27%) を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.43(d, $J=6.74\text{Hz}$, 1H), 7.25(br s, 1H), 5.17(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 3.46(br s, 4H), 2.36-1.99(m, 3H), 1.62(s, 3H), 1.154(s, 3H), 1.47-1.22(m, 3H)

【 0 0 8 9 】

【 化 2 9 】



40

50

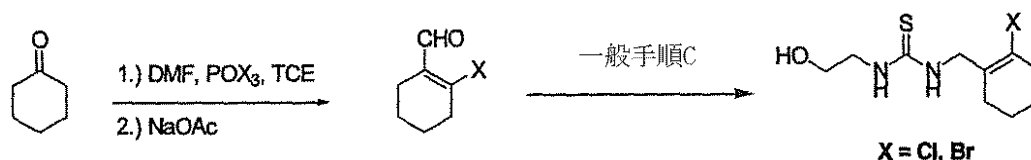
1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオウレア (化合物16)

一般手順Cによって、商業的に入手可能な3 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノンから標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 1.38-1.74(m, 6H), 1.84-1.90(m, 2H), 1.98(s, 1H), 3.45-3.47(m, 4H), 4.75(s, 2H), 5.32(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.43(d, 1H, $J=7.91\text{Hz}$)

【0090】

1 - (2 - ハロ - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレアを合成する一般手順E:

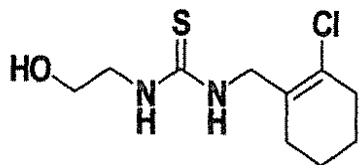
【化30】



トリクロロエチレン16mL中のジメチルホルムアミド(6.3mL、1.4当量)の溶液に、オキシハロゲン化リン(4.9mL、1当量)を0 で滴下した。反応混合物を室温にゆっくり温め、次に、トリクロロエチレン16mLに溶解した商業的に入手可能なシクロヘキサノン(6mL、5 20 8mmol)を滴下した。混合物を3時間にわたって60 に温めた。次に、0 に冷却し、水56mLに溶解したNaOAc(40g、8.4当量)をゆっくり添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を H_2O (100mL、3x)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。次に、混合物を回転蒸発器で濃縮し、NaOAc(400mg、無水)で再び処理した。NaOAcを濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗アルデヒドを得、その粗アルデヒドを一般手順Cに記載のように最終チオウレアに変換した。

【0091】

【化31】



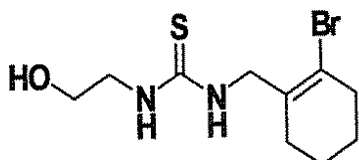
1 - (2 - クロロ - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物17)

一般手順Eによって、商業的に入手可能なシクロヘキサノンを、(2 - クロロシクロヘキサ - 1 - エニル)カルボキシアリデヒドに変換した。一般手順Cに記載の方法によって、前記カルボキシアリデヒドの水素化硼素ナトリウム/塩化セリウム還元によって、中間体(2 - クロロシクロヘキサ - 1 - エニル)メタノールを収率46%で得、下記のように特性決定 40 した： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.61-1.75(m, 4H), 2.15(br s, 1H), 2.22-2.27(m, 2H), 2.33-2.37(m, 2H), 4.24(br s, 2H)

一般手順Cによって、(2 - クロロシクロヘキサ - 1 - エニル)メタノールから標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.52-1.69(m, 4H), 2.07-2.11(m, 2H), 2.28-2.35(m, 2H), 3.48(br s, 4H), 4.22(br s, 2H), 4.76(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.54(s, 1H)

【0092】

【化32】



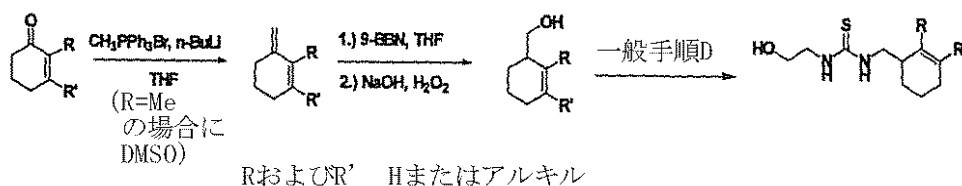
1-(2-ブロモ-シクロヘキサ-1-エニルメチル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-チオウレア (化合物18)

シクロヘキサノン (6.0mL、58mmol) およびオキシ臭化リン (5.9mL、1当量) を一般手順Eに記載のように処理して、中間体 (2-ブロモシクロヘキサ-1-エニル) カルボキシアルデヒド 1.57g を得た。一般手順Cによって、このアルデヒドを標記化合物に変換した。分光データ: $^1\text{H NMR}$ (D_6DMSO , 300MHz) = 1.57-1.67(m, 4H), 2.09-2.11(m, 2H), 2.45-2.51(m, 2H), 3.46-3.48(m, 4H), 4.19(br s, 2H), 4.77(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.57(s, 1H)

【0093】

1-(2-ヒドロキシエチル)-(置換-シクロヘキサ-2-エニルメチル)-チオウレアを合成する一般手順F:

【化33】



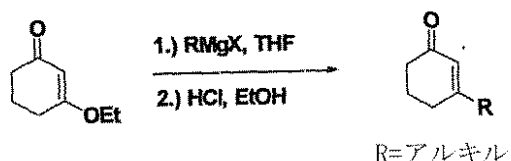
【0094】

THF 25mL 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (1.2当量) の溶液に、n-BuLi (1.2当量) を -78 でゆっくり添加した。得られた混合物を30分間攪拌し、次に、1時間にわたって室温に温めた。反応を -78 に冷却し、THF 10mL に溶解した各置換シクロヘキサ-2-エノン (1当量、商業的に入手可能なものもある) をゆっくり添加した。30分後、反応を室温にゆっくり温めた。飽和 NH_4Cl で反応を停止し、 Et_2O (20mL, 3x) で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O (20mL, 3x)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって、得られた残渣を精製して、目的とするジエンを得た。そのジエンを THF に溶解し、9-ボラビシクロ (3.3.1) ノナン (9-BBN, 1当量) を 0 でゆっくり添加した。5時間後、1M NaOH をゆっくり添加して、反応混合物を塩基性にした。30% の H_2O_2 (500 μL) をゆっくり添加し、得られた混合物を Et_2O (10mL, 3x) で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O (5mL, 3x)、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。 CH_2Cl_2 を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、目的とする (置換シクロヘキサ-2-エニル) メタノールを得、次に、一般手順Dに記載のように、目的とするヒドロキシエチルチオウレアに変換した。いくつかの商業的に入手可能な出発エノンを下記の方法で製造した。

【0095】

C-3置換シクロヘキサ-2-エノンの一般合成:

