

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-523124  
(P2009-523124A)

(43) 公表日 平成21年6月18日(2009.6.18)

| (51) Int.Cl.                 | F 1           | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| <b>C07D 233/28</b> (2006.01) | C 07 D 233/28 | 4 C 02 3    |
| <b>A61P 25/04</b> (2006.01)  | A 61 P 25/04  | 4 C 06 3    |
| <b>A61P 25/24</b> (2006.01)  | A 61 P 25/24  | 4 C 08 6    |
| <b>A61P 13/10</b> (2006.01)  | A 61 P 13/10  | 4 C 20 6    |
| <b>A61P 1/12</b> (2006.01)   | A 61 P 1/12   | 4 H 00 6    |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

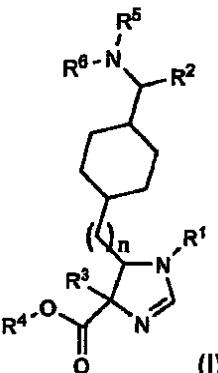
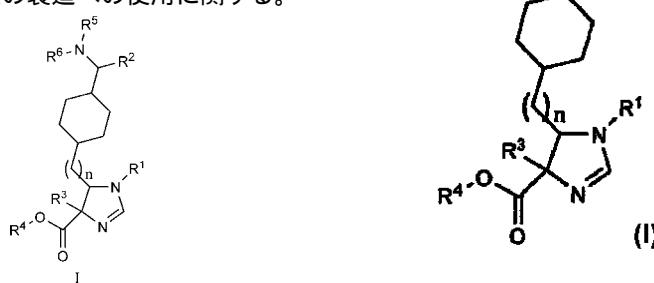
|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2008-546224 (P2008-546224) | (71) 出願人 | 390035404<br>グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト<br>・ペシュレンクテル・ハフツング<br>ドイツ連邦共和国、52078 アービエ<br>ン、ツイーグレルストラーゼ、6 |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年12月19日 (2006.12.19)     | (74) 代理人 | 100069556<br>弁理士 江崎 光史  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年8月4日 (2008.8.4)         | (74) 代理人 | 100093919<br>弁理士 奥村 義道  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/EP2006/012221            | (74) 代理人 | 100111486<br>弁理士 鍛治澤 實  |
| (87) 國際公開番号   | W02007/079927                | (72) 発明者 | マーラ・ペアトリクス<br>ドイツ連邦共和国、52078 アーヘン<br>、ボーデルシュヴィングストラーゼ、36                                      |
| (87) 國際公開日    | 平成19年7月19日 (2007.7.19)       |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 102005061430.2               |          |   |
| (32) 優先日      | 平成17年12月22日 (2005.12.22)     |          |   |
| (33) 優先権主張国   | ドイツ(DE)                      |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換されたイミダゾリン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、置換されたイミダゾリン誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬及び置換されたイミダゾリン誘導体の医薬の製造への使用に関する。

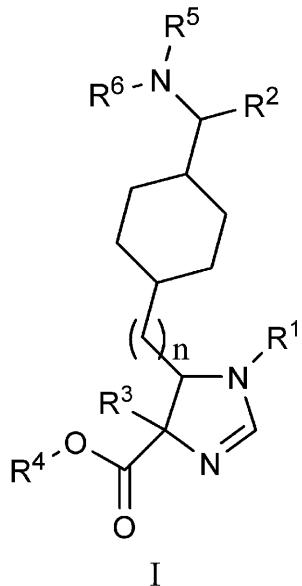


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、一般式I

## 【化 1】



I

10

20

30

40

50

{ 式中、

n は 0、1 又は 2 を示し、

R<sup>1</sup> は C<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又は C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル(これは飽和又は不飽和、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又は C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>2</sup> はアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又は C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>3</sup> は C<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又は C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>4</sup> は H、C<sub>1-4</sub>-アルキル又は C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基を示し、

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は相互に無関係に H 又は C<sub>1-6</sub>-アルキル(これらはそれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状である。)を示し、この場合 R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は同時に H を示さないか、

又は 基 R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は一緒に CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 又は (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> を示す。 }

で表わされる置換されたイミダゾリン誘導体。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が C<sub>1-8</sub>-アルキル(これは分枝状又は非分枝状、置換されていないか、又は F、Cl、-CN、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)； C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル(これらはそれぞれ、置換されていないか、又は F、Cl、-CN、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O、O-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は C<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又は F、Cl、CN、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキ

ル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項1記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【請求項3】

$\text{R}^1$  がシクロヘキシリル、n-プロピル、n-ブチル、フェネチル又はベンジルを示す、請求項1記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【請求項4】

$\text{R}^2$  がフェニル又はチエニル(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、あるいは $\text{C}_{1\sim 3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項1~3のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

10

【請求項5】

$\text{R}^2$  がフェニル(これはCl、F、チエニル又はフェネチルによってモノ置換されている。)を示す、請求項1~3のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【請求項6】

$\text{R}^3$  が $\text{C}_{1\sim 8}$ -アルキル(これは分枝状又は非分枝状、置換されていないか、又はF、Cl、-CN、SH、 $\text{S-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、 $\text{O-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1\sim 6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1\sim 6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項1~5のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

20

【請求項7】

$\text{R}^3$  がsec-ブチル、イソ-ブチル、n-ブチル、n-プロピル、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-S-ベ$ ンジル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$  又は 4-Cl-ベンジルを示す、請求項1~5のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【請求項8】

$\text{R}^4$  が $\text{CH}_3$  を示す、請求項1~7のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

30

【請求項9】

$\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  が $\text{CH}_3$  を示す、請求項1~8のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【請求項10】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、下記の群：

1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

40

4-(4-クロロ-ベンジル)-1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-1-シクロヘキシリル-4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-1-シクロヘキシリル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-1-シク

50





5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-sec- プチル-5- {4- [(4- クロロ- フェニル)-ジメチルアミノ- メチル]- シクロヘキシリルメチル}-1- プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエスチル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ]-

メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ブチル-5-{4-[4-クロロ-フェニル]-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}

4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-4-sec-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ)-3-フェニル-プロピル

) - シクロヘキシリメチル] - 4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル  
5 - { 4 - [ジメチルアミノ - (3 - フルオロ - フェニル) - メチル] - シクロヘキシリメチル} - 4 - (2 - メ  
トキシカルボニル - エチル) - 1 - フェネチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸  
メチルエステル

4-sec-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフテル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフテル

1-ブチル-4-sec-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-

4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
4-ベンジルスルfonyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carboxymethyl ester

4-[ヘンプルスルフニルスチル-1-フェル-3-] {4-[4-(クロロ-フェニル)-クスチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[システルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-(2-ストキヤカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ヘンシリスルファールメチル-5-{4-[シメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエスチル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニ

ル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ベンジル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

ルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

ルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

ルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシリ-5-[4-(ジメチルアミノ)-4-フルオロ-フェニル]-メチル-1-シクロヘキシ

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフミル

アルエヌアル  
1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-[4-(ジメチルアミノ)-3-フェニル-2-エニル]-1-メチル-3-シクロヘキシルメチル-4-ジ

] - シクロヘキシルメチル} - 4,5 - シヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル  
1 - ベンジル - 4 - ブチル - 5 - {4 - [(4 - クロロ - フェニル) - ジメチルアミノ - メチル] - シクロヘキシルメチル} - 4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[シメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(ジメチルアミノ)-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチ

10

20

30

40

ル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1,4-ジ  
 プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メ  
 チルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メ  
 チルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-1,4-ジプロピル  
 -4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルス  
 ルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエ  
 テル 10  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル  
 }-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル  
 }-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ  
 ルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル  
 }-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル  
 }-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ  
 ルエステル 20  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル  
 }-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ  
 ルエステル  
 1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-ブ  
 ロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メ  
 チルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステ  
 ル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェ  
 ネチル-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 30  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メ  
 チルスルファニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メ  
 チルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチ  
 ル-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェ  
 ネチル-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メ  
 チルスルファニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸  
 メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチ  
 ル-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-1-フェネチル-4  
 -プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルス  
 ルファニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ  
 ルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-メチル-1-フ  
 ェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチ 50

ル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

チルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンゾイル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-ブロヒル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエス

1-ヘンクル-3-[4-(1-クニカルアミノ-3-フェニル-ブロヒル)-ブクロヘキシルスチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボ

ン酸メチルエステル  
4-sec-ブチル-1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]

-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

ルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[シメチルアミノ-(3-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフテル

4-sec-ブチル-1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

[1-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル]

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフタリ

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

## チルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル、及び

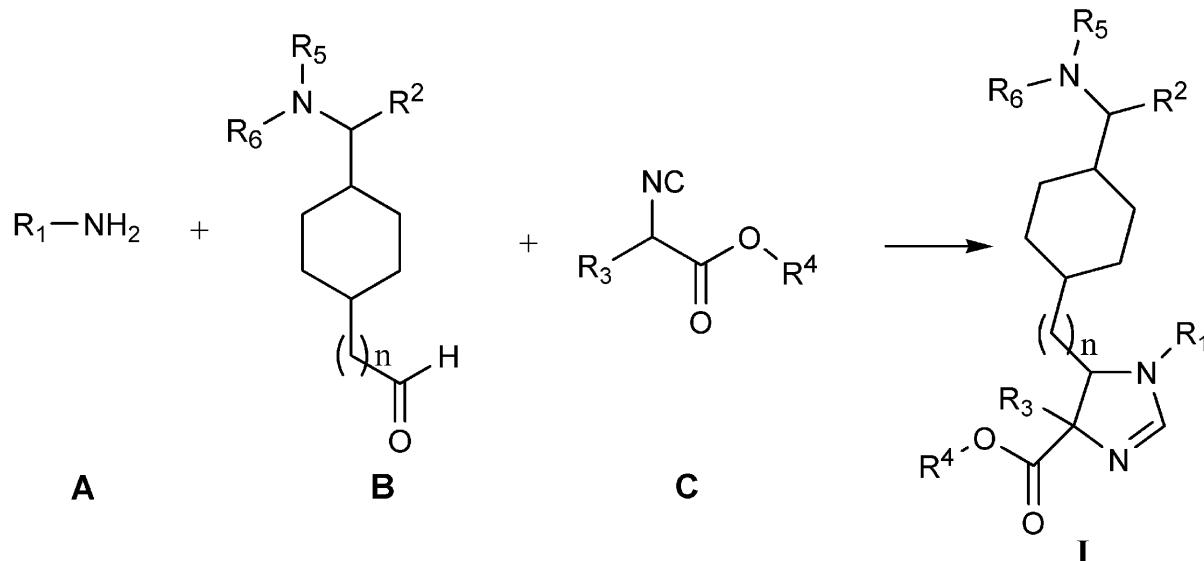
メチル-4-sec-ブチル-5-((4-((4-クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシリル)メチル)-1-シクロヘキシリル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート

から選ばれる、請求項1～9のいずれか1つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

## 【請求項11】

請求項1記載の一般式Iで表わされるイミダゾリン誘導体の製造方法において、一般式Aで表わされるアミンを一般式Bで表わされるアルデヒド及び一般式Cで表わされるイソニトリルエステルと有機溶剤中で、たとえばエタノール又はメタノール中で、20～100の温度で、次の反応式にしたがって反応させて、

## 【化2】



一般式Iで表わされる置換されたイミダゾリン誘導体とする、上記製造方法。

## 【請求項12】

一般式B

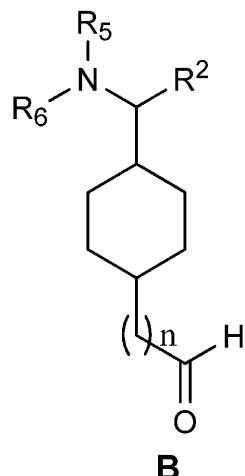
10

20

30

40

## 【化3】



10

(式中、基R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及びnは、請求項 1、4、5 及び9に記載した意味を有する。)  
)

で表わされる、置換されたアルデヒド。

## 【請求項13】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、

4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド  
4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド  
{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

[4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド及び

[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

から選ばれる、請求項12記載の置換されたアルデヒド。

## 【請求項14】

場合によりそのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、請求項1記載の一般式Iで表わされる置換されたイミダゾリン誘導体少なくとも1種又は請求項12記載の一般式Bで表わされる置換されたアルデヒド少なくとも1種、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有する医薬。

## 【請求項15】

場合によりそのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、請求項1記載の一般式Iで表わされる置換されたイミダゾリン誘導体又は請求項12記載の一般式Bで表わされる置換されたアルデヒドの、痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用医薬の製造への使用。

## 【請求項16】

20

30

40

50

場合により そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、請求項 1 記載の一般式 I で表わされる置換されたイミダゾリン誘導体又は 請求項 1 2 記載の一般式 B で表わされる置換されたアルデヒドの、うつ病、尿失禁、下痢、搔痒症、アルコール - 及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療用及び（又は） 抗不安用医薬の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたイミダゾリン誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬及び置換された置換されたイミダゾリン誘導体の医薬の製造への使用に関する。 10

【背景技術】

【0002】

痛み、特に神経障害性痛の治療は、医療において重要な意味を有する。有効な苦痛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、かつ目的にかなった治療への研究（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛みの治療を意味する）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。

【0003】

古典的なオピオイド、たとえばモルヒネは強い苦痛ないし極めて強い苦痛の治療に十分に有効である。しかしその適用は、公知の副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性発現によって制限される。さらにこの使用は神経障害性痛又は突発的痛み（*in zidentiellen Schmerzen*）（特にこれらの障害を煩う腫瘍患者）においてあまり有効でない。 20

【0004】

Org. Lett. 2003, 5, 3759-3762に、同様に カルボン酸 / カルボン酸エステル官能基によって置換されたイミダゾリンが開示されているが、これはアミノメチル置換されたシクロヘキサン環と結合しない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、本発明の課題は、痛み - 特に 慢性痛にも、神経障害痛にも - の治療に適する、新規の鎮痛に有効な物質を提供することである。 30

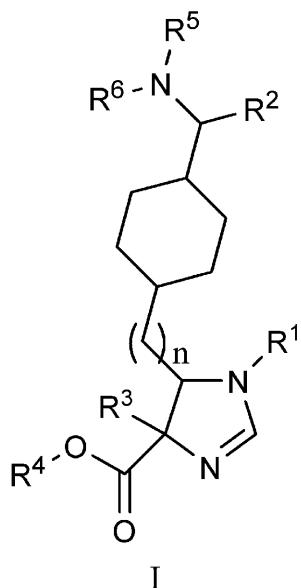
【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、本発明の対象は、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、一般式 I

【0007】

## 【化1】



10

20

30

40

50

## 【0008】

{式中、

nは0、1又は2を示し、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>3-8</sub>-シクロアルキル(これは飽和又は不飽和、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>2</sup>はアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>3</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示し、

R<sup>4</sup>はH、C<sub>1-4</sub>-アルキル又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合するアリール基を示し、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は相互に無関係にH又はC<sub>1-6</sub>-アルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状である。)を示し、この場合R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同時にHを示さないか

又は基R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒にになってCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>を示す。}

で表わされる置換されたイミダゾリン誘導体である。

## 【0009】

これらの化合物は、μ-オピオイド受容体に対して親和性を有する。

## 【0010】

用語“C<sub>1-8</sub>-アルキル”、“C<sub>1-3</sub>-アルキル”、“C<sub>1-4</sub>-アルキル”及び“C<sub>1-6</sub>-アルキル”は、本発明の範囲において1～8個のC-原子又は1～3個のC-原子又は1～4個のC-原子又は1～6個のC-原子を有する非環状の飽和又は不飽和炭化水素基を含み、これらは分枝状-又は直鎖状であり、そして置換されていないか又はモノ又はポリ置換されていてよい。すなわちC<sub>1-8</sub>-アルカニル、C<sub>2-8</sub>-アルケニル及びC<sub>2-8</sub>-アルキニル又はC<sub>1-3</sub>-アルカニル、C<sub>2-3</sub>-アルケニル及びC<sub>2-3</sub>-アルキニル又はC<sub>1-4</sub>-アルカニル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル及びC<sub>2-4</sub>-アルキニル又はC<sub>1-6</sub>-アルカニル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル及びC<sub>2-6</sub>-アルキニルである。その際、アルケニルは少なくとも1個のC-C-二重結合及び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、n-ヘキシル、2-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、1,1,3,3-テトラメチルブチル、エチレニル(ビニル)、エチニル、プロペニル(-CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、プロピニル(-CH-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、ヘキシニル、ヘプテニル、ヘブチニル、オクテニル及びオクチニルを含む群から選ばれるのが好ましい。メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチルが特に好ましい。

## 【0011】

用語“シクロアルキル”又は“C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル”は、本発明の目的に対して3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有する環状炭化水素を示し、この際炭化水素は飽和又は不飽和(しかし芳香族でない)であり、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されていてよい。それらの環は、たとえばアダマンタン又はビシクロ[2.2.1]ヘプタンにおけるように架橋されていてよいか、又は架橋されていなくてよい。シクロアルキルに関して、その概念は、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、飽和又は不飽和(しかし芳香族でない)シクロアルキルも含む。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、ジオキサン二量体、ジオキソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリノ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。

10

## 【0012】

用語“アリール”は、本発明の範囲において芳香族炭化水素、殊にフェニル類及びナフチル類を示す。アリール基は、別の飽和、(一部)不飽和又は芳香族環系と縮合してもよい。各アリール基は、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されて存在することができ、この際アリール置換基は同一又は異なっていてよく、そしてそれらはアリールのそれぞれの任意の及び可能な位置にあってよい。アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されていてよい。)を含む群から選ばれるのが有利である。フェニル基が特に好ましい。

20

## 【0013】

用語“ヘテロアリール”は、少なくとも1個、場合によりまた2、3、4又は5個のヘテロ原子を有する5-、6-又は7-員の環状芳香族基を示し、この際ヘテロ原子は同一又は異なり、ヘテロ環は置換されていないか又はモノ又はポリ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いてよく、ヘテロアリールのそれぞれ任意の及び可能な位置に存在することができる。ヘテロ環は二環又は多環系の一部であってもよい。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及びイオウである。ヘテロアリール基は、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、ベンゾジオキソラニル、ベンゾジオキサン二量体、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、ブリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、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。この場合、一般式Iで表わされる化合物への結合は、ヘテロアリール基のそれぞれの任意の及び可能な環成員を介して行うことができる。ピリジル、フリル、チエニル及びインドリルが特に好ましい。

30

## 【0014】

用語“C<sub>1-3</sub>-アルキルを介して結合するアリール又はヘテロアリール”は、本発明の目的に対してC<sub>1-3</sub>-アルキル及びアリール又はヘテロアリールが上述の意味を有し、アリール基又はヘテロアリール基がC<sub>1-3</sub>-アルキル基を介して一般式Iで表わされる化合物に結合していることを示す。本発明の範囲において、ベンジル及びフェネチルが特に有利で

40

50

ある。

【0015】

“アルキル”又は“シクロアルキル”に関連して、“置換された”という概念は、本発明の範囲において、水素基がF、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、=O、C<sub>1-6</sub>-アルキル、ベンジル、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによって置換されていることを意味し、この際ポリ置換された基とは、異なる又は同一の原子で、たとえばジ又はトリ置換されている基を意味し、たとえばCF<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>の場合のように、同一C-原子でトリ置換された基を、又はたとえば-CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>の場合のように、異なる位置でトリ置換されている基を示す。ポリ置換は、同一又は異なる置換基で行われる。メチル、フェニル、4-クロロフェニル及びCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が特に好ましい。本発明の目的に対して“モノ又はポリ置換された”はアルキルに関連してS-CH<sub>3</sub>、S-ベンジル又はCOOCH<sub>3</sub>が特に好ましい。

10

【0016】

“アリール”及び“ヘテロアリール”に関して、本発明の範囲において“モノ又はポリ置換された”とは、環系の1個以上の水素原子がF、Cl、Br、I、CN、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキルによって、1種類の又は場合により種々の原子でモノ又はポリ、たとえばジ-、トリ-又はテトラ-置換されていることを意味する(この場合、置換基は場合によりそれ自体が置換されていてよい)。その際ポリ置換は、同一の置換基又は異なる置換基によって行われる。その際“アリール”及び“ヘテロアリール”に関して、好ましい置換基は-F、-Cl、-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、メチル、エチル、n-プロピル、ニトロ、tert.-ブチル、及び-CNである。-F及び-Clが特に好ましい。

20

【0017】

生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩なる概念は本発明の範囲において、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、1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ1<sup>16</sup>-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オン(サッカリン酸)、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサン-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、-リポン酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸及び(又は)又はアスパラギン酸である。塩酸が特に好ましい。

30

【0018】

(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>又は(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>なる概念は、-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>-及びCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-及び-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を意味する。

40

【0019】

本発明の範囲において、置換されたイミダゾリン誘導体

{式中、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、分枝状又は非分枝状、飽和又は不飽和であり、置換されていないか、又はF、Cl、-CN、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-ベンジル、ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)；C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル(これはそれぞれ置換されていないか、又はF、Cl、-CN、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、ベンジル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、O-ベンジル、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル

50

ル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル-、フリル-、チエニル- 又は インドリル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH})_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{O-C}_{1-6}$ アルキル-OH、 $\text{C(=O)C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

好ましくは

$\text{R}^1$  は $\text{C}_{1-8}$ -アルキル(これは分枝状又は非分枝状、置換されていないか、又はF、Cl、-CN、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、S-ベンジル、OH、 $\text{O-ベンジル}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)； $\text{C}_{3-8}$ -シクロアルキル(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、-CN、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、S-ベンジル、OH、 $\text{O-ベンジル}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

特に

$\text{R}^1$  は $\text{C}_{1-8}$ -アルキル(分枝状又は非分枝状)、 $\text{C}_{3-8}$ -シクロアルキル、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基を示す。}

が好ましい。

【0020】

イミダゾリン誘導体(式中、 $\text{R}^1$  はシクロヘキシル、n-プロピル、n-ブチル、フェネチル又はベンジルを示す。)が特に好ましい。

【0021】

本発明の範囲において、置換されたイミダゾリン誘導体

{式中、

$\text{R}^2$  はフェニル、チエニル又はピリジル(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH})_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{O-C}_{1-6}$ アルキル-OH、 $\text{C(=O)C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合するアリール基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{NH-C}_{1-6}$ -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH})_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{O-C}_{1-6}$ アルキル-OH、 $\text{C(=O)C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

好ましくは

$\text{R}^2$  はフェニル 又は チエニル(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{S-C}_{1-6}$ -アルキル、OH、 $\text{O-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

特に

$\text{R}^2$  はフェニル(これは置換されていないか、又はF、Cl、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  又は  $\text{CH}_3$  によってモノ又はポリ置換されている。)、チエニル、又は $\text{C}_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これは置換されていないか、又はF、Cl、CN、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  又は  $\text{CH}_3$  によってモノ又はポリ置換されている。)を示す。}

も好ましい。

【0022】

イミダゾリン誘導体 {式中、 $\text{R}^2$  はフェニル(これは置換されていないか、又はCl 又は

10

20

30

40

50

Fによってモノ置換されている。)、チエニル又はフェネチルを示す。}がまさに特に好みしい。

【0023】

更に、本発明の範囲において、置換されたイミダゾリン誘導体  
{式中、

R<sup>3</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは、飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、置換されていないか、又はF、Cl、-CN、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、ベンジル、OH、O-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、O-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

好みしくは

R<sup>3</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はF、Cl、-CN、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか、又はF、Cl、CN、NO<sub>2</sub>、SH、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、OH、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、

特に

R<sup>3</sup>はC<sub>1-8</sub>-アルキル(これは分枝状又は非分枝状、置換されていないか又はS-CH<sub>3</sub>、S-ベンジル又はCOOCH<sub>3</sub>によってモノ又はポリ置換されている。)、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル鎖を介して結合したフェニル基(これらはそれぞれ、置換されていないか又はF、Cl、CN、OH、O-CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>によってモノ又はポリ置換されている。)を示す。}が好みしい。

【0024】

イミダゾリン誘導体(式中、R<sup>3</sup>はsec-ブチル、イソ-ブチル、n-ブチル、n-プロピル、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-S-ベンジル、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>又は4-Cl-ベンジルを示す。)が特に好みしい。

【0025】

本発明の範囲において、イミダゾリン誘導体(式中、R<sup>4</sup>はC<sub>1-4</sub>-アルキルを示す。)も好みしい。

【0026】

イミダゾリン誘導体(式中、R<sup>4</sup>はCH<sub>3</sub>を示す。)が特に好みしい。

【0027】

更に、本発明の範囲において、イミダゾリン誘導体(式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は相互に無関係にH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを示し、この場合R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同時にHを示さない。)が好みしい。

【0028】

更に、イミダゾリン誘導体(式中、基R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒にになってCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>を示す。)が好みしい。

【0029】

nは0又は1を示すのが好みしい。

【0030】

イミダゾリン誘導体(式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はCH<sub>3</sub>を示す。)が特に好みしい。

【0031】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、下記の群:

10

20

30

40

50





## チルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[4-(クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-{4-[4-(クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メト

キシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-sec- ノナル-5- {4- [(4- クロロ- フェニル)- ジメチルアミノ- メチル]- シクロヘキシルメチル }- 1- プロピル- 4,5- ジヒドロ- 1H- イミダゾール- 4- カルボン酸メチルエステル  
 5- {4- [(4- クロロ- フェニル)- ジメチルアミノ- メチル]- シクロヘキシルメチル }- 4- メチル

スルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[4-(クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
(4-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4-メチルスル

4-ヘンクルスルノアールメチル-1-ノアル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-エニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエテル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリ}-4-(2-

メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}

4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエ

ステル  
1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ

1-ブチル-4-sec-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエスツル

4-ベンジルスルフアニルメチル-1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ]-(3-フルオロ-フェニル)}

10

20

30

40

50

-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 10  
 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 4-sec-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 20  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 30  
 1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-4-sec-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 40  
 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
 4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 50

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニ

ル)-メチル]-シクロヘキシリ}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチ

カルボン酸メチルエス

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル工

ステル  
1-シクロヘキシル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル]

ルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシ

ルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフタリ

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリ-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メ

チルエステル  
1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチ

ル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1,4-ジ

プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(メチルアミノ)-1-オクタノン-3-プロピオカルボン酸

チルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-シビトロ-1H-1ミタツール-4-カルボン酸メ

10

20

30

40

50

## チルエステル

1-ベンジル-4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ベンジル-4-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル]-1,4-ジプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-1,4-ジプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフタリ

1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-ブロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエスティル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-1-フェニル-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフテル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチル-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-フェネチル-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メ



## チルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル、及び

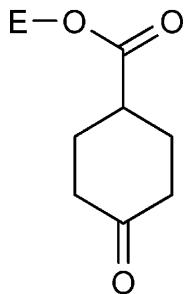
メチル-4-sec-ブチル-5-((4-((4-クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)メチル)-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート  
から選ばれる置換されたイミダゾリン誘導体が特に好ましい。

## 【0032】

本発明の別の対象は、本発明のイミダゾリン誘導体の製造方法である。その際

## 【0033】

## 【化2】



## 【0034】

(式中、EはC<sub>1-6</sub>-アルキル基、好ましくはエチルを示す。)

で表わされる4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸エステルのケト官能基を、当業者に周知の方法にしたがって保護する。

## 【0035】

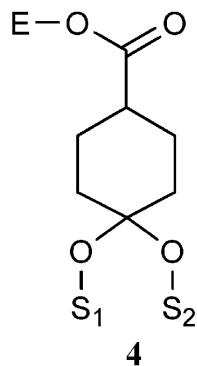
10

20

30

40

【化3】



10

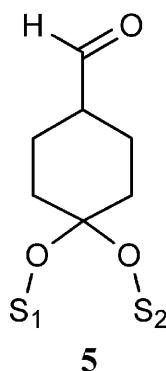
【0036】

(式中、S1 及び S2 はそれぞれ保護基を示し、好ましくは 環を形成し、そして一緒になって-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を示す。)

エステル4を還元剤、たとえば ジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いて還元し、アルデヒド5とする。

【0037】

【化4】



20

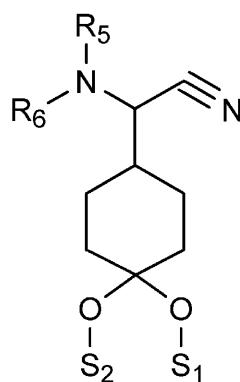
【0038】

一般式 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NHで表わされるアミン 及びシアニド、たとえば KCN 又は NaCNの添加によって、アルデヒド5を酸、たとえば 塩酸の添加下に、有機溶剤、たとえば メタノール 又は エタノール中で、反応させてニトリル6とする。

30

【0039】

【化5】



40

【0040】

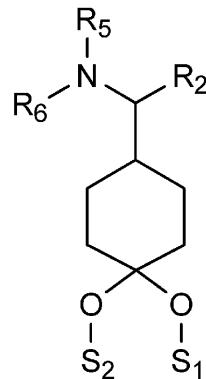
ニトリル6を、一般式 R<sup>2</sup>MgHal (式中、HalはBr、Cl又はIを示す。) で表わされるグリニヤール試薬 又は 一般式 R<sup>2</sup>Li で表わされる金属有機化合物と有機溶剤、たと