【化34】



【0096】

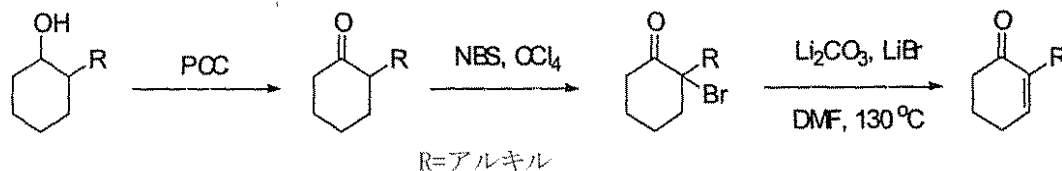
3-エチル-シクロヘキサ-2-エノン

THF50mL中の商業的に入手可能な3 - エトキシ - 2 - シクロヘキサノン (2.0g、14.3mmol) の溶液に、0 で、塩化エチルマグネシウム (8.6mL、1.2当量) を滴下した。30分後、1 M HClを添加し、1時間撹拌した。混合物をエーテルで抽出し、合わせた有機相をH₂O (25mL、3x)、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。次に、混合物を濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって、得られた残渣を精製して、定量的収量の標記エノンを得た。分光データ: ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 1.11 (t, 3H, J=7.20Hz), 1.95-2.04(m, 2H), 2.21-2.38(m, 6H), 5.87(s, 1H)

【 0 0 9 7 】

C - 2置換シクロヘキサ - 2 - エノンの一般合成:

【 化 3 5 】



【 0 0 9 8 】

2 - エチル - シクロヘキサノン

CH₂Cl₂ 300mL中の商業的に入手可能な2 - エチルシクロヘキサノール (10g、78mmol) の溶液に、セライト (25g) およびピリジニウムクロクロメート (PCC、25g、1.5当量、0.12mol) を連続的に添加した。得られた反応混合物を室温で1時間撹拌し、次に、濾過し、回転蒸発器で濃縮した。EtOAc/ヘキサン (1:2) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、標記ケトン7.57g (77%) を得た。分光データ: ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 0.89(t, 3H, J=7.47Hz), 1.18-1.45(m, 2H), 1.63-1.89(m, 4H), 1.99-2.42(m, 5H)

【 0 0 9 9 】

2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エノン

商業的に入手可能な2 - メチルシクロヘキサノン (10g、89mmol) およびN - プロモスクシンイミド (NBS 15.87g、1当量) を、CCl₄ 200mL中で一晩還流した。得られた反応混合物をセライトで濾過し、回転蒸発器で濃縮した。残渣をDMF (100mL) に溶解した。Li₂CO₃ (10g、135mmol) およびLiBr (12.13g、140mmol) を添加した。次に、得られた混合物を3時間にわたって130 に加熱した。室温に冷却した後、反応をEt₂O (100mL、3x) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (50mL、3x)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。混合物を回転蒸発器で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:3) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって、得られた残渣を精製して、標記化合物3.77g (74%) を得た。分光データ: ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 1.76-1.79(m, 3H), 1.95-2.03(m, 2H), 2.30-2.36(m, 2H), 2.40-2.45(m, 2H), 6.73-6.77(m, 1H)

【 0 1 0 0 】

2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エノン

2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エノンの製造に使用した手順によって、2 - エチルシクロヘキサノン (7.57g、60mmol) から標記化合物6.6g (収率89%) を得た。分光データ: ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 1.01(t, 3H, J=7.48Hz), 1.94-2.02(m, 2H), 2.17-2.25(m, 2H), 2.32-2.45(m, 4H), 6.70-6.72(m, 1H)

【 0 1 0 1 】

2,3 - ジメチル - シクロヘキサ - 2 - エノンの合成

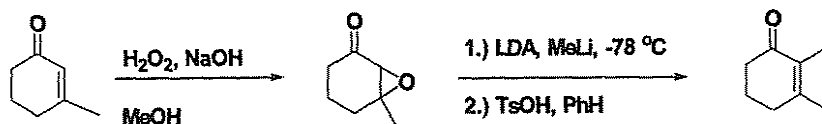
10

20

30

40

【化 3 6】



MeOH中の商業的に入手可能な3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エノン (10g、90.78mmol) の溶液を、0 に冷却した。H₂O₂ (27.8mL、3当量)、次にNaOH (635 μL、0.035当量) を滴下した。得られた混合物を2.5時間攪拌し、次に、冷たい飽和NaClで反応を停止した。C H₂Cl₂で抽出し、次に、濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1 : 3) を使用するカラムクロマトグラ

10

【 0 1 0 2】

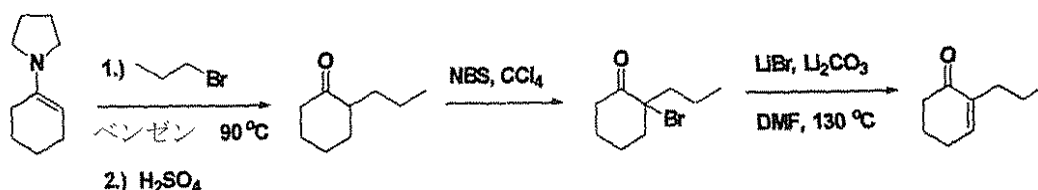
THF71mL中のこのケトエポキシド (8.91g、70mmol) の溶液を、THF85mL中のリチウムジイソプロピルアミン (LDA 56.5mL、1.2当量) の溶液に - 78 で添加した。反応混合物を30分間攪拌し、MeLi (121mL、2.4当量) をゆっくり添加した。温度を - 23 にし、反応を2時間攪拌した。飽和NH₄Clで反応を停止し、得られた溶液をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーにかけて、アルコール中間体を得、そのアルコール中間体をベンゼンに溶解し、

20

【 0 1 0 3】

2 - プロピルシクロヘキサ - 2 - エノンの合成

【化 3 7】



30

ベンゼン中の、商業的に入手可能な1 - シクロヘキサ - 1 - エニルピロリジン1 (5g、99.2mmol) および臭化プロピル (36mL、4当量) の溶液を、90 で一晩還流した。さらに4当量の臭化プロピル (36mL) を添加し、一晩還流した。反応混合物を室温に冷却した。水30mLを添加し、得られた溶液を1時間還流した。室温に冷却した後、1M H₂SO₄ 30mLを添加し、溶液を10分間攪拌した。混合物をエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物をNaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。EtOAc/ヘキサン (1 : 3) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - プロピルシクロヘキサノン2.12g (15.3%) を得た。分光データ : ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 0.90(t, 3H, J=7.035Hz), 1.14-1.45(m, 5H), 1.63-1.88(m, 4H), 1.99-2.14(m, 2H), 2.23-2.43(m, 2H)