50

えば ジエチルエーテル、ジオキサン 又は テトラヒドロフランと反応させて、一般式 7 で表わされるとする。

【0 0 4 1】

【化 6】



10

7

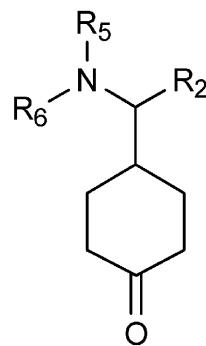
【0 0 4 2】

保護基を常法にしたがって離脱する。この際ケトン 8 が得られる。

【0 0 4 3】

【化 7】

20



30

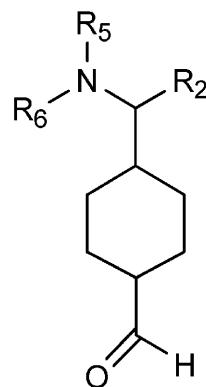
8

【0 0 4 4】

アルデヒド 9

【0 0 4 5】

【化 8】



40

9

【0 0 4 6】

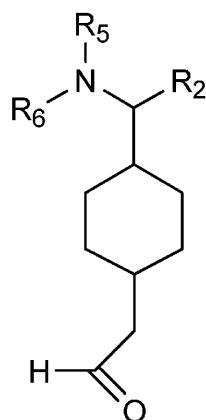
を、ケトン 8 と(メトキシメチル)トリフェニル-ホスホニウムクロライド及び強塩基、たとえば カリウム-tert-ブチラートとを -20 ~ +30 の温度で反応させることによ

50

って得る。アルデヒド 9 と (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド 及び 強塩基、たとえば カリウム-tert-ブチラートとを、-20 ~ +30 の温度で反応させることによって一般式 10 で表わされるアルデヒドを得る。

【0047】

【化9】



10

10

20

【0048】

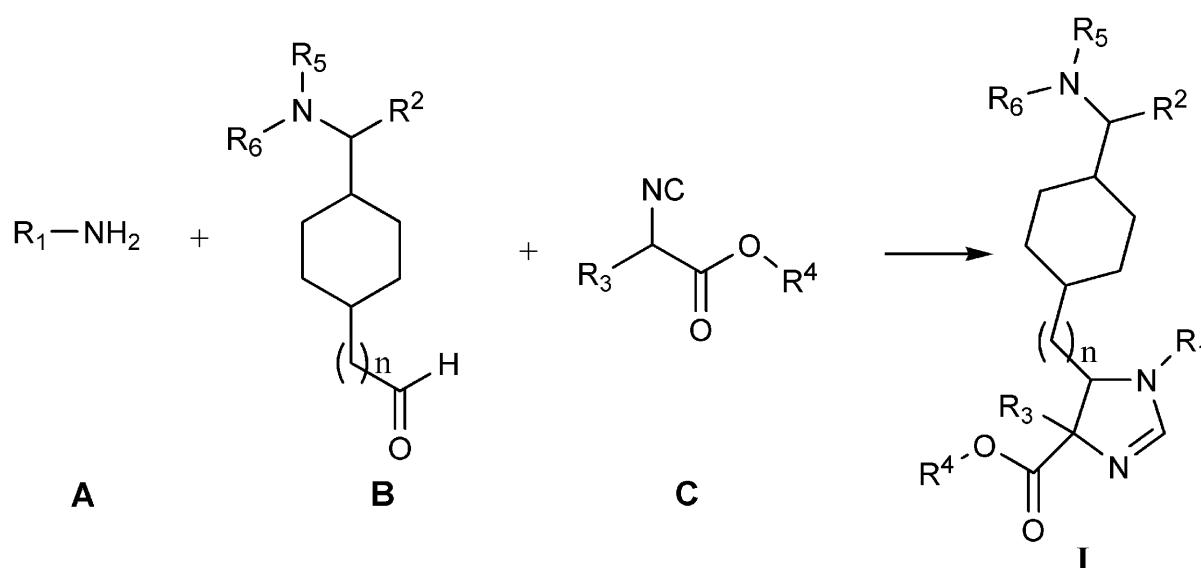
後者の反応工程の繰り返しによって、アルデヒド（式中、n は 2 を示す。）を得ることができる。

【0049】

一般式 B で表わされるアルデヒドを、一般式 A で表わされるアミン及び一般式 C で表わされるイソニトリルエステルと有機溶剤、たとえばメタノール又はエタノール中で、20 - 100 の温度で、次の反応式にしたがって反応させて、一般式 I で表わされる置換されたイミダゾリン誘導体とする。

【0050】

【化10】



30

40

【0051】

一般式 A で表わされるアミンを市場で入手するか又は当業者に周知の方法にしたがって製造する。一般式 C で表わされるイソニトリルエステルを、市場で入手するか又は R. S. Bon 等、Org. Lett. 2003, 5, 20, 3759-3762 による方法にしたがって製造する。

【0052】

ジアステレオマー及び（又は）対掌体の分離は、当業者に周知の方法にしたがって、た

50

とえば再結晶、クロマトグラフィー又は特にHPLC-クロマトグラフィーあるいは場合によりキラル酸又は塩基を用いる結晶化及び塩の分離又はキラルHPLC-クロマトグラフィー(Fogassy等、Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030)によって行われる。

## 【0053】

$R^4$  が  $C_{1-4}$ -アルキル又は  $C_{1-3}$ -アルキル鎖を介して結合するアリール基を示す化合物の場合、 $R^4$  を次の方法にしたがって離脱することができる：

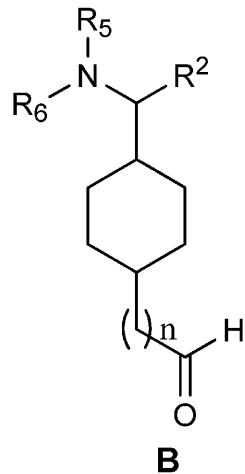
エステルを少量のジオキサン又はTHFに溶解させるか又は懸濁させ、1N水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液(10ml/g)と共に、すべてが溶解するまで還流加熱する。後処理のために、まず蒸発乾固し、ついで残留物がちょうど溶解されるまでの量の水を添加する。濃HClを用いて慎重に酸性化し(pH1)、その酸を数回ジエチルエーテル又はジクロロメタンで抽出する。一緒にされた有機相を少量の飽和食塩溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

## 【0054】

一般式Bで表わされるアルデヒドは新規であり、そして驚くべきことに $\mu$ -オピオイド受容体への良好な結合並びにノルアドレナリン-及びセロトニン再取り込みの阻害を示す。したがって本発明の別の対象は、一般式B

## 【0055】

## 【化11】



10

20

30

## 【0056】

(式中、基 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びnは上述の意味を有する。)で表わされるアルデヒドである。

## 【0057】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、下記の群：

- 4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド
- 4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド
- 4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド
- 4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド
- {4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド
- {4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド
- 4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド
- {4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド
- [4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

40

50

及び

[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド  
から選ばれる、一般式Bで表わされるアルデヒドが好ましい。

【0058】

本発明の物質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、般式Iで表わされる本発明の置換されたイミダゾリン誘導体少なくとも1種又は般式Bで表わされる、本発明の置換されたアルデヒド少なくとも1種、並びに場合により適當な添加物及び(又は)助剤及び(又は)場合によりその他の有効物質を含有する医薬である。

【0059】

本発明の医薬は、本発明の置換されたイミダゾリン誘導体少なくとも1種又は本発明の置換されたアルデヒド少なくとも1種と共に、場合により適當な添加剤及び(又は)助剤、たとえば担体材料、增量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び(又は)結合剤を含み、そして注射溶液、滴剤又は液剤の形にある液状医薬形として、顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、硬膏剤又はエアゾールの形にある半固体医薬形として投与することができる。生理学的に許容し得る助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、パーオーラル(peroral)、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、バッカル、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。溶解された形でデポ剤中に、又は硬膏剤中に、場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下で、存在する本発明のシクロヘキシルメチル誘導体は、適當な経皮投与剤として存在することができる。経口又は経皮に使用可能な製剤は、本発明のシクロヘキシルメチル誘導体を徐放することもできる。原則的に、本発明の医薬にその他の当業者に周知のその他の有効物質を添加することができる。

【0060】

患者に投与すべき有効物質量は、患者の体重、投与の種類、適応症及び疾患の重さの度合いに従う。通常、このような本発明のイミダゾリン誘導体又はアルデヒド少なくとも1種を0.005~20mg/kg、好ましくは0.05~5mg/kg投与する。

【0061】

医薬中に、含まれる本発明のイミダゾリン誘導体又は含まれる本発明のアルデヒドは、純粋なジアステレオマー及び(又は)対掌体として、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)対掌体の非等モル又は等モル混合物として存在する。

【0062】

本発明の別の対象は、本発明のイミダゾリン誘導体又は置換されたアルデヒドの、痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用医薬の製造への使用である。

【0063】

本発明の別の対象は、本発明のイミダゾリン誘導体又は置換されたアルデヒドのうつ病の治療用及び(又は)抗不安用医薬の製造への使用である。

【0064】

般式Iで表わされる置換されたイミダゾリン誘導体又は般式Bで表わされる置換されたアルデヒドは、尿失禁、下痢、搔痒症、アルコール-及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療に適する。

【0065】

したがって、本発明の対象は、般式Iで表わされる置換されたイミダゾリン誘導体又は般式Bで表わされる置換されたアルデヒドの、尿失禁、下痢、搔痒症、アルコール-及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療用医薬の製造への使用でもある。

【0066】

痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用、うつ病の治療用及び(又は)抗

10

20

30

40

50

不安用、尿失禁、下痢、搔痒症、アルコール - 及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療用医薬の製造に使用される本発明の 置換されたイミダゾリン誘導体又は置換されたアルデヒドを、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は個々の対掌体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の塩の形にある、下記の群：

4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

{4-[(ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

[4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

1-シクロヘキシル-5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-1-シクロヘキシル-5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-シクロヘキシル-4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-シクロヘキシル-4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-1-シクロヘキシル-5-{4-[(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキシルメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-イソブチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ブチル-5-{4-[(ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4-イソブチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-(4-クロロ-ベンジル)-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

50



} -4- イソブチル -4,5-ジヒドロ -1H- イミダゾール -4-カルボン酸メチルエステル  
5- {4- [(4-クロロ -フェニル) -ジメチルアミノ -メチル] -シクロヘキシル} -1- シクロヘキシル -4- (2-メトキシカルボニル -エチル) -4,5-ジヒドロ -1H- イミダゾール -4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-シクロヘキシリル-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-シクロヘキシル-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-シクロヘキシリ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリ}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メト

キシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
4-sec-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチルエチル}

ル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-メチル

スルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-シメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-[4-[シメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-

-メチル]-シクロヘキシリ}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリ}-4-(2-  
メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1- プチル-4-sec- プチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メ

トキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
4-sec-ブチル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメ

チル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-

シクロヘキシルメチル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ]-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロビル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-4-sec-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フェネチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}

10

20

30

40

50

ルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリ-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシリ-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

チルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1,4-ジプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[シメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエーテル

1-ベンジル-4-ブチル-5-{4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエフタリ

1-シクロヘキシル-5-[4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メ

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシリ-5-{4-[ジメチルアミノ]-3-フルオロ-1-チルエステル

フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-メチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル]-1,4-ジプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-1,4-ジプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシリメチル]-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエヌテル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエーテル

ルエステル  
1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリルメチル}-1-オキソ-1,5-ジヒドロ-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-ブチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシリメチル}-4-プロピル-1,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエスカル

1-1-2. 亂数生成器 - 亂数生成器は、ランダムな数値を生成するためのアルゴリズムです。



ルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-sec-ブチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-sec-ブチル-1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル  
1-シクロヘキシル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-1-シクロヘキシル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシルメチル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

4-ベンジルスルファニルメチル-5-{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル}-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル、及び

メチル-4-sec-ブチル-5-((4-((4-クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)メチル)-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート  
から選ぶのが特に好ましい。

【0067】

実施例

4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサン-カルボアルデヒド 又は4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル-アセトアルデヒドの一般的合成処理工程

【0068】

10

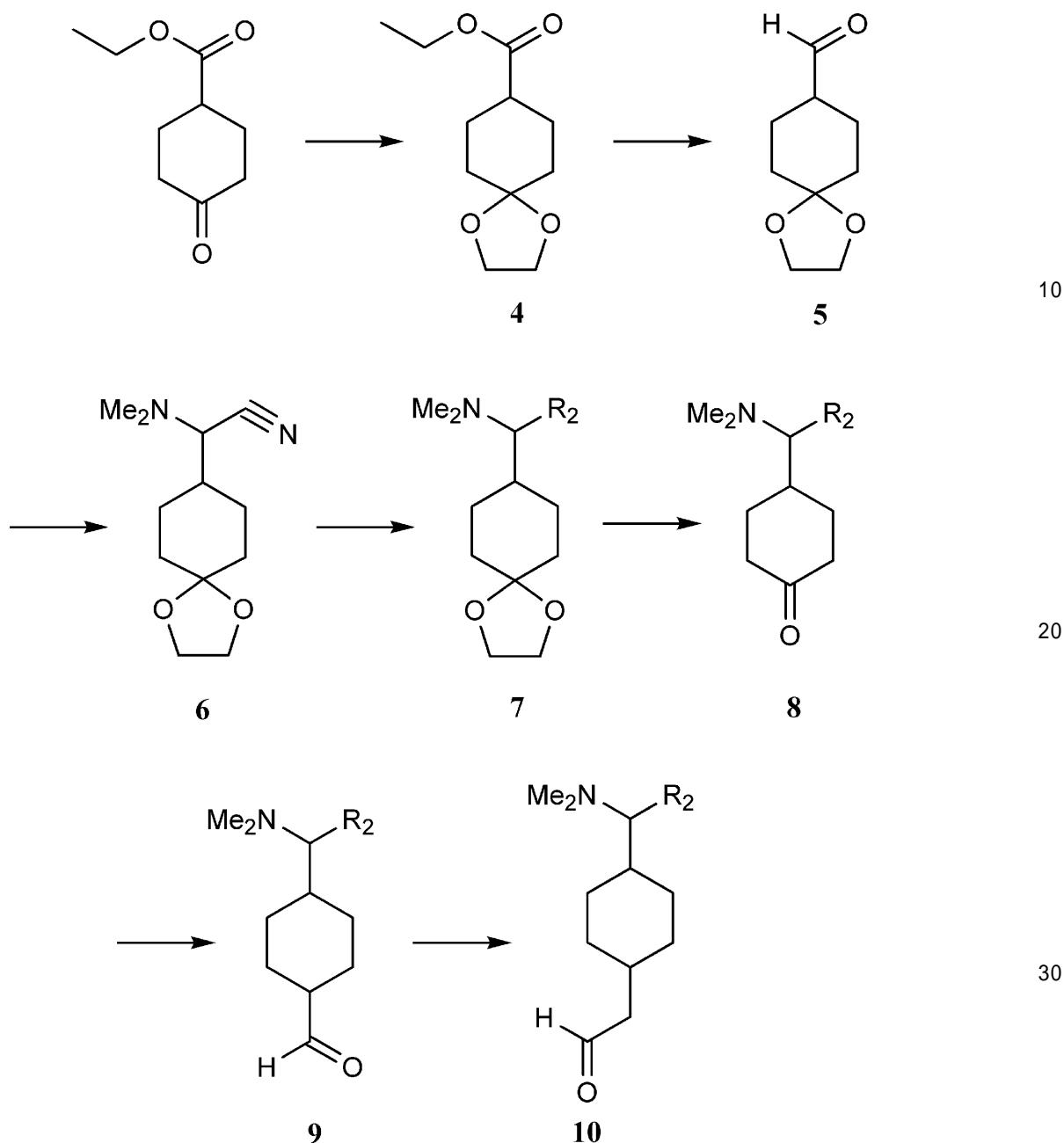
20

30

40

50

## 【化12】



## 【0069】

## 1. 工程

## 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル4の合成

トルエン(160ml)中の4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル(52,8g, 0.31 mol, Merck、製造番号 814249)、エチレングリコール(67,4g, 1,08 mol)及びp-トルエンスルホン酸(0,7g)を、20時間室温で攪拌し、反応溶液をジエチルエーテル(300ml)に注ぎ、ついで水、炭酸水素ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で洗浄する。溶液を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧で蒸発させ、残存する無色液体を精製することなく更に処理する。

## 【0070】

## 2. 工程

## 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボアルデヒド5の合成

無水トルエン(160ml)中に1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル4(32,13g, 150mmol)を有する溶液に、-70~-65でアルゴン下でジイソブチルアルミニウムヒドリド(トルエン中で1.5M溶液、102ml, 153mmol)を

滴加して、30分攪拌する。ついで反応混合物を-70~-60でメタノール(80ml)の添加によって急冷する。反応溶液を室温に加温し、飽和塩化ナトリウム溶液(100ml)を添加し、反応溶液を珪藻土を介して吸引濾取する。珪藻土を2回酢酸エステルで洗浄し、水溶液を分離し、ついで2回酢酸エステルで抽出する。一緒にされた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させて、減圧で蒸発させる。

## 【0071】

## 3. 工程

ジメチルアミノ-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-アセトニトリル6の合成  
4N塩酸(37ml)及びメタノール(22ml)から成る混合物に、氷冷下に、40%ジメチルアミン水溶液(85ml、0.67mol)、1,4-ジオキサ-スピロ-[4.5]デカン-8-カルボアルデヒド5(240g、0.141mol)及びシアノ化カリウム(22.05g、0.338mol)を添加する。混合物を4日間室温で攪拌し、ついで水(80ml)の添加後ジエチルエーテル(4×100ml)で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、減圧で蒸発させ、生成物を白色固体として得る。

10

## 【0072】

## 4. 工程

[(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-メチル]-ジメチルアミン7の合成  
THF又はジエチルエーテル中のグリニヤール試薬1M溶液(220ml、220mmol)をアルゴン及び氷冷下でグリニヤール試薬の溶剤に応じて無水THF(160ml)又は無水ジエチルエーテル(160ml)中にアミノニトリル6i(19.89g、88mmol)を有する溶液を滴加し、20時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム(100ml)及び水(100ml)を加え、ジエチルエーテル(3×100ml)で抽出する。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ついで濃縮する。得られた生成物を更なる後処理なしに次の工程で使用する。

20

## 【0073】

## 5. 工程

4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンの合成  
水(40ml)に溶解した、対応する[(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-メチル]-ジメチルアミン7i(88ml)の粗生成物に、濃塩酸(59ml)を添加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル(2×100ml)で抽出し、水性相を氷冷下に、5N NaOHでアルカリ性に調整し、ジクロロメタン(3×100ml)で抽出し、乾燥させて、濃縮する。生成物を白色固体又は油状物として得る。

30

## 【0074】

## 6. 工程

4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサン-カルボアルデヒド9の合成  
(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド(25.7g、75mmol)を無水THF(100ml)中にアルゴン下で懸濁させ、無水THF(70ml)中に溶解したカリウム-tert-ブチラート(8.42g、75mmol)を0で滴加し、ついで15分0で攪拌する。

40

## 【0075】

ついで、無水THF(75ml)中に溶解した対応する4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサン8(50mmol)を、室温で上記溶液に滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水(38ml)及び6N HCl(112ml)を滴下して加水分解する。室温で1時間攪拌後、エーテル(10×50ml)で抽出し、水性相を5N NaOHでpH1.1にし、酢酸エステル(3×50ml)で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させて、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル/シクロヘキサン(1:1)を用いて精製する。通例、2つのジアステレオマーが異なる

50

る割合で得られる。

〔 0 0 7 6 〕

7. 工程

{4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリ}-アセトアルデヒド 10  
 (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (43.53 g, 127 mmol) を無水  
 THF (200 ml) に アルゴン下で懸濁させ、無水 THF (130 ml) 中に溶解し  
 た カリウム-tert-ブチラート (14.25 g, 127 mmol) を 0° で滴加し、ついで 15 分 0  
 で攪拌する。

〔 0 0 7 7 〕

ついで、無水THF(130ml)中に溶解した対応する4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサン-カルボアルデヒド9i(85mmol)を、室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。冰水冷却下に、水(80ml)及び6N HCl(200ml)を滴下して加水分解する。室温で1時間攪拌後、10回エーテル(それぞれ100ml)で抽出する。水性相を5N NaOHでpH11にし、3回酢酸エステル(それぞれ100ml)で振出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させて、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル/シクロヘキサン(1:1又は1:2)を用いて精製する。通例、2つのジアステレオマーが異なる割合で得られる。

〔 0 0 7 8 〕

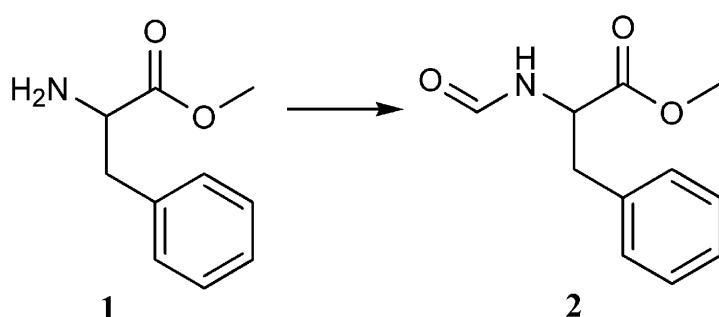
イソニトリルエステル(成分C)を市場で入手するか又はR. S. Bon 等、Org. Lett. 2 003, 5, 20, 3759-3762 記載されている方法にしたがって製造する。第一段階で先ずホルミル化を実施する。POCl<sub>3</sub>の添加によってこれからイソニトリルを生じさせる。 20

[ 0 0 7 9 ]

## メチル 2-(ホルミルアミノ)-3-フェニルプロパノエート 2

[ 0 0 8 0 ]

【化 1 3】



〔 0 0 8 1 〕

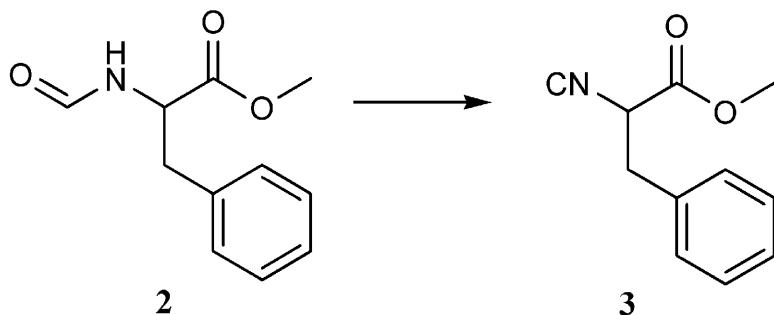
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,07 - 3,22 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 4,92 - 5,01 (m, 1 H); 6,20 (bs, 1 H); 7,07 - 7,15 (m, 2 H); 7,23 - 7,34 (m, 3 H); 8,15 (s, 1 H).

〔 0 0 8 2 〕

## 2-イソシアノ-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル 3

〔 0 0 8 3 〕

【化 1 4】



10

〔 0 0 8 4 〕

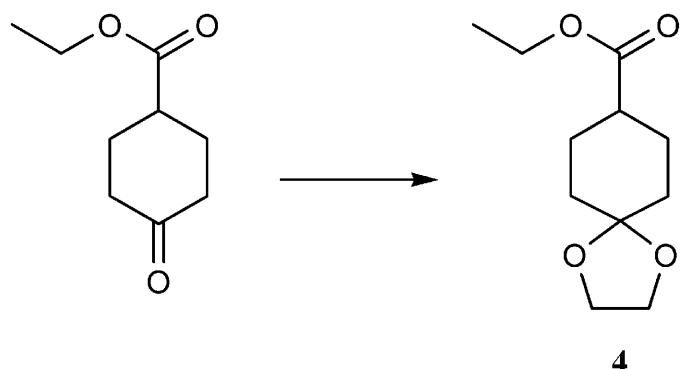
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,14 (dd, 1 H, J<sub>AA</sub> = 8,66 Hz, J<sub>AB</sub> = 8,29 Hz); 3,23 (dd, 1 H, J<sub>AA</sub> = 4,52 Hz, J<sub>AB</sub> = 4,90 Hz); 3,80 (s, 3 H), 4,46 (dd, 1 H, J = 8,29; J = 4,90 Hz); 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

【 0 0 8 5 】

## 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル 4

【 0 0 8 6 】

### 【化 1 5 】



20

〔 0 0 8 7 〕

トルエン (160 ml) 中の4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (52,8 g, 0,31 mol, Merck, 製造番号 814249)、エチレングリコール (67,4 g, 1,08 mol) 及び p-トルエンスルホン酸 (0.7 g) を 20 時間室温で攪拌し、反応溶液をジエチルエーテル (300 ml) に注ぎ、水、炭酸水素ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で洗浄する。溶液を乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧で蒸発させて、残存する無色液体を精製することなく更に処理する。

30

[ 0 0 8 8 ]

收量 : 66.5 g (100 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

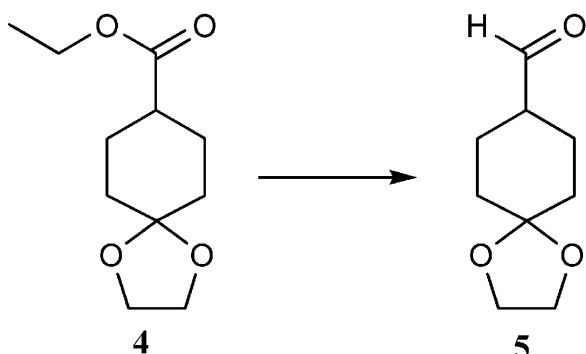
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t) 40); 107,90 (d); 174,77 (s).

[ 0 0 8 9 ]

## 1.4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボアルデヒド 5

【 0 0 9 0 】

## 【化16】



## 【0091】

無水トルエン (160 ml) 中に1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル 4 (32, 13 g, 150 mmol) を有する溶液に、-70 ~ -65 でアルゴン下でジイソブチルアルミニウムヒドリド (トルエン中で 1.5 M 溶液, 102 ml, 153 mmol) を滴加して、30 分攪拌する。ついで反応混合物を -70 ~ -60 でメタノール (80 ml) の添加によって急冷する。反応溶液を室温に加温し、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 ml) を添加し、反応溶液を珪藻土を介して吸引濾取する。珪藻土を2回酢酸エステルで洗浄し、水溶液を分離し、ついで2回酢酸エステルで抽出する。一緒にされた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させて、減圧で蒸発させる。

20

## 【0092】

収量: 24,01 g (94 %)、黄色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H)。

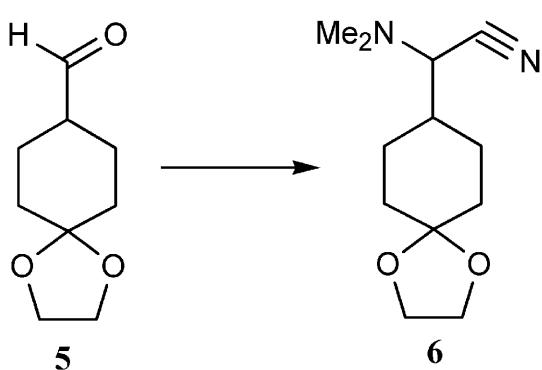
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s)。

## 【0093】

ジメチルアミノ-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-アセトニトリル 6

## 【0094】

## 【化17】



## 【0095】

4 N 塩酸 (37 ml) 及びメタノール (22 ml) から成る混合物に氷冷下に、40 %ジメチルアミン水溶液 (85 ml, 0,67 mol), 1,4-ジオキサ-スピロ-[4.5]デカン-8-カルボアルデヒド 5 (240 g, 0,141 mol) 及びシアン化カリウム (22,05 g, 0,338 mol) を添加する。混合物を4日間室温で攪拌し、ついで水 (80 ml) の添加後ジエチルエーテル (4 × 100 ml) で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、減圧で蒸発させ、生成物を白色固体として得る。

収量: 25,2 g (81 %)

融点: 48-51 °C。

40

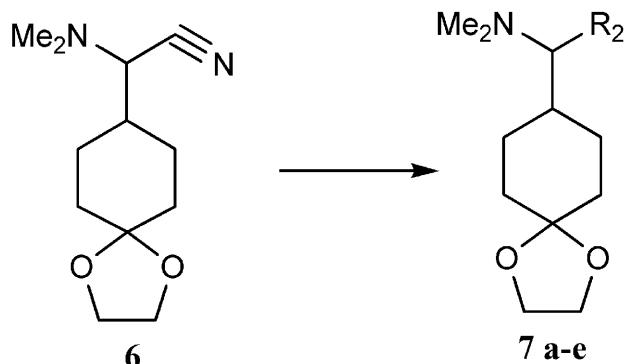
50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 - 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s)。

【0096】

【化18】



10

【0097】

[(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-4-フルオロフェニル-メチル]-ジメチルアミン 7a (R<sup>2</sup> = 4-フルオロフェニル)

THF 中で4-フルオロフェニルマグネシウムプロマイドの1M溶液(220 mL, 220 mmol)を、アルゴン及び氷冷下に無水THF (160 mL)中にアミノニトリル 6 (19,89 g, 88 mmol)を有する溶液を滴加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム(100 mL)及び水(100 mL)を加え、ジエチルエーテル(3 × 100 mL)で抽出する。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ついで濃縮する。

収量: 31 g (>100 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 26,68 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s)。

【0098】

[(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-3-フルオロフェニル-メチル]-ジメチルアミン 7b (R<sup>2</sup> = 3-フルオロフェニル)

THF 中で3-フルオロフェニルマグネシウムプロマイドの1M溶液(208 mL, 208 mmol)をアルゴン及び氷冷下に無水THF (100 mL)中にアミノニトリル 6 (23,45 g, 104 mmol)を有する溶液を滴加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム(100 mL)及び水(100 mL)を加え、ジエチルエーテル(3 × 100 mL)で抽出する。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

収量: 30,33 g (99 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 - 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s)。

【0099】

[(4-クロロフェニル)-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-メチル]-ジメチルアミン 7c (R<sup>2</sup> = 4-クロロフェニル)

エーテル中で4-クロロフェニルマグネシウムプロマイドの1M溶液(200 mL, 200 mmol)に、アルゴン及び氷冷下に無水エーテル(100 mL)中にアミノニトリル

30

40

50

6 (22.43 g, 100 mmol)を有する溶液を滴加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム(100 ml)及び水(100 ml)を加え、ジエチルエーテル(3×100 ml)で抽出する。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

收量 : 30.9 g (100 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 26,65 (t); 28,11 (t); 34,46 (t); 34,60 (t); 37,28 (d); 41,76 (q); 64,17 (t); 73,80 (d); 108,88 (s); 127,72 (d); 129,53 (d); 132,39 (d); 135,33 (d).