40

【 0 1 0 4】

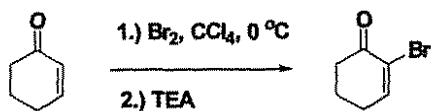
2 - 置換シクロヘキサ - 2 - エノンの合成に関して先に記載した一般手順によって、2 - プロピルシクロヘキサノンを標記化合物 (1.16g、収率55%) に変換した。分光データ : ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) = 0.89(t, 3H, J=7.325Hz), 1.35-1.45(m, 3H), 1.93-2.02(m, 2H), 2.13-2.18(m, 2H), 2.32-2.38(m, 3H), 6.70(t, 1H, J=4.25Hz)

【 0 1 0 5】

2 - ブロモシクロヘキサ - 2 - エノンの合成

50

【化 3 8】

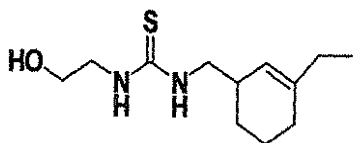


0 に冷却した CCl_4 中の商業的に入手可能なシクロヘキサ - 2 - エノン (5g、52mmol) の溶液に、 CCl_4 中の Br_2 の溶液 (2.7mL、101当量) をゆっくり添加した。反応を20分間撹拌し、次に、 CCl_4 (5mL) 中のトリエチルアミン (TEA 13mL、1.8当量) の溶液をゆっくり添加した。2時間撹拌した。得られた混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。 CH_2Cl_2 /ヘキサン (1:4) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフ

10

【 0 1 0 6】

【化 3 9】



20

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア (化合物19)

一般手順Fによって、3 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体3 - メチレン - 1 - エチル - シクロヘキセン、(3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール、3 - アジドメチル - 1 - エチル - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - エチル - 3 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した:

【 0 1 0 7】

3 - メチレン - 1 - エチル - シクロヘキセン: 分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.04 (t, 3H, $J=7.47\text{Hz}$), 1.64-1.74(m, 2H), 1.99-2.10(m, 4H), 2.26-2.31(m, 2H), 4.665(d, 2H, $J=8.79\text{Hz}$), 5.93(s, 1H)

30

(3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール: 分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) = 0.99(t, 3H, $J=7.565\text{Hz}$), 1.50-1.60(m, 2H), 1.71-1.77(m, 2H), 1.92-1.99(m, 5H), 2.28(br s, 1H), 3.505(d, 2H, $J=6.35\text{Hz}$), 5.28(br s, 1H)

3 - アジドメチル - 1 - エチル - シクロヘキセン: 分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 0.99(t, 3H, $J=7.475\text{Hz}$), 1.50-1.59(m, 2H), 1.70-1.79(m, 2H), 1.91-2.00(m, 4H), 2.35(br s, 1H), 3.175(d, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 5.26(br s, 1H)

【 0 1 0 8】

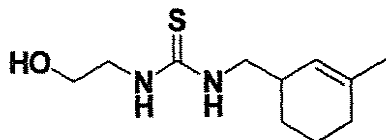
1 - エチル - 3 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセン: 分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.00(t, 3H, $J=7.325\text{Hz}$), 1.71-1.84(m, 3H), 1.93-2.02(m, 5H), 2.48(br s, 1H), 3.385(d, 2H, $J=6.45\text{Hz}$), 5.22(br s, 1H)

40

1 - (3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア: 分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 0.093(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.17(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.38-1.47(m, 1H), 1.61-1.71(m, 2H), 1.86-1.93(m, 4H), 2.29(br s, 1H), 3.33(br s, 2H), 3.43-3.47(m, 4H), 4.75(br s, 1H), 5.25(br s, 1H), 7.37(br s, 1H), 7.54(br s, 1H)

【 0 1 0 9】

【化 4 0】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア (化合物20)

一般手順Fによって、商業的に入手可能な3 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノンから標記化合物を得た。中間体3 - メチレン - 1 - メチル - シクロヘキセン、(3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール、メタンスルホン酸3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル、3 - アジドメチル - 1 - メチル - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - メチル - 3 - イソチオシアナトメチルシクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した：

【 0 1 1 0】

1 - メチル - 3 - メチレン - シクロヘキセン：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.66 - 1.75(m, 5H), 2.00-2.04(m, 2H), 2.25-2.30(m, 2H), 4.64(d, 2H), 5.93(s, 1H)

(3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) = 1.26-1.90(m, 10H), 2.26(br s, 1H), 3.50(d, 2H, J=6.0Hz), 5.30(br s, 1H)

メタンスルホン酸3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.28-1.92(m, 9H), 2.51(br s, 1H), 3.01(s, 3H), 4.045(d, 2H, J=9.0Hz), 5.25(br s, 1H)

【 0 1 1 1】

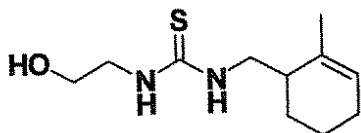
3 - アジドメチル - 1 - エチル - シクロヘキセン：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.27-1.83(m, 7H), 1.97(br s, 2H), 2.39(br s, 1H), 3.22-3.24(m, 2H), 5.32(br s, 1H)

1 - エチル - 3 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセン：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.25-1.36(m, 2H), 1.49-1.85(m, 5H), 1.90-1.96(m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 3.38(d, 2H, J=6.44Hz), 5.23(br s, 1H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア：分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.12-1.18(m, 1H), 1.40-1.46(m, 1H), 1.62-1.71(m, 5H), 1.81-1.90(m, 2H), 2.28(br s, 1H), 3.26-3.32(m, 2H), 3.42-3.47(m, 4H), 4.76(br s, 1H), 5.26(br s, 1H), 7.37(br s, 1H), 7.53(br s, 1H)

【 0 1 1 2】

【化 4 1】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア (化合物21)

一般手順Fによって、2 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体(2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール、メタンスルホン酸2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル、2 - アジドメチル - 1 - メチル - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - メチル - 2 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した：

【 0 1 1 3】

(2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) = 1.39-1.98(m, 10H), 2.16(br s, 1H), 3.64-3.73(m, 2H), 5.57(br s, 1H)

メタンスルホン酸2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル：分光データ： ^1H

NMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.55-1.75(m, 7H), 1.97-2.02(m, 2H), 2.39(br s, 1H), 3.02(s, 3H), 4.11-4.31(m, 2H), 5.58(br s, 1H)

2 - アジドメチル - 1 - メチル - シクロヘキセン : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.49-1.72(m, 7H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.20(br s, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 5.53-5.55(m, 1H)