【 0 1 0 0 】

[(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-チオフェン-2-イル-メチル]-ジメチルアミン 7 d ( $R^2 = 2$ -チエニル)

T H F 中でチオフェン-2-イル-マグネシウムプロマイドの 1 M 溶液 ( 2 0 m l 、 2 0 m m o l ) にアルゴン及び氷冷下に無水 T H F ( 1 0 m l ) 中にアミノニトリル 6 ( 2 . 2 4 g 、 1 0 m m o l ) を有する溶液を滴加し、ついで 2 0 時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム ( 1 0 m l ) 及び 水 ( 1 0 m l ) を加え、ジエチルエーテル ( 3 × 1 0 m l ) で抽出する。有機相を水 及び 飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

收量 : 2.8 g (100 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 27,72 (t); 27,88 (t); 34,27 (t); 39,28 (d); 41,10 (q); 64,11 (t); 68,89 (d); 108,88 (s); 123,55 (d); 125,88 (d); 127,53 (d); 139,50 (s)。

$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$

[1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デケ-8-イル)-3-フェニル-プロピル]-ジメチルアミン  
 7 e ( $R^2 =$  フェネチル)

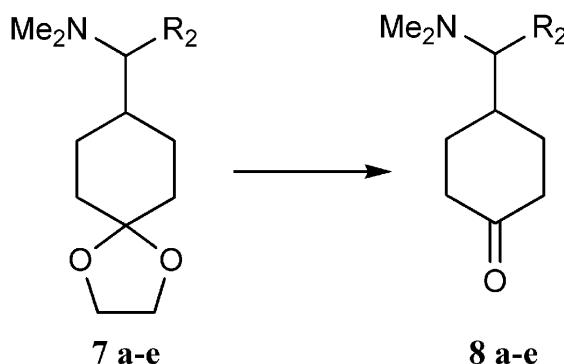
T H F 中でフェニルエチルマグネシウムクロライドの 1 M 溶液 (242 ml, 242 mmol) に、アルゴン及び氷冷下に無水 T H F (180 ml) 中にアミノニトリル 6 (21.93 g, 97 mmol) を有する溶液を滴加し、ついで 20 時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム (100 ml) 及び 水 (100 ml) を加え、ジエチルエーテル (3 × 100 ml) で抽出する。有機相を水及び 飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

收量 : 34 g (>100 %).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 27, 43 (t); 28, 95 (t); 29, 42 (t); 34, 82 (t); 35, 40 (t); 38, 76 (d); 41, 16 (q); 64, 17 (t); 67, 41 (d); 108, 86 (s); 125, 41 (d); 127, 66 (d); 128, 11 (d); 142, 69 (s).

【 0 1 0 2 】

【化 1 9】



【 0 1 0 3 】

4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキサン 8 a ( $R^2 = 4$ -フルオロフェニル)

ケタール 7a の粗生成物(26 g, 88 mmol)を水 (40 ml)に溶解させ、濃塩酸 (59 ml)を添加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル (

2 × 1 0 0 m l ) で抽出し、水性相を氷冷下に、5 N NaOH でアルカリ性に調整し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m l ) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。

収量： 21,36 g (98 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98 (d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s); 211,44 (s)。

【 0 1 0 4 】

4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキサノン 8 b (R<sup>2</sup> = 3-フルオロフェニル)

ケタール 7 b (30,3 g, 103 mmol) を水 (44 ml) に溶解させ、濃塩酸 (64 ml) を添加し、ついで 20 時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m l) で振出し、水性相を氷冷下に、5 N NaOH でアルカリ性に調整し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m l) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。ケトンを無色固体として単離する。

収量： 22,4 g (87 %)

融点： 72 - 75 °C

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37 (d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16; 163,60; 211,40 (s)。

【 0 1 0 5 】

4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサノン 8 c (R<sup>2</sup> = 4-クロロフェニル)

ケタール 7 c (30,98 g, 100 mmol) を水 (44 ml) に溶解させ、濃塩酸 (64 ml) を添加し、ついで 20 時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m l) で振出し、水性相を氷冷下に、5 N NaOH でアルカリ性に調整し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m l) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。ケトンを油状物として単離する。

収量： 21,9 g (82 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 28,88 (t); 30,45 (t); 36,89 (t); 40,49 (t); 40,74 (t); 41,83 (q); 73,12 (d); 127,87 (d); 130,16 (d); 132,75 (d); 13470 (s); 211,35 (s)。

【 0 1 0 6 】

4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサノン 8 d (R<sup>2</sup> = 2-チオニル)

ケタール 7 d (2,80 g, 10 mmol) を水 (4,4 ml) に溶解させ、濃塩酸 (6,4 ml) を添加し、ついで 20 時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m l) で振出し、水性相を氷冷下に、5 N NaOH でアルカリ性に調整し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m l) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。ケトンを油状物として単離する。

収量： 1,79 g (75 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 30,02 (t); 30,18 (t); 38,84 (t); 40,29 (t); 39,28 (d); 41,17 (q); 68,24 (d); 123,88 (d); 126,01 (d); 126,34 (d); 138,77 (d); 211,49 (s)。

【 0 1 0 7 】

4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサノン 8 e (R<sup>2</sup> = フェネチル)

ケタール 7 e の粗生成物 (29,6 g, 97 mmol) を水 (44 ml) に溶解させ、濃塩酸 (64 ml) を添加し、ついで 20 時間室温で攪拌する。反応混合物をジエチルエーテル (2 × 1 0 0 m l) で振出し、水性相を氷冷下に、5 N NaOH でアルカリ性に調整し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m l) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。ケトンを無色油状物として単離する。

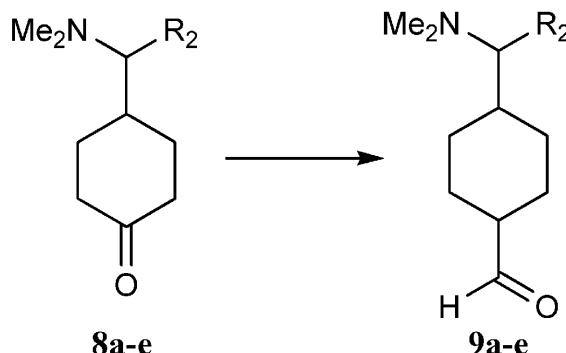
収量： 16.9 g (58 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)： 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t) 50

); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s)。

## 【0108】

## 【化20】



## 【0109】

4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキサン-カルボアルデヒド 9a (R<sup>2</sup> = 4-フルオロフェニル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (25.7 g, 75 mmol)を無水THF (100 ml)にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (70 ml)に溶解されたカリウム-tert-ブチラート (8.42 g, 75 mmol)を0℃で滴加し、ついで15分0℃で攪拌する。

## 【0110】

ついで、無水THF (75 ml)に溶解したケトン 8a (12.44 g, 50 mmol)を上記溶液に室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (38 ml)及び6N HCl (112 ml)を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、エーテル (10 × 50 ml)で抽出し、水性相を5N NaOHでpH 1.1にし、酢酸エステル (3 × 50 ml)で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル/シクロヘキサン (1:1)を用いて精製する。

収量: 9.13 g (70%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): δ = 1.97 (s, 3 H); 1.99 (s, 3 H); 3.08 (d, 1 H, J = 9.06 Hz); 3.14 (d, 1 H, J = 9.82 Hz); 9.53 (s, 1 H); 9.56 (s, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 23.97; 24.21; 25.85; 26.02; 26.17; 27.35; 28.00; 29.90; 37.26; 38.34; 41.50; 41.95; 47.36; 50.55; 72.75; 75.84; 114.25; 114.45; 130.33; 130.40; 132.61; 160.41; 162.83; 204.10; 204.93。

## 【0111】

4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキサン-カルボアルデヒド (R<sup>2</sup> = 3-フルオロフェニル) 9b

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (15.42 g, 45 mmol)を無水THF (50 ml)にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (50 ml)に溶解したカリウム-tert-ブチラート (5.05 g, 45 mmol)を0℃で滴加し、ついで15分0℃で攪拌する。

## 【0112】

ついで、無水THF (50 ml)に溶解したケトン 8b (7.48 g, 0.30 mmol)を上記溶液に室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (25 ml)及び6N HCl (75 ml)を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、エーテル (10 × 50 ml)で抽出し、水性相を5N NaOHでpH 1.1にし、酢酸エステル (3 × 50 ml)で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル/シクロヘキサン (1:1)を用いて精製する

10

20

30

40

50

。

収量： 6.55 g (83 %)。

融点：： 40-43 。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル):  $\delta$  = 1,99 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 3,10 (d, 1 H,  $J$  = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1 H,  $J$  = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85。

## 【0113】

10

4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド  
9 c ( $R^2$  = 4-クロロフェニル)

無水THF (200 ml) 中に(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (68,55 g, 200 mmol) をアルゴン下で懸濁させ、無水THF (300 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (22,44 g, 200 mmol) を 0 度滴加し、ついで 15 分 0 度攪拌する。

## 【0114】

ついで、無水THF (200 ml) に溶解したケトン 8 c (38 g, 143 mmol) を上記溶液に室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (150 ml) 及び 6 N HCl (450 ml) を滴加して加水分解する。室温で 1 時間攪拌後、エーテル (10 × 100 ml) で抽出し、水性相を 5 N NaOH で pH 1.1 にし、酢酸エステル (3 × 100 ml) で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物を 2 つのシリカゲルカラム (400 g) を介して 酢酸エステル / シクロヘキサン (1 : 1) を用いて精製する。

収量： 32.17 g (80 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル):  $\delta$  = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (d, 1 H,  $J$  = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1 H,  $J$  = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,55 (s, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2 つのジアステレオマー):  $\delta$  = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54; 127,65; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43; 203.98; 204.82。

20

30

## 【0115】

4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド  
9 d ( $R^2$  = 2-チエニル)

無水THF (70 ml) に(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (20,56 g, 60 mmol) をアルゴン下で懸濁させ、無水THF (70 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (6,73 g, 60 mmol) を 0 度滴加し、ついで 15 分 0 度攪拌する。

## 【0116】

40

ついで、無水THF (70 ml) に溶解した ケトン 8 d (9,4 g, 40 mmol) を上記溶液に室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (60 ml) 及び 6 N HCl (180 ml) を滴加して加水分解する。室温で 1 時間攪拌後、エーテル (5 × 50 ml) で抽出し、水性相を 5 N NaOH で pH 1.1 にし、酢酸エステル (3 × 50 ml) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッショングラフィーによって 酢酸エステル / シクロヘキサン (1 : 1) を用いて精製する。収量： 7.66 g (77 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル):  $\delta$  = 2,03 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,44 (d, 1 H,  $J$  = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1 H,  $J$  = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2 つのジアステレオマー):  $\delta$  = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 47,48; 50,49; 67,81;

50

69, 79; 123, 61; 123, 70; 125, 89; 126, 20; 126, 24; 139, 14; 139, 48; 204, 07; 204, 82.

( 0 1 1 7 )

4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサン-カルボアルデヒド 9 e (R<sup>2</sup> = フェネチル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (20.56 g, 60 mmol) を無水 THF (85 ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水 THF (70 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (6.73 g, 60 mmol) を 0° で滴加し、ついで 15 分 0° で攪拌する。

[ 0 1 1 8 ]

ついで、無水THF(60 ml)に溶解したケトン8e(10.2 g, 40 mmol)を上記溶液に室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水(35 ml)及び6N HCl

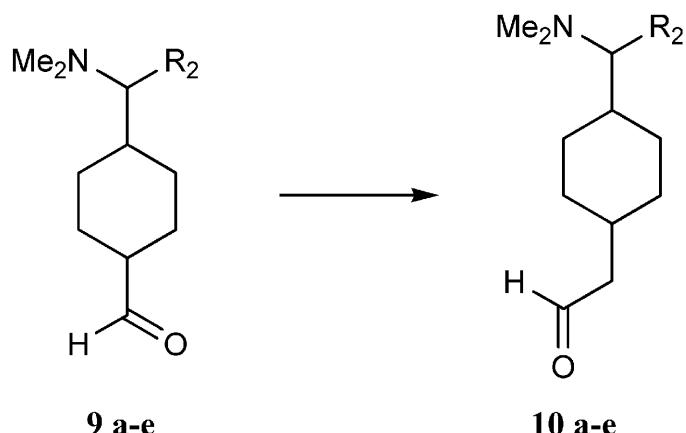
(90ml)を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、エーテル(10×50ml)で抽出し、水性相を5N NaOHでpH11にし、酢酸エステル(3×50ml)で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル/シクロヘキサン(1:1)を用いて精製する。収量: 6.73g (63%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): δ = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H ジクロロメタン); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27; 39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44; 128,02; 128,13; 131,15; 131,17; 142,45; 204,10; 205,01。

[ 0 1 1 9 ]

### 【化 2 1】



[ 0 1 2 0 ]

{4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド 10a ( $R^2 = 4$ -フルオロフェニル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (43,53 g, 127 mmol) を無水 THF (200 ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水 THF (130 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (14,25 g, 127 mmol) を 0 度で滴加し、ついで 15 分 0 度で攪拌する。

[ 0 1 2 1 ]

ついで、無水THF（130ml）に溶解したアルデヒド9a（22.3g, 85mmol）を室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水（80ml）及び6N HCl（200ml）を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、10回エーテル（それぞれ100ml）で抽出する。水性相を5N NaOHでpH11にし、3回酢酸エステル（それぞれ100ml）で振出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル／シクロヘキサン（1:1）を用いて精製する。

収量 : 15,8 g (67 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15; 202,23。

【0122】

{4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロフェニル)-メチル]-シクロヘキシリル}-アセトアルデヒド 10 b (R<sup>2</sup> = 3-フルオロフェニル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (26,73 g, 78 mmol) を無水THF (90 ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (90 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (8,75 g, 78 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【0123】

ついで、無水THF (90 ml) に溶解したアルデヒド 9 b (13,69 g, 52 mmol) を室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (50 ml) 及び 6 N HCl (150 ml) を滴加して加水分解する。室温で 1 時間攪拌後、10回エーテル (それぞれ 50 ml) で抽出する。水性相を 5 N NaOH で pH 1.1 にし、3回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル / シクロヘキサン (1 : 1) を用いて精製する。

収量 : 12.61 g (87 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27。

【0124】

{4-[(4-クロロフェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシリル}-アセトアルデヒド 10 c (R<sup>2</sup> = 4-クロロフェニル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (25,02 g, 73 mmol) を無水THF (90 ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (90 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (8,19 g, 73 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【0125】

ついで、無水THF (90 ml) に溶解したアルデヒド 9 c (13,86 g, 49 mmol) を室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (50 ml) 及び 6 N HCl (150 ml) を滴加して加水分解する。室温で 1 時間攪拌後、10回エーテル (それぞれ 50 ml) で抽出する。水性相を 5 N NaOH で pH 1.1 にし、3回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エステル / シクロヘキサン (1 : 1) を用いて精製する。

収量 : 12.07 g (84 %)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20。

【0126】

{4-[ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル]-シクロヘキシリル}-アセトアルデヒド 10 d (R<sup>2</sup> = 2-チエニル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (28,79 g, 84 mmol) を無水THF (100 ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (100 ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (9,42 g, 84 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌

10

20

30

40

50

する。

【0127】

ついで、無水THF (100ml) に溶解したアルデヒド9d (14,08 g, 56 mmol) を室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (50ml) 及び 6N HCl (150ml) を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、10回エーテル (それぞれ50ml) で抽出する。水性相を5N NaOHでpH11にし、3回酢酸エステル (それぞれ100ml) で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって 酢酸エステル / シクロヘキサン (1:2) を用いて精製する。

収量： 11.48 g (77 %)。

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49; 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61。

【0128】

[4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド 10e (R<sup>2</sup> = フェネチル)

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド (50,3 g, 147 mmol) を無水THF (150ml) にアルゴン下で懸濁させ、無水THF (140ml) に溶解したカリウム-tert-ブチラート (16,5 g, 147 mmol) を0で滴加し、ついで15分0で攪拌する。

【0129】

ついで、無水THF (150ml) に溶解したアルデヒド9e (27,0 g, 98 mmol) を室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (102ml) 及び 6N HCl (240ml) を滴加して加水分解する。室温で1時間攪拌後、5回エーテル (それぞれ200ml) で抽出する。水性相を氷冷下に、5N NaOHでpH11にし、3回酢酸エステル (それぞれ200ml) で振出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を介して乾燥させ、減圧で蒸発させる。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって 酢酸エステル / シクロヘキサン (1:1) を用いて精製する。

収量： 18,1 g (64 %)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 2つのジアステレオマー): δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48; 68,09。

例：

9a 4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

9b 4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

9c 4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサンカルボアルデヒド

9d 4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

9e 4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

10a {4-[ジメチルアミノ-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

10b {4-[ジメチルアミノ-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

10c {4-[(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド

10d [4-(ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

10e [4-(1-ジメチルアミノ-3-フェニル-プロピル)-シクロヘキシル]-アセトアルデヒド

10

20

30

40

50

本発明のイミダゾリン誘導体の合成は、促進剤SLT106 (Firma Chemspeed Ltd) を用いて行われる。

【0130】

自動化された合成の合成処理工程

乾燥した13mlの二重ジャケット-ガラス製反応容器 (Chemspeed) 中に室温で 220  $\mu\text{mol}$  のアミン誘導体 (溶液II、1.1ml、メタノール中に0.2M) を予め入れ、ついで220  $\mu\text{mol}$  のアルデヒド誘導体 (溶液I、1.1ml、メタノール中に0.2M) 及び110  $\mu\text{mol}$  のイソニトリル誘導体 (溶液III、1ml、メタノール中に0.1M) を添加する。ついで10時間還流加熱する。反応の終了後、溶剤を除去する。精製をHPLCを用いて行う。精製をHPLC-MSを介して行う。すべての記載した事例において、正確な質量をM+1として測定した。

10

例：

【0131】

【表1】

| 番号  | 名称  | 質量     |
|-----|---|--------|
| 49. | 1-ベンジル-4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル]-4-{4-[4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル}-4-カルボン酸メチルエステル                         | 591.24 |
| 50. | 1-ベンジル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル]-4-カルボン酸メチルエステル   | 537.31 |
| 51. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-4-{4-[4-クロロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル}-4-カルボン酸メチルエステル   | 545.30 |
| 52. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-{4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-シクロヘキシルアミノ-メチル]-シクロヘキシル}-4-カルボン酸メチルエステル   | 595.30 |
| 53. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル]-1-シクロヘキシル-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4-カルボン酸メチルエステル                                       | 559.32 |
| 54. | メチル-4-sec-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル-4-カルボン酸メチルエステル   | 529.34 |
| 55. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル-4-メチルスルファニルメチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 533.28 |
| 56. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-{4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシルメチル-1-シクロヘキシル-4-カルボン酸メチルエステル  | 609.32 |
| 57. | 5-[4-ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル]-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル  | 463.27 |
| 58. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル  | 539.30 |
| 59. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル  | 505.27 |
| 60. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-{4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキシル]-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル   | 555.27 |
| 61. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル  | 519.29 |
| 62. | 4-sec-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-シクロヘキシルメチル]-1-シクロヘキシル-4-カルボン酸メチルエステル  | 489.31 |
| 63. | 5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-4-{4-[4-クロロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシル}-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル                                | 493.25 |
| 64. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシル-4-メチルスルファニルメチル-1-プロピル-4-カルボン酸メチルエステル   | 569.28 |
| 65. | 1-ブチル-5-[4-ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル]-メチル]-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 503.32 |
| 66. | 1-ブチル-5-[4-ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル]-メチル]-シクロスルファニルメチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 477.28 |
| 67. | 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシル-4-カルボン酸メチルエステル  | 553.31 |
| 68. | 1-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-1-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチルアミノ-メチル]-1-シクロヘキシル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル | 519.29 |
| 69. | 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-1-シクロヘキシル-4-カルボン酸メチルエステル  | 569.28 |
| 70. | 1-ブチル-5-[4-(4-クロロ-フェニル)-ジメチル]-シクロヘキシル-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 533.30 |
| 71. | 5-[4-(ジメチルアミノ-3-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル   | 513.36 |
| 72. | 1-ブチル-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシル-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 517.33 |
| 73. | 1-ブチル-4-sec-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4-カルボン酸メチルエステル                                     | 487.36 |
| 74. | 1-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4-カルボン酸メチルエステル   | 491.30 |
| 75. | 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-カルボン酸メチルエステル  | 567.33 |
| 76. | 1-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-4-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4-カルボン酸メチルエステル  | 517.33 |
| 77. | 1-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-4-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-メチルスルファニルメチル-4-カルボン酸メチルエステル   | 491.30 |
| 78. | 1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フルオロ-ブロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4-カルボン酸メチルエステル   | 527.37 |
| 79. | 4-ベンジルスルファニルメチル-1-ブチル-5-[4-(1-ジメチルアミノ-3-フルオロ-ブロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-カルボン酸メチルエステル   | 577.37 |
| 80. | 5-[4-ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル]-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル   | 565.33 |
| 81. | 4-sec-ブチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-カルボン酸メチルエステル  | 535.36 |
| 82. | 4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-カルボン酸メチルエステル  | 615.33 |
| 83. | 5-[4-(ジメチルアミノ-4-フルオロ-フェニル)-メチル]-1-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-ブチル-4-カルボン酸メチルエステル  | 565.33 |
| 84. | 5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-ブロピル)-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-1-フルオロ-4-カルボン酸メチルエステル  | 575.37 |
| 85. | 1-ベンジル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-4-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル                        | 551.32 |
| 86. | 1-ベンジル-4-ベンジルスルファニルメチル-5-[4-(ジメチルアミノ-3-フルオロ-フェニル)-メチル]-シクロヘキシルメチル]-4-カルボン酸メチルエステル   | 601.31 |





## 本発明の化合物の有効性の試験

ヒト  $\mu$  - オピエート受容体に対する親和性の測定方法

ヒト  $\mu$  - オピアート受容体に対する受容体親和性を、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  $\text{CHO-K1}$  細胞----- これはヒト  $\mu$  - オピエート受容体 を発現する(RB-HOM-受容体membran-Praparation、NEN社、Zaventem、ベルギー)----- の受容体膜調製物 (250  $\mu\text{L}$  の インキュベーション混合物あたり 15 - 40  $\mu\text{g}$  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リ-1,4-ジアミン誘導体の系統的希釈物を、1 nmol / 1 の 放射性リガンド [ $^3\text{H}$ ] - 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  $\mu\text{L}$  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、0.06 重量% ウシ血清アルブミンが補充された 50 mmol / 1 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 100  $\mu\text{mol}$  / 1 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を 20 分間 1000 g で遠心分離し、放射能を -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 Verdrängung)をヒト  $\mu$  - オピアート受容体へのその結合から 1  $\mu\text{mol}$  / 1 の供試化合物濃度で測定し、特異結合の阻害率 (%阻害) として示す。

10

20

30

【0133】

表 1 : 選ばれたアルデヒドの  $\mu$  - 親和性

【0134】

【表 2】

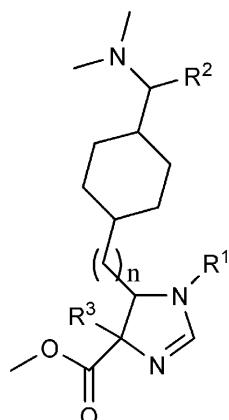
| 番号  | $\mu$ - オピオイド受容体、%阻害 [1 $\mu\text{M}$ ] |
|-----|---|
| 9c  | 45                                      |
| 10c | 50                                      |
| 10b | 67                                      |
| 9d  | 69                                      |
| 10d | 79                                      |

【0135】

表 2 : 例 11 - 161 の  $\mu$  - 親和性 :

【0136】

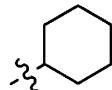
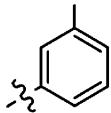
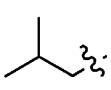
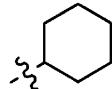
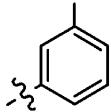
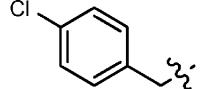
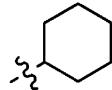
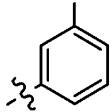
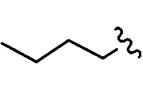
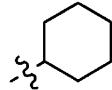
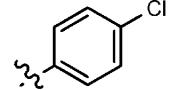
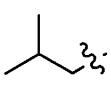
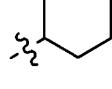
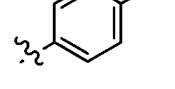
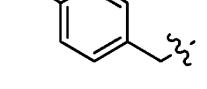
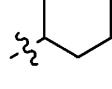
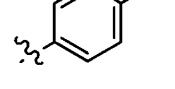
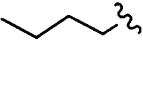
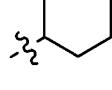
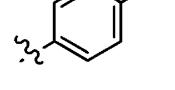
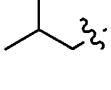
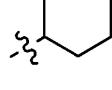
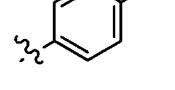
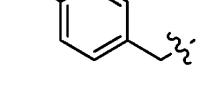
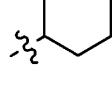
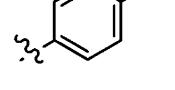
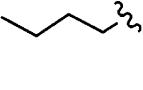
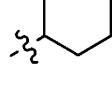
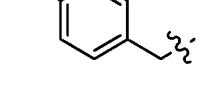
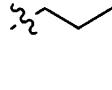
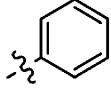
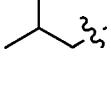
【化 22】

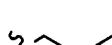
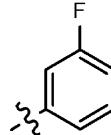
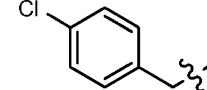
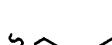
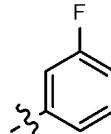
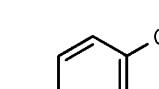
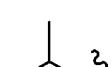
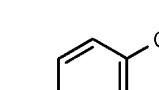
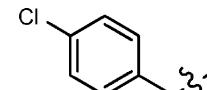
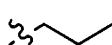
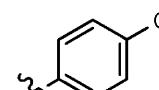
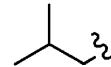
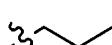
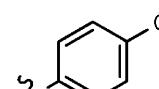
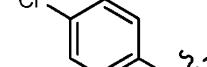
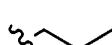
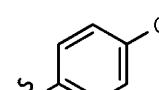
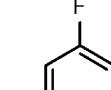
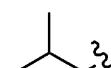
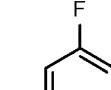
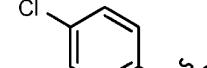
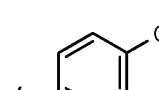
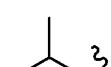
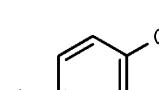


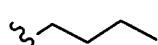
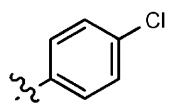
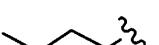
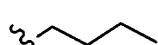
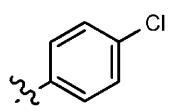
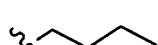
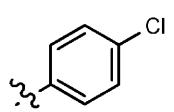
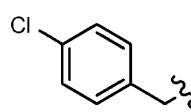
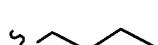
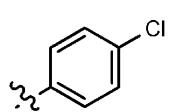
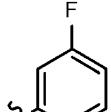
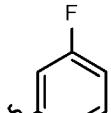
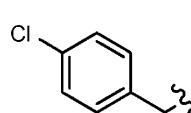
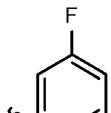
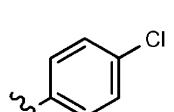
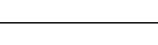
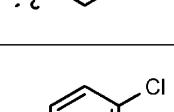
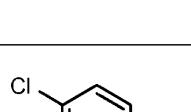
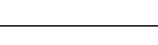
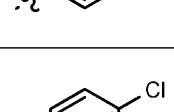
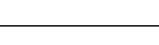
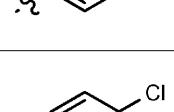
40