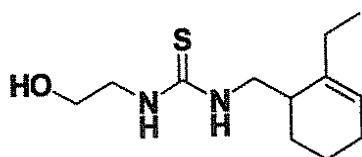
【 0 1 1 4 】

1 - メチル - 2 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセン : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.50-1.80(m, 7H), 1.96-2.02(m, 2H), 2.33(br s, 1H), 3.54-3.58(m, 2H), 5.56-5.61(m, 1H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア : 分光データ : ¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) = 1.41-1.62(m, 4H), 1.67(s, 3H), 1.92(br s, 2H), 2.19(br s, 1H), 3.20(br s, 1H), 3.47(br s, 4H), 3.70(br s, 1H), 4.79(s, 1H), 5.44(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.48(s, 1H)

【 0 1 1 5 】

【 化 4 2 】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア (化合物22)

一般手順Fによって、2 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体1 - メチル - 3 - メチレン - シクロヘキセン、(2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール、メタンスルホン酸2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル、2 - アジドメチル - 1 - エチル - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - エチル - 2 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した :

【 0 1 1 6 】

1 - エチル - 3 - メチレン - シクロヘキセン : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.06(t, 3H, J=7.33Hz), 1.62-1.72(m, 2H), 2.12-2.25(m, 4H), 2.32-2.37(m, 2H), 4.74(s, 1H), 4.91(s, 1H), 5.67(br s, 1H)

(2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - メタノール : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.01(t, 3H, J=7.33Hz), 1.50-1.70(m, 5H), 1.97-2.06(m, 4H), 2.25(br s, 1H), 3.62-3.67(m, 2H), 5.56(br s, 1H)

メタンスルホン酸2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチルエステル : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.02(t, 3H, J=7.33Hz), 1.56-1.81(m, 4H), 1.99-2.06(m, 4H), 2.49(br s, 1H), 3.02(s, 3H), 4.09-4.15(m, 1H), 4.25-4.30(m, 1H), 5.58(br s, 1H)

【 0 1 1 7 】

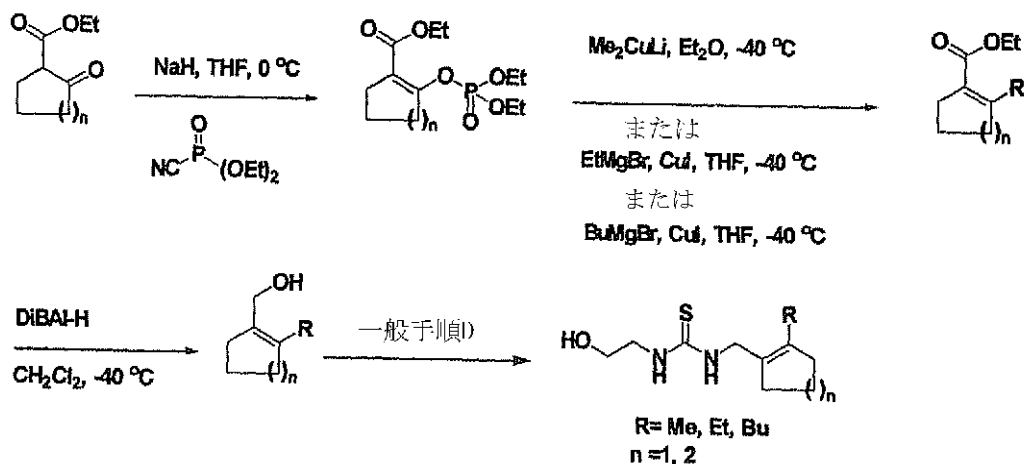
2 - アジドメチル - 1 - エチル - シクロヘキセン : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.01(t, 3H, J=7.33Hz), 1.52-1.74(m, 4H), 1.97-2.03(m, 4H), 2.28(br s, 1H), 3.19-3.26(m, 1H), 3.41-3.46(m, 1H), 5.53-5.54(m, 1H)

1 - エチル - 2 - イソチオシアナトメチル - シクロヘキセン : 分光データ : ¹HNMR(CDCI₃, 300MHz) = 1.01(t, 3H, J=7.475Hz), 1.51-1.65(m, 2H), 1.70-1.77(m, 2H), 1.92-2.05(m, 4H), 2.39-2.43(m, 1H), 3.51-3.56(m, 2H), 5.57-5.60(m, 1H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニルメチル) - チオウレア : 分光データ : ¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) = 0.98(t, 3H, J=7.33Hz), 1.43-1.61(m, 4H), 1.94-2.06(m, 4H), 2.30(s, 1H), 3.09-3.19(m, 1H), 3.47(br s, 4H), 3.72(br s, 1H), 4.78(s, 1H), 5.44(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.51(s, 1H)

【 0 1 1 8 】

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - アルキル - シクロアルカ - 1 - エニルメチル) -
チオウレアを合成する一般手順G:
【化43】



10

【0119】

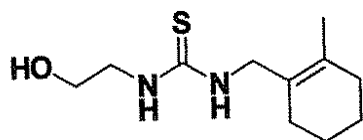
THF30mL中のNaH (2当量) の溶液を0 に冷却した。THF10mLに溶解した商業的に入手可能なエチル2 - シクロヘキサノンカルボキシレートをやっくり添加し、得られた混合物を45分間撹拌した。ジエチルシアノホスホネート (1.01当量) を添加し、1時間後、反応を水で停止した。混合物をEtOAc (3x 100mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をH₂O (25mL、3x) およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。混合物を回転蒸発器で濃縮して、前記反応式に示した実質的に純粋なホスホノエステル誘導体を得た。別の反応容器中で、MeLi (2~3当量) を、エーテル (60mL) 中のCuI (1当量) の懸濁液に0 で滴下した。得られた溶液を直ぐに - 40 に冷却し、エーテル20mL中の先に生成したホスホノエステル (1当量) を添加した。反応を - 40 で2時間撹拌し、次に、室温にゆっくり温めた。10%NH₄OHを含有する飽和NH₄Clを添加して反応を停止した。濾過し、次に、濾液を濃縮して、残渣を得、カラムクロマトグラフィーによって精製して、目的とする不飽和エステルを得た。ジ - イソ - ブチルアルミニウムハイドライド (DIBALH - H 2当量) を、 - 40 に冷却したCH₂Cl₂中の不飽和エステルの溶液に添加した。得られた反応混合物を2.5時間撹拌し、次に、室温にゆっくり温めた。反応を水で停止し、セライトで濾過し、濾液を濃縮した。EtOAc/ヘキサン (1:3) を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、目的とするアルコールを得、一般手順Dによって、そのアルコールを最終チオウレアに変換した。

20

30

【0120】

【化44】



40

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) -
チオウレア (化合物23)

一般手順Gによって、商業的に入手可能なエチル2 - オキソシクロヘキサノンカルボキシレートから標記化合物を得た。中間体2 - (ジエトキシ - ホスホリルオキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル、2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル、(2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - メタノール、メタンスルホン酸2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチルエステル、1 - アジドメチル - 2 - メチル - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - イソチオシアナトメチル - 2 - メチル - シクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した:

50

【 0 1 2 1 】

2 - (ジエトキシ - ホスホリルオキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.26-1.38(m, 9H), 1.59-1.76(m, 4H), 2.33-2.39(m, 2H), 2.43-2.49(m, 2H), 4.13-4.23(m, 6H)

2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.29(t, 3H, $J=7.18\text{Hz}$), 1.58-1.62(m, 4H), 1.98(s, 3H), 2.11(br s, 2H), 2.26(br s, 2H), 4.11-4.22(m, 2H)

(2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - メタノール : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.57-1.69(m, 8H), 1.96(br s, 2H), 2.10(br s, 2H), 4.10(s, 2H)

【 0 1 2 2 】

メタンスルホン酸2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチルエステル : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.55-1.64(m, 4H), 1.73(s, 3H), 2.00(br s, 2H), 2.12(br s, 2H), 4.09(s, 2H)

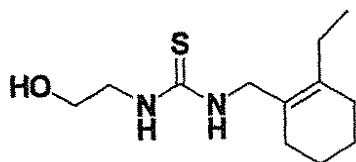
1 - アジドメチル - 2 - メチル - シクロヘキセン : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.57-1.65(m, 4H), 1.71(s, 3H), 2.02-2.04(m, 4H), 3.77(s, 2H)

1 - イソチオシアナトメチル - 2 - メチル - シクロヘキセン : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 1.55-1.68(m, 7H), 1.98-2.07(m, 4H), 4.08(s, 2H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - チオウレア : 分光データ : ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 1.51(br s, 4H), 1.64(s, 3H), 1.91-1.98(m, 4H), 3.45-3.47(m, 4H), 3.98(br s, 2H), 4.76(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.36(s, 1H)

【 0 1 2 3 】

【 化 4 5 】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - チオウレア (化合物24)

一般手順Gによって、商業的に入手可能なエチル2 - オキソシクロヘキサノカルボキシレートから標記化合物を得た。中間体2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルおよび(2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - メタノールを単離し、下記のように特性決定した :

【 0 1 2 4 】

2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 0.97-1.07(m, 2H), 1.22-1.32(m, 3H), 1.58-1.68(m, 4H), 2.12-2.36(m, 7H), 4.09-4.21(m, 2H)

(2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - メタノール : 分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) = 0.97(t, 3H, $J=7.47\text{Hz}$), 1.58-1.68(m, 5H), 2.00-2.11(m, 5H), 4.09-(m, 2H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - エチル - シクロヘキサ - 1 - エニルメチル) - チオウレア : 分光データ : ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 0.93(t, 3H, $J=7.61\text{Hz}$), 1.51-1.53(m, 4H), 1.95-2.06(m, 6H), 3.46(br s, 4H), 3.99(br s, 2H), 4.74(s, 1H), 7.34(br s, 2H)

【 0 1 2 5 】

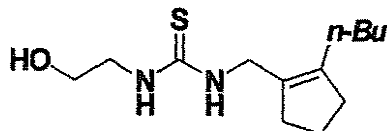
10

20

30

40

【化 4 6】



1 - (2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物25)

一般手順Gによって、商業的に入手可能なメチル2 - オキソシクロペンタンカルボキシレートから標記化合物を得た。中間体2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチル

10

【0 1 2 6】

2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル：対応するホスホノエステル10gから、標記化合物2.59 (40%) を得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 3.71(s, 3H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.49(t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.88-1.73(m, 2H), 1.49-1.25(m, 4H), 0.92(t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H)

1 - アジドメチル - 2 - ブチル - シクロペンテン：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 3.83(s, 2H), 2.46-2.36(m, 4H), 2.12(t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.43-1.24(m, 4H), 0.91(t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H)

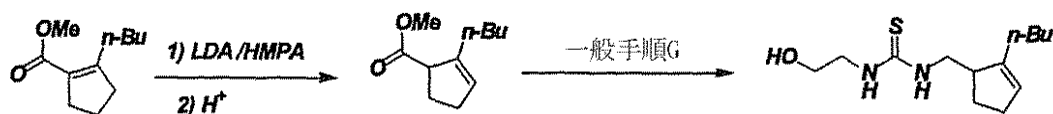
20

【0 1 2 7】

1 - (2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア：単離した中間体(2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エニル) - メタノールに基づき35%の収率で標記化合物0.43gを得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 7.39(br s, 1H), 7.33(br s, 1H), 4.78(br s, 1H), 4.06(br s, 2H), 3.46(br s, 4H), 2.29(br s, 4H), 2.09(t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.72(quintet, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.38-1.17(m, 4H), 0.87(t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H)

【0 1 2 8】

【化 4 7】



30

1 - (2 - ブチル - シクロペンタ - 2 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物26)

THF (20mL) 中のジイソプロピルアミン (1.8当量) およびヘキサメチルホスホラミド (HMPA 5mL) に、0 で、 $n\text{-BuLi}$ (1.5当量) を添加した。10分後、反応混合物を - 78 に冷却し、2 - ブチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル (一般手順Gに記載のように製造) を添加した。得られた反応混合物を - 78 で60分間攪拌し、希HCl (2N

40

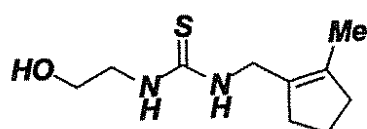
【0 1 2 9】

1 - (2 - ブチル - シクロペンタ - 2 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア：単離した中間体(2 - ブチル - シクロペンタ - 2 - エニル) - メタノールに基づき60%の収率で標記化合物0.74gを得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 7.42(br s, 1H), 7.33(br s, 1H), 5.38(br s, 1H), 3.50-3.35(m, 4H), 3.10(br s, 1H), 2.72(br s, 1H), 2.31-1.85(m, 4H), 1.80-1.50(m, 1H), 1.48-1.20(m, 3H), 0.88 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 3H)

50

【 0 1 3 0 】

【 化 4 8 】



1 - (2 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物27)

一般手順Gによって、メチル2 - オキソシクロペンタンカルボキシレートから標記化合物を得た。中間体 (2 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニル) - メタノールを単離し、下記のように特性決定した：

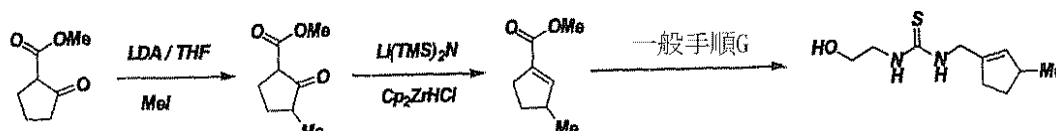
【 0 1 3 1 】

(2 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニル) - メタノール：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) 4.19(s, 2H), 2.45(t, $J=6.45\text{Hz}$, 2H), 2.33(t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.81(quintet, $J=7.62\text{Hz}$, 2H), 1.69(s, 3H)

1 - (2 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 6.47(br s, 1H), 4.03(br s, 2H), 3.85-3.78(m, 4H), 3.68(br s, 1H), 2.42-2.29(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.91-1.72(m, 4H)

【 0 1 3 2 】

【 化 4 9 】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) - チオウレア (化合物28)

中間体3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステルを下記のように製造した：n - BuLi (40.00mL、ヘキサン中2.5M、100.00mmol) を、THF中のジイソプロピルアミン (15.00mL) に0 で添加した。10分後、商業的に入手可能なメチル2 - オキソシクロペンタンカルボキシレートを添加した。反応混合物を0 でさらに10分間攪拌し、次に、沃化メチルを添加した。得られた反応混合物を20分間にわたって室温に温め、次に、2N HCl (50mL) で反応を停止した。混合物をエーテルで抽出し、合わせたエーテル相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。メチル化エステル5.43gをエチレングリコールジメチルエーテル (DME) に溶解し、- 78 に冷却し、次に、Li (TMS)₂N (42.00mL、THF中1.0M、42.00mmol) を添加した。60分後、反応混合物を、DME中のCp₂ZrHClに0 で添加した。さらに60分間攪拌し、次に、反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィー (5% EtOAc/ヘキサン) にかけて、3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル1.40g (29%) を得た。このエステルを、一般手順Gによって最終チオウレアに変換した。中間体3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステルおよび1 - アジドメチル - 3 - メチル - シクロペンテンを単離し、下記のように特性決定した：

【 0 1 3 3 】

3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 6.66(br s, 1H), 3.74(s, 3H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.68-2.45(m, 2H), 2.25-2.11(m, 1H), 1.54-1.42(m, 1H), 1.09(d, $J=7.03\text{Hz}$, 3H)

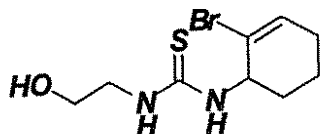
1 - アジドメチル - 3 - メチル - シクロペンテン：分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 5.60(br s, 1H), 3.81(s, 2H), 2.87-2.73(m, 1H), 2.43-2.28(m, 2H), 2.24-2.11(m, 1H), 1.51-1.39(m, 1H), 1.03(d, $J=7.03\text{Hz}$, 3H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エニルメチル) -

チオウレア：標記化合物1.12g (52%)を得た。収率は、中間体3 - メチル - シクロペンタ - 1 - エンカルボン酸メチルエステルに基づいた。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 7.57(br s, 1H), 7.43(br s, 1H), 5.40(br s, 1H), 4.79(br s, 1H), 4.06(br s, 2H), 3.49-3.37(m, 4H), 2.71-2.69(m, 1H), 2.35-2.02(m, 4H), 0.97(d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)

【0134】

【化50】



10

1 - (2 - ブロモ - シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物29)

一般手順Cによって、2 - ブロモシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体2 - ブロモ - シクロヘキサ - 2 - エノール、6 - アジド - 1 - ブロモ - シクロヘキセンおよびイソチオシアネート1 - ブロモ - 6 - イソチオシアナト - シクロヘキセンを単離し、下記のように特性決定した：

【0135】

2 - ブロモ - シクロヘキサ - 2 - エノール：粗アリルアルコールを、 EtOAc /ヘキサン (1 : 3) を溶離剤として使用するクロマトグラフィーにかけて、純粋な2 - ブロモシクロヘキサ - 2 - エノール6.34g (93%)を得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 1.57-1.81(m, 2H), 1.90-2.21(m, 4H), 2.40(br s, 1H), 4.19-4.23(m, 1H), 6.20(t, 1H, $J=4.11\text{Hz}$)

20

6 - アジド - 1 - ブロモ - シクロヘキセン：粗アジ化物をクロマトグラフィーにかけて、純粋な6 - アジド - 1 - ブロモシクロヘキセン5.36g (収率74%)を得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 1.66-1.73(m, 2H), 1.94-2.21(m, 4H), 3.99-4.02(m, 1H), 6.33(t, 1H, $J=4.1\text{Hz}$)

【0136】

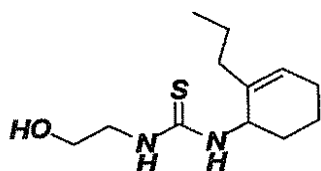
1 - ブロモ - 6 - イソチオシアナト - シクロヘキセン：5.10g (収率88%)。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 1.69-1.78(m, 2H), 1.90-2.20(m, 4H), 4.33-4.37(m, 1H), 6.27-6.30(m, 1H)

1 - (2 - ブロモ - シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア：分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 1.47-1.63(m, 2H), 1.78-1.81(m, 2H), 1.98-2.15(m, 2H), 3.48(br s, 4H), 4.78(s, 1H), 4.98(s, 1H), 6.25(t, 1H, $J=3.665\text{Hz}$), 7.38(s, 1H), 7.825(d, 1H, $J=8.79\text{Hz}$)

30

【0137】

【化51】



40

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - プロピル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオウレア (化合物30)

一般手順Cによって、2 - プロピルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体2 - プロピルシクロヘキサ - 2 - エノールを単離し、下記のように特性決定した：

【0138】

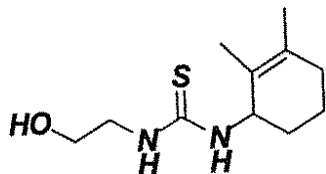
2 - プロピルシクロヘキサ - 2 - エノール：一般手順Cによって、出発物質2 - プロピルシクロヘキサ - 2 - エノン1.16g (8.39mmol) から、目的とするエノール840mg (収率71%)を得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 0.91(t, 3H, $J=7.325\text{Hz}$), 1.33-1.80(m, 8H), 1.95-2.05(m, 3H), 4.06(br s, 1H), 5.54(br s, 1H)

50

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - プロピル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオ
ウレア : 分光データ : ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 0.82(t, 3H, $J=7.325\text{Hz}$), 1.26-1.66(m, 5H), 1.76-2.03(m, 5H), 3.47(br s, 4H), 4.78(br s, 2H), 5.54(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.485(d, 1H, $J=8.79\text{Hz}$)

【0139】

【化52】



10

1 - (2,3 - ジメチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チ
オウレア (化合物31)

一般手順Cによって、2,3 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体2,3 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エノールを単離し、下記のように特性決定した：