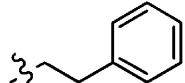
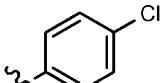
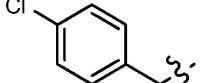
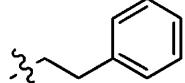
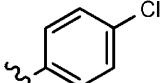
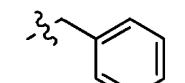
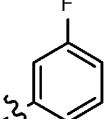
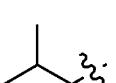
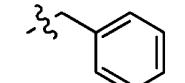
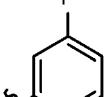
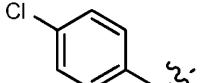
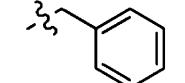
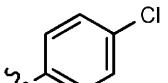
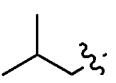
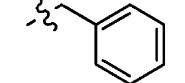
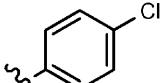
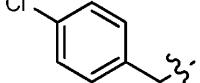
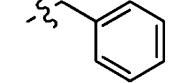
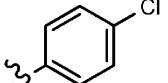
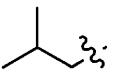
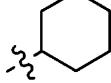
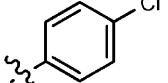
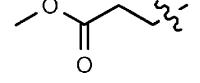
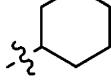
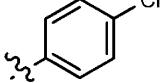
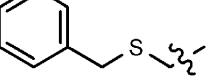
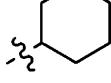
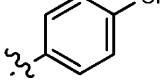
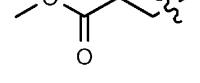
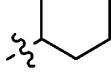
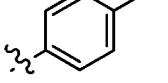
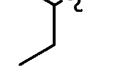
【0137】

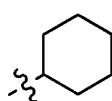
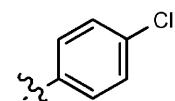
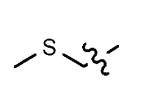
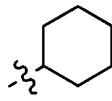
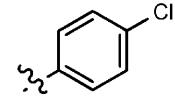
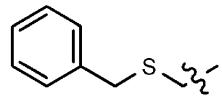
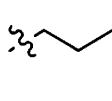
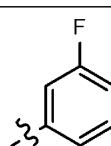
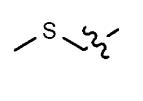
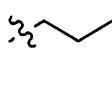
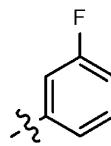
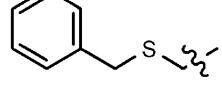
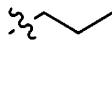
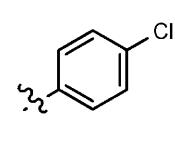
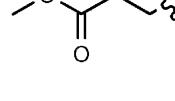
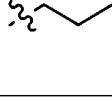
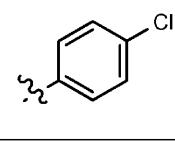
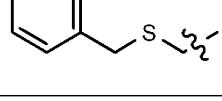
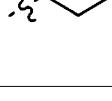
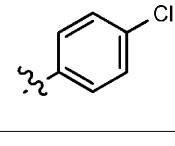
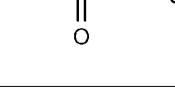
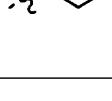
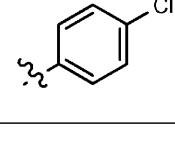
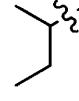
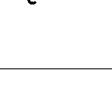
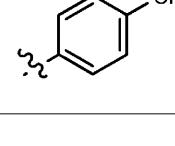
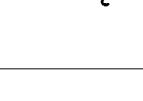
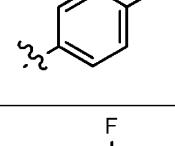
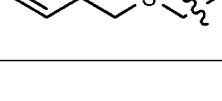
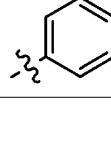
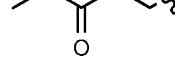
【表3】

| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 11 | 0 |    |    |     | 84                    |
| 12 | 0 |    |    |    | 73                    |
| 13 | 0 |    |    |    | 94                    |
| 14 | 0 |    |    |     | 92                    |
| 15 | 0 |   |   |   | 76                    |
| 16 | 0 |  |  |  | 92                    |
| 17 | 1 |  |  |   | 96                    |
| 18 | 1 |  |  |  | 90                    |
| 19 | 1 |  |  |  | 96                    |
| 20 | 1 |  |  |  | 95                    |
| 21 | 0 |  |  |   | 83                    |

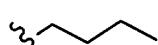
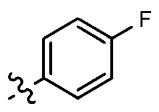
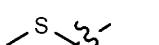
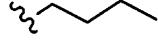
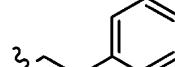
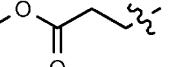
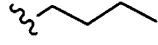
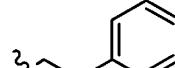
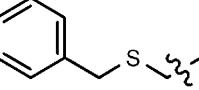
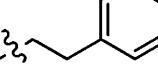
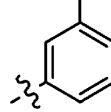
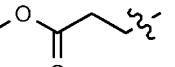
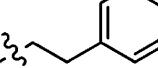
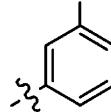
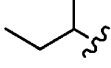
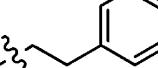
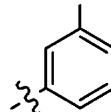
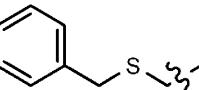
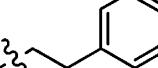
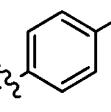
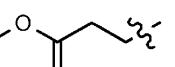
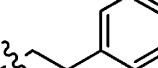
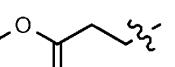
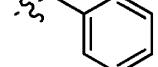
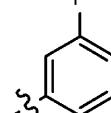
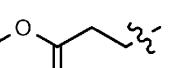
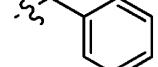
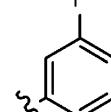
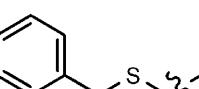
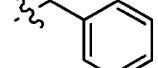
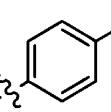
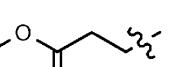
| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 22 | 0 |    |    |    | 88                    |
| 23 | 0 |    |    |    | 76                    |
| 24 | 0 |    |    |    | 89                    |
| 25 | 0 |    |    |    | 83                    |
| 26 | 1 |   |   |   | 96                    |
| 27 | 1 |  |  |  | 96                    |
| 28 | 1 |  |  |  | 97                    |
| 29 | 0 |  |  |  | 89                    |
| 30 | 0 |  |  |  | 89                    |
| 31 | 0 |  |  |  | 91                    |
| 32 | 0 |  |  |  | 74                    |

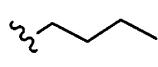
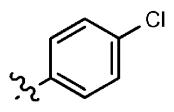
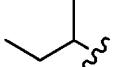
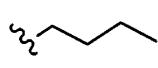
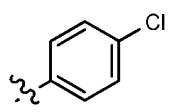
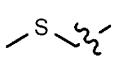
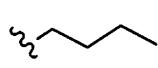
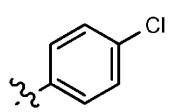
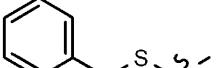
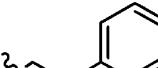
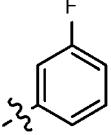
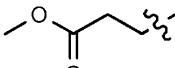
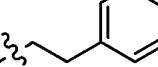
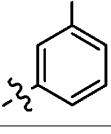
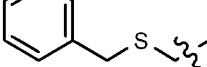
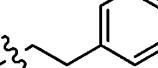
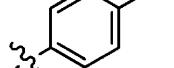
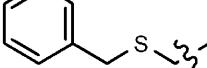
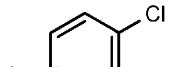
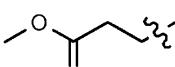
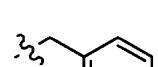
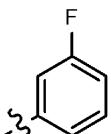
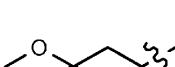
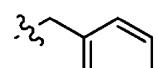
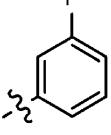
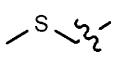
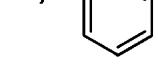
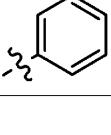
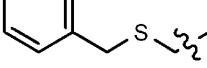
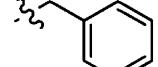
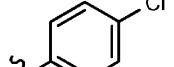
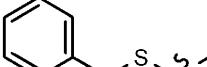
| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 33 | 0 |    |    |    | 85                    |
| 34 | 1 |    |    |    | 98                    |
| 35 | 1 |    |    |    | 92                    |
| 36 | 1 |    |    |    | 97                    |
| 37 | 0 |    |   |    | 93                    |
| 38 | 0 |  |  |  | 84                    |
| 39 | 0 |  |  |  | 88                    |
| 40 | 0 |  |  |  | 95                    |
| 41 | 0 |  |  |  | 79                    |
| 42 | 0 |  |  |  | 94                    |
| 43 | 1 |  |  |  | 97                    |

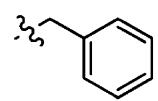
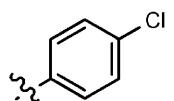
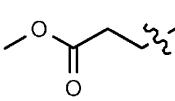
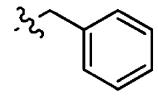
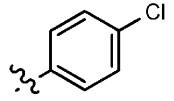
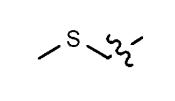
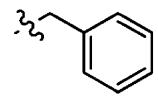
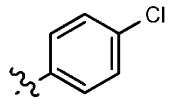
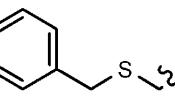
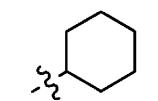
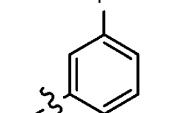
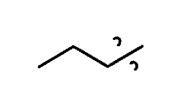
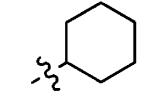
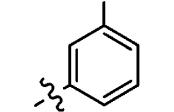
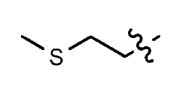
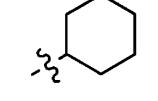
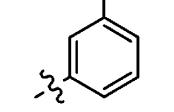
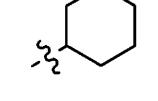
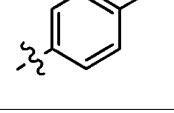
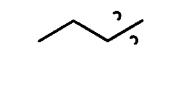
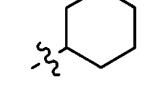
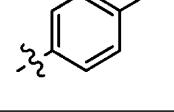
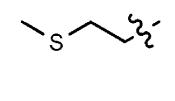
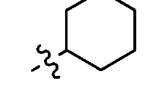
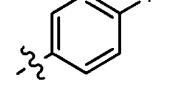
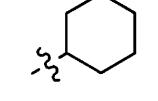
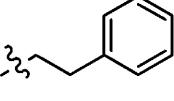
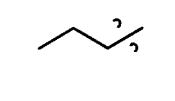
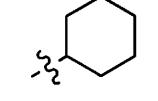
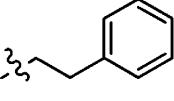
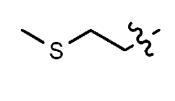
| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 44 | 1 |    |    |    | 91                    |
| 45 | 1 |    |    |    | 97                    |
| 46 | 0 |    |    |    | 92                    |
| 47 | 0 |    |    |    | 74                    |
| 48 | 0 |   |   |   | 93                    |
| 49 | 0 |  |  |  | 84                    |
| 50 | 1 |  |  |  | 94                    |
| 51 | 0 |  |  |  | 96                    |
| 52 | 0 |  |  |  | 99                    |
| 53 | 1 |  |  |  | 96                    |
| 54 | 1 |  |  |  | 100                   |

| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 55 | 1 |    |    |    | 91                    |
| 56 | 1 |    |    |    | 97                    |
| 57 | 0 |    |    |    | 86                    |
| 58 | 0 |    |    |    | 81                    |
| 59 | 0 |   |   |   | 84                    |
| 60 | 0 |  |  |  | 95                    |
| 61 | 1 |  |  |  | 93                    |
| 62 | 1 |  |  |   | 98                    |
| 63 | 1 |  |  |  | 97                    |
| 64 | 1 |  |  |  | 98                    |
| 65 | 0 |  |  |  | 78                    |

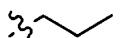
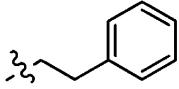
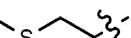
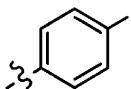
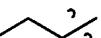
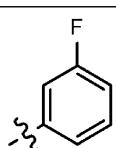
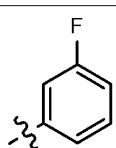
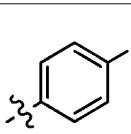
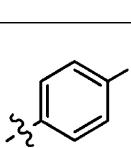
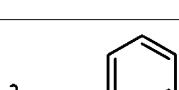
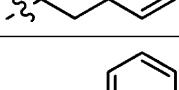
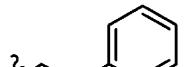
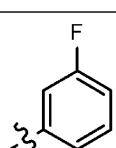
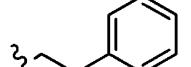
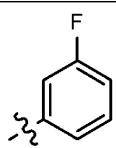
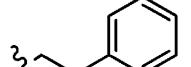
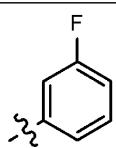
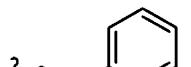
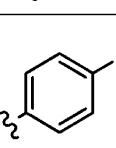
| 番号 | n | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 66 | 0 |                |                |                | 89                    |
| 67 | 0 |                |                |                | 88                    |
| 68 | 0 |                |                |                | 90                    |
| 69 | 0 |                |                |                | 95                    |
| 70 | 1 |                |                |                | 96                    |
| 71 | 1 |                |                |                | 78                    |
| 72 | 1 |                |                |                | 95                    |
| 73 | 1 |                |                |                | 92                    |
| 74 | 1 |                |                |                | 95                    |
| 75 | 1 |                |                |                | 98                    |
| 76 | 1 |                |                |                | 93                    |

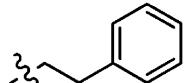
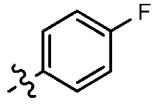
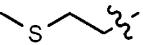
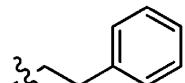
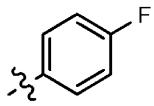
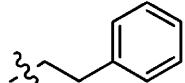
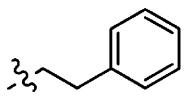
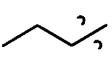
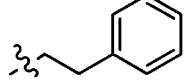
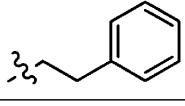
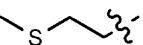
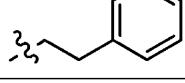
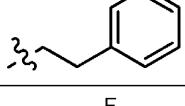
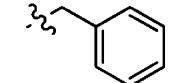
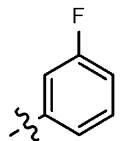
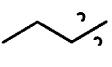
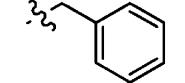
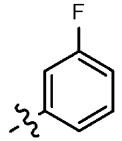
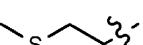
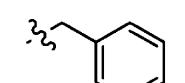
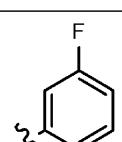
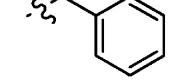
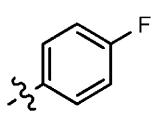
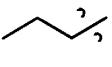
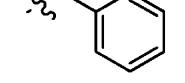
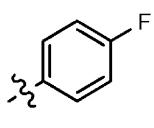
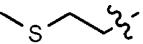
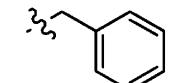
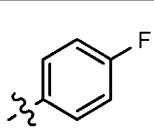
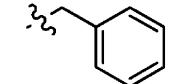
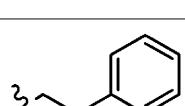
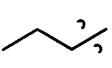
| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 77 | 1 |    |    |    | 88                    |
| 78 | 1 |    |    |    | 67                    |
| 79 | 1 |    |    |    | 79                    |
| 80 | 1 |    |    |    | 90                    |
| 81 | 1 |    |   |    | 76                    |
| 82 | 1 |  |  |  | 95                    |
| 83 | 1 |  |  |  | 77                    |
| 84 | 1 |  |  |  | 75                    |
| 85 | 1 |  |  |  | 95                    |
| 86 | 1 |  |  |  | 71                    |
| 87 | 1 |  |  |  | 95                    |