【0140】

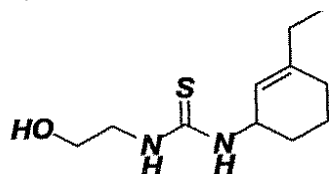
2,3 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エノール : 2,3 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エノン1.58 g (12.74mmol) から、目的とするアルコール930mg (収率58%) を得た。分光データ : ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 1.56-1.74(m, 11H), 1.93(br s, 2H), 3.95(br s, 1H)

20

1 - (2,3 - ジメチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チ
オウレア : 分光データ : ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 1.50-1.66(m, 10H), 1.90(br s, 2H), 3.46(br s, 4H), 4.64(s, 1H), 4.76(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.525(d, 1H, $J=8.21\text{Hz}$)

【0141】

【化53】



30

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオ
ウレア (化合物32)

一般手順Cによって、3 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体3 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノールを単離し、下記のように特性決定した：

【0142】

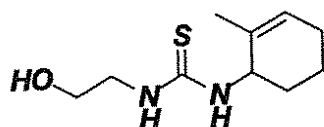
3 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノール : 一般手順Cによって、出発物質3 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン3.91g (31.5mmol) から、目的とするアルコール2.61g (収率66%) を得た。分光データ : ^1H NMR(CDCl_3) = 1.01(t, 3H, $J=7.475\text{Hz}$), 1.54-1.63(m, 2H), 1.71-1.81(m, 2H), 1.90-2.02(m, 5H), 4.19(br s, 1H), 5.49(br s, 1H)

40

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオ
ウレア : 分光データ : ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) = 0.96(t, 3H, $J=7.325\text{Hz}$), 1.40-1.78(m, 4H), 1.91-1.99(m, 4H), 3.46(br s, 4H), 4.76(br s, 2H), 5.32(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.45(d, 1H, $J=8.21\text{Hz}$)

【0143】

【化 5 4】



1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオウレア (化合物33)

一般手順Cによって、2 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。中間体2 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノールを単離し、下記のように特性決定した：

10

【0 1 4 4】

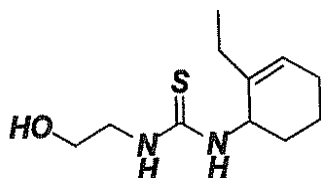
2 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノール：一般手順Cによって、出発物質2 - メチルシクロヘキサ - 2 - エノン6.65g (60.4mmol) から、目的とするアルコール5.56g (収率82%) を得た。分光データ： ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 1.54-2.02(m, 10H), 3.98(br s, 1H), 5.53(br s, 1H)

1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - メチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオウレア：分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 1.45-1.525(m, 2H), 1.60-1.65(m, 5H), 1.90-1.98(m, 2H), 3.46(br s, 4H), 4.70(s, 1H), 4.78(s, 1H), 5.53(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.50(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$)

【0 1 4 5】

20

【化 5 5】



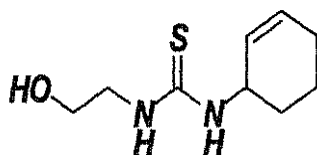
1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (2 - エチル - シクロヘキサ - 2 - エニル) - チオウレア (化合物34)

一般手順Cによって、2 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 0.95(t, 3H, $J=7.475\text{Hz}$), 1.52-1.66(m, 4H), 1.91-1.98(m, 4H), 3.47(br s, 4H), 4.79(br s, 2H), 5.54(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.495(d, 1H, $J=8.49\text{Hz}$)

30

【0 1 4 6】

【化 5 6】



1 - (シクロヘキサ - 2 - エニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物35)

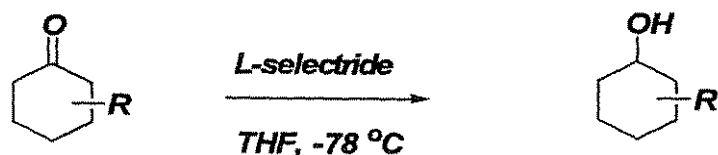
40

一般手順Cによって、2 - エチルシクロヘキサ - 2 - エノン (先に製造) から標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 1.43-1.60(m, 3H), 1.77-1.84(m, 1H), 1.91-2.04(m, 2H), 3.46(br s, 4H), 4.78(br s, 2H), 5.58-5.61(m, 1H), 5.78-5.82(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.495(d, 1H, $J=7.92\text{Hz}$)

【0 1 4 7】

シス置換シクロヘキサノールを合成する一般手順H：

【化57】



R=シス-2-エチル、シス-4-エチル

商業的に入手可能な試薬リチウムトリ-sec-ブチルボロハイドライド (L-Selectride 1.2当量) を、THF中の置換シクロヘキサノンの溶液に -78 で添加した。1時間攪拌した後、反応を0 に温め、5N NaOHを添加して、反応混合物を塩基性にし、次に、H₂O₂ 10mL

10

【0148】

シス-2-エチル-シクロヘキサノール：一般手順Hによって、標記化合物を得た。EtOAc/ヘキサン (1:3) を溶離剤として使用するクロマトグラフィーによって、標記化合物1.5g (収率20%) を得た。分光データ：¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) 0.91(t, 3H, J=7.035Hz), 1.17-1.68(m, 11H), 1.74-1.84(m, 1H), 3.90(br s, 1H)

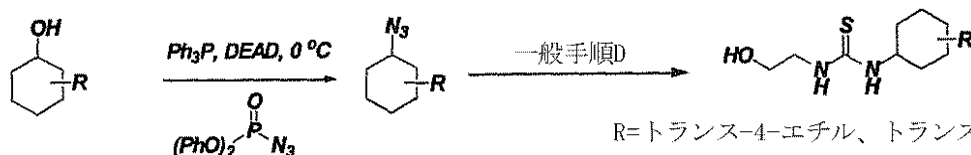
シス-4-エチルシクロヘキサノール：一般手順Hによって、4-エチルシクロヘキサノール3.0g (23.77mmol) から、標記化合物2.13g (収率69.6%) を得た。分光データ：¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) 0.88(t, 3H, J=7.18Hz), 1.16-1.59(m, 10H), 1.65-1.76(m, 2H), 3.91-3.96(m, 1H)

20

【0149】

トランス置換シクロヘキシルヒドロキシエチルチオウレアを合成する一般手順I：

【化58】



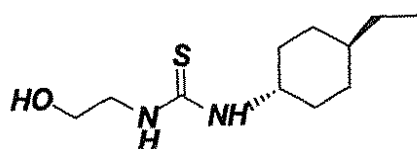
R=トランス-4-エチル、トランス-2-エチル

30

THF中の置換シクロヘキサノール (前記の一般手順Hによって製造) の溶液に、0 で、トリフェニルホスフィン (1当量)、次に商業的に入手可能なジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD 1当量) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残渣をヘキサンで抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、粗アジ化物を得、一般手順Dによって、その粗アジ化物を最終チオウレアに変換した。

【0150】

【化59】



40

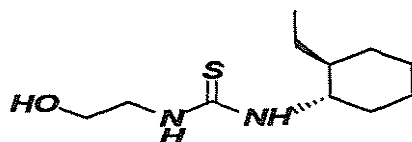
(トランス)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-(4-エチル-シクロヘキシル)-チオウレア (化合物36)

一般手順Iによって、シス-4-エチルシクロヘキサノール (一般手順Hによって製造) から標記化合物を得た。分光データ：¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) 0.83(t, 3H, J=7.56Hz), 0.88-0.94(m, 2H), 1.04-1.21(m, 2H), 1.69-1.72(m, 2H), 1.89-1.91(m, 2H), 3.41-3.46(m, 4H), 3.87(br s, 1H), 4.73(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.325(d, 1H, J=8.30Hz)

【0151】

50

【化 6 0】



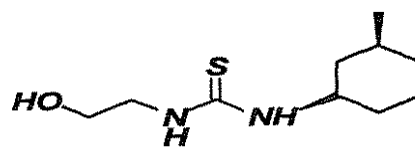
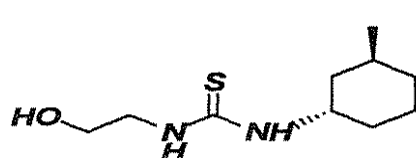
1 - (トランス - 2 - エチル - シクロヘキシル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオウレア (化合物37)

一般手順Iによって、シス - 2 - エチルシクロヘキサノール (一般手順Hによって製造) から標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 0.81(t, 3H, $J=7.18\text{Hz}$), 0.95-1.24(m, 6H), 1.46-1.93(m, 5H), 3.47(br s, 4H), 3.89(br s, 1H), 4.77 (s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.325(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$)

10

【 0 1 5 2】

【化 6 1】



20

シス - およびトランス - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキシル) - チオウレア (化合物38および39)

一般手順Iによって、商業的に入手可能な3 - メチルシクロヘキサノール (おそらく、シスおよびトランス異性体の混合物) から標記化合物を得た。カラムクロマトグラフィーを使用して、異性体を分離した。異性の構造特定は、一般手順Iを使用するシス - 3 - メチルシクロヘキサノールからのトランス異性体の合成に基づいた。両方の化合物の分光データは下記の通りである:

【 0 1 5 3】

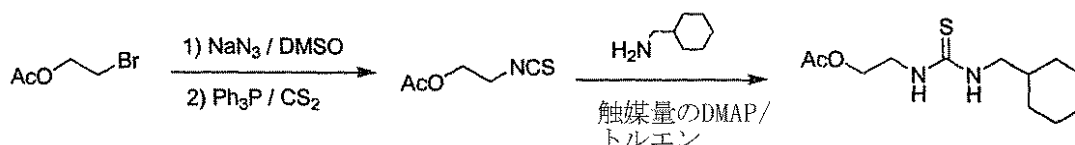
(トランス) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキシル) - チオウレア: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 0.87(d, 3H, $J=5.86\text{Hz}$), 0.95-1.01(m, 1H), 1.15-1.24(m, 1H), 1.42-1.63(m, 7H), 3.46-3.49(m, 4H), 4.37(s, 1H), 4.79(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.53(s, 1H)

30

(シス) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - (3 - メチル - シクロヘキシル) - チオウレア: ^1H NMR(D_6DMSO , 300MHz) 0.72-0.83(m, 2H), 0.87(d, 3H, $J=6.45\text{Hz}$), 0.95-1.0(m, 1H), 1.22-1.29(m, 1H), 1.38-1.42(m, 1H), 1.56-1.65(m, 1H), 1.61-1.71(m, 1H), 1.86-1.90(m, 2H), 3.45-3.47(m, 4H), 3.92(br s, 1H), 4.76(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.33(d, 1H, $J=7.91\text{Hz}$)

【 0 1 5 4】

【化 6 2】



40

酢酸2 - (3 - シクロヘキシルメチル - チオウレイド) - エチルエステル (化合物42)

酢酸2 - プロモ - エチルエステル (15.00g, 89.81mmol) およびアジ化ナトリウム (11.68g, 179.63mmol) を、DMSO (200mL) 中で室温で混合し、得られた反応混合物を同温度で14時間攪拌し、次に、水で希釈した。混合物をエーテルで抽出し、合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、定量的収量の目的とするアジ化物を得た。分光データ: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) 4.23(t, $J=5.50\text{Hz}$, 2H), 3.46(t,

50

J=5.50Hz, 2H), 2.10(s, 3H)

【 0 1 5 5 】

次に、このアジ化物3gを、二硫化炭素中のトリフェニルホスフィン(1当量)と混合し、混合物を室温で14時間撹拌した。濃縮した後、反応混合物をペンタンで希釈した。形成された固形物を更なるペンタンで洗浄し、合わせたペンタン相を濃縮して、目的とするイソチオシアネートを得た。次に、このイソチオシアネートを、トルエン中のシクロヘキサンメチルアミン(5.00mL、38.47mmol)と混合し、次に、触媒量のDMAP(～20mg)を添加した。得られた反応混合物を室温で14時間撹拌し、次に、濃縮した。クロマトグラフィー(勾配溶媒系、50% EtOAc/ヘキサン～10% MeOH/EtOAc)にかけて、目的とする生成物3.02g(57%)を得た。分光データ：¹HNMR(D₆DMSO, 300MHz) 7.45(br s, 1H), 7.35(t, J=

4.50Hz, 1H), 4.08(t, J=5.40Hz, 2H), 3.64(br s, 2H), 3.20(br s, 2H), 2.00(s, 3H)

フロントページの続き

- (72)発明者 ダニエル・ダブリュー・ギル
アメリカ合衆国 9 2 6 2 5 カリフォルニア州コロナ・デル・マー、ポイント・デル・マー 2 5 4 1 番
- (72)発明者 ウェンクイ・ケン・ファン
アメリカ合衆国 9 2 6 1 8 カリフォルニア州アーヴィン、ペパーミント・ツリー 7 3 番
- (72)発明者 マイケル・イー・ガースト
アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、ラケタ 2 6 2 7 番

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開平 0 5 - 1 1 7 3 0 0 (J P , A)
特公昭 4 8 - 0 2 9 4 5 9 (J P , B 1)
特開平 1 0 - 0 0 7 6 4 7 (J P , A)
特開昭 5 9 - 0 3 1 7 5 3 (J P , A)
Journal of Organic Chemistry , 1 9 8 3 年 , 48(4) , p.507-512

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 335/00
A61K 31/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)