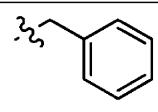
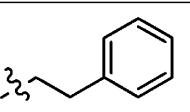
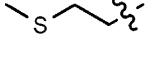
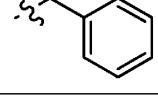
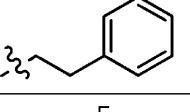
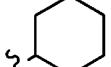
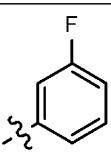
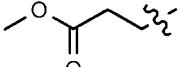
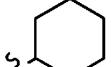
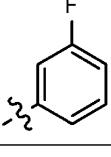
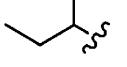
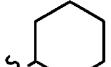
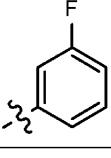
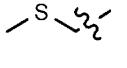
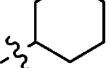
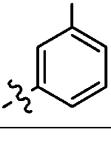
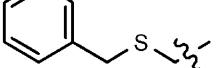
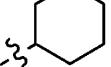
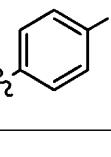
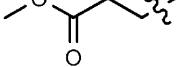
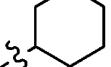
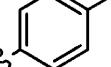
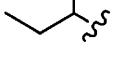
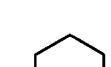
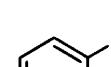
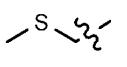
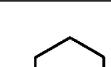
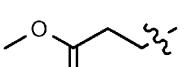
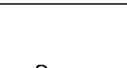
| 番号 | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|----|---|---|---|--|-----------------------|
| 88 | 1 |    |    |    | 98                    |
| 89 | 1 |    |    |    | 96                    |
| 90 | 1 |    |    |    | 99                    |
| 91 | 0 |    |    |    | 85                    |
| 92 | 0 |   |   |   | 95                    |
| 93 | 0 |  |  |  | 92                    |
| 94 | 1 |  |  |  | 97                    |
| 95 | 0 |  |  |  | 94                    |
| 96 | 0 |  |  |  | 97                    |
| 97 | 0 |  |  |  | 97                    |
| 98 | 0 |  |  |  | 95                    |

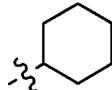
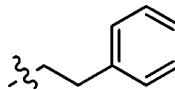
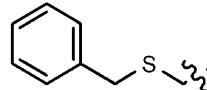
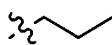
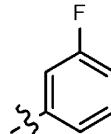
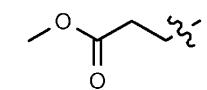
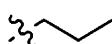
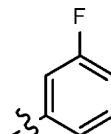
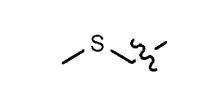
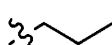
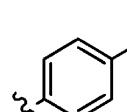
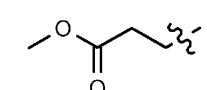
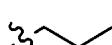
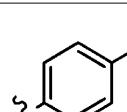
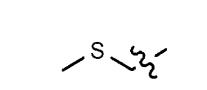
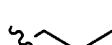
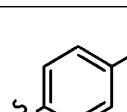
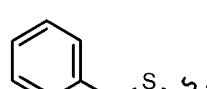
| 番号  | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|---|---|--|-----------------------|
| 99  | 1 |    |    |    | 100                   |
| 100 | 1 |    |    |    | 97                    |
| 101 | 1 |    |    |    | 96                    |
| 102 | 1 |    |    |    | 91                    |
| 103 | 1 |   |   |   | 99                    |
| 104 | 1 |  |  | Me   | 93                    |
| 105 | 1 |  |  |  | 95                    |
| 106 | 1 |  |  |  | 92                    |
| 107 | 1 |  |  | Me   | 87                    |
| 108 | 1 |  |  |  | 86                    |
| 109 | 1 |  |  |  | 87                    |

| 番号  | n | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 110 | 1 |                |                | Me             | 67                    |
| 111 | 1 |                |                |                | 90                    |
| 112 | 1 |                |                |                | 95                    |
| 113 | 1 |                |                |                | 92                    |
| 114 | 1 |                |                |                | 86                    |
| 115 | 0 |                |                |                | 98                    |
| 116 | 0 |                |                |                | 101                   |
| 117 | 1 |                |                | Me             | 88                    |
| 118 | 1 |                |                |                | 87                    |
| 119 | 1 |                |                |                | 90                    |
| 120 | 1 |                |                |                | 62                    |

| 番号  | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|---|---|--|-----------------------|
| 121 | 1 |    |    |    | 77                    |
| 122 | 1 |    |    |    | 95                    |
| 123 | 1 |    |    |    | 98                    |
| 124 | 1 |    |    | Me   | 95                    |
| 125 | 1 |    |    |    | 91                    |
| 126 | 1 |  |  |  | 98                    |
| 127 | 1 |  |  |  | 74                    |
| 128 | 1 |  |  |  | 83                    |
| 129 | 1 |  |  |  | 93                    |
| 130 | 1 |  |  |  | 97                    |
| 131 | 1 |  |  | Me   | 100                   |
| 132 | 1 |  |  |  | 98                    |

| 番号  | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|---|---|--|-----------------------|
| 133 | 1 |    |    |    | 84                    |
| 134 | 1 |    |    | Me   | 92                    |
| 135 | 1 |    |    |    | 85                    |
| 136 | 1 |    |    |    | 76                    |
| 137 | 1 |    |    | Me   | 61                    |
| 138 | 1 |   |   |   | 101                   |
| 139 | 1 |  |  |  | 100                   |
| 140 | 1 |  |  | Me   | 98                    |
| 141 | 1 |  |  |  | 98                    |
| 142 | 1 |  |  |  | 97                    |
| 143 | 1 |  |  | Me   | 100                   |
| 144 | 1 |  |  |  | 90                    |

| 番号  | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|---|---|--|-----------------------|
| 145 | 1 |    |    |    | 79                    |
| 146 | 1 |    |    | Me   | 79                    |
| 147 | 1 |    |    |    | 98                    |
| 148 | 1 |    |    |    | 95                    |
| 149 | 1 |    |    |    | 99                    |
| 150 | 1 |  |  |  | 98                    |
| 151 | 1 |  |  |  | 95                    |
| 152 | 1 |  |  |  | 93                    |
| 153 | 1 |  |  |  | 93                    |
| 154 | 1 |  |  |  | 82                    |
| 155 | 1 |  |  |  | 86                    |

| 番号  | n | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | μ-オピオイド受容体、%阻害 [1 μM] |
|-----|---|---|---|--|-----------------------|
| 156 | 1 |    |    |    | 92                    |
| 157 | 1 |    |    |    | 91                    |
| 158 | 1 |    |    |    | 95                    |
| 159 | 1 |    |    |    | 79                    |
| 160 | 1 |   |   |   | 74                    |
| 161 | 1 |  |  |  | 91                    |

10

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|  |   |  |
|--|---|--|
|  |   | International application No<br>PCT/EP2006/012221            |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04   |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D  |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |   |  |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data  |   |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| A  | WO 01/49654 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; PUETZ CLAUDIA [DE]; STRASSBURGER WOLFGANG [DE];) 12 July 2001 (2001-07-12)<br>examples<br>----- | 1-15   |
| A  | WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US])<br>11 December 2003 (2003-12-11)<br>examples<br>-----   | 1-15   |
| A  | WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US])<br>4 March 1999 (1999-03-04)<br>examples<br>----- | 1-15   |
| A  | WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US])<br>4 March 1999 (1999-03-04)<br>examples<br>----- | 1-15   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.  |   | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |   |  |
| Date of the actual completion of the International search<br><br>25 April 2007   | Date of mailing of the International search report<br><br>08/05/2007  |  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016   | Authorized officer<br><br>Menegaki, Fotini  |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2006/012221

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--|------------------|
| WO 0149654                             | A 12-07-2001     | AR 033506 A1            |  | 26-12-2003       |
|  |                  | AT 282021 T             |  | 15-11-2004       |
|  |                  | AU 780547 B2            |  | 24-03-2005       |
|  |                  | AU 2843801 A            |  | 16-07-2001       |
|  |                  | BR 0016942 A            |  | 10-06-2003       |
|  |                  | CA 2396304 A1           |  | 12-07-2001       |
|  |                  | CN 1437576 A            |  | 20-08-2003       |
|  |                  | CZ 20022337 A3          |  | 13-11-2002       |
|  |                  | DE 10000312 A1          |  | 12-07-2001       |
|  |                  | EP 1246793 A2           |  | 09-10-2002       |
|  |                  | ES 2231312 T3           |  | 16-05-2005       |
|  |                  | HK 1050889 A1           |  | 24-06-2005       |
|  |                  | HU 0204001 A2           |  | 28-11-2003       |
|  |                  | JP 2003519210 T         |  | 17-06-2003       |
|  |                  | MX PA02006700 A         |  | 30-09-2002       |
|  |                  | NO 20022985 A           |  | 28-08-2002       |
|  |                  | NZ 520467 A             |  | 27-02-2004       |
|  |                  | PL 364873 A1            |  | 27-12-2004       |
|  |                  | PT 1246793 T            |  | 31-03-2005       |
|  |                  | SK 9812002 A3           |  | 04-02-2003       |
|  |                  | US 2003069288 A1        |  | 10-04-2003       |
|  |                  | ZA 200206151 A          |  | 03-11-2003       |
| WO 03101969                            | A 11-12-2003     | AU 2003234507 A1        |  | 19-12-2003       |
|  |                  | AU 2003240533 A1        |  | 19-12-2003       |
|  |                  | CA 2486836 A1           |  | 11-12-2003       |
|  |                  | CA 2486872 A1           |  | 11-12-2003       |
|  |                  | EP 1532117 A1           |  | 25-05-2005       |
|  |                  | EP 1534686 A2           |  | 01-06-2005       |
|  |                  | WO 03101954 A2          |  | 11-12-2003       |
|  |                  | US 2005192330 A1        |  | 01-09-2005       |
|  |                  | US 2003232870 A1        |  | 18-12-2003       |
|  |                  | US 2003232998 A1        |  | 18-12-2003       |
| WO 9909829                             | A 04-03-1999     | AU 9034798 A            |  | 16-03-1999       |
|  |                  | CA 2302294 A1           |  | 04-03-1999       |
|  |                  | EP 0908180 A2           |  | 14-04-1999       |
|  |                  | JP 2001513532 T         |  | 04-09-2001       |
| WO 9909979                             | A 04-03-1999     | AU 8920798 A            |  | 16-03-1999       |
|  |                  | CA 2302442 A1           |  | 04-03-1999       |
|  |                  | EP 0906755 A2           |  | 07-04-1999       |
|  |                  | JP 2001513556 T         |  | 04-09-2001       |

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT   |  | Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP2006/012221                 |
|---|--|---|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES<br>INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04   |  |   |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC   |  |   |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE<br>Recherchierte Mindestprüffeld (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>C07D  |  |   |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüffeld gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen  |  |   |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data  |  |   |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN   |  |   |
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                             | Betr. Anspruch Nr.  |
| A   | WO 01/49654 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; PUETZ CLAUDIA [DE]; STRASSBURGER WOLFGANG [DE];) 12. Juli 2001 (2001-07-12)<br>Beispiele | 1-15  |
| A   | WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US])<br>11. Dezember 2003 (2003-12-11)<br>Beispiele   | 1-15  |
| A   | WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US])<br>4. März 1999 (1999-03-04)<br>Beispiele  | 1-15  |
| A   | WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US])<br>4. März 1999 (1999-03-04)<br>Beispiele  | 1-15  |
| <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie   |  |   |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<br>*E* aktives Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<br>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<br>*V* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>*W* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann hahnbegängig ist<br>*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |  |   |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>25. April 2007   |  | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts<br>08/05/2007 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Menegaki, Fotini                 |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/012221

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument |   | Datum der Veröffentlichung |  | Mitglied(er) der Patentfamilie |  | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|--|--------------------------------|--|----------------------------|
| WO 0149654                                      | A | 12-07-2001                 |  | AR 033506 A1                   |  | 26-12-2003                 |
|   |   |                            |  | AT 282021 T                    |  | 15-11-2004                 |
|   |   |                            |  | AU 780547 B2                   |  | 24-03-2005                 |
|   |   |                            |  | AU 2843801 A                   |  | 16-07-2001                 |
|   |   |                            |  | BR 0016942 A                   |  | 10-06-2003                 |
|   |   |                            |  | CA 2396304 A1                  |  | 12-07-2001                 |
|   |   |                            |  | CN 1437576 A                   |  | 20-08-2003                 |
|   |   |                            |  | CZ 20022337 A3                 |  | 13-11-2002                 |
|   |   |                            |  | DE 10000312 A1                 |  | 12-07-2001                 |
|   |   |                            |  | EP 1246793 A2                  |  | 09-10-2002                 |
|   |   |                            |  | ES 2231312 T3                  |  | 16-05-2005                 |
|   |   |                            |  | HK 1050889 A1                  |  | 24-06-2005                 |
|   |   |                            |  | HU 0204001 A2                  |  | 28-11-2003                 |
|   |   |                            |  | JP 20033519210 T               |  | 17-06-2003                 |
|   |   |                            |  | MX PA02006700 A                |  | 30-09-2002                 |
|   |   |                            |  | NO 20022985 A                  |  | 28-08-2002                 |
|   |   |                            |  | NZ 520467 A                    |  | 27-02-2004                 |
|   |   |                            |  | PL 364873 A1                   |  | 27-12-2004                 |
|   |   |                            |  | PT 1246793 T                   |  | 31-03-2005                 |
|   |   |                            |  | SK 9812002 A3                  |  | 04-02-2003                 |
|   |   |                            |  | US 2003069288 A1               |  | 10-04-2003                 |
|   |   |                            |  | ZA 200206151 A                 |  | 03-11-2003                 |
| WO 03101969                                     | A | 11-12-2003                 |  | AU 2003234507 A1               |  | 19-12-2003                 |
|   |   |                            |  | AU 2003240533 A1               |  | 19-12-2003                 |
|   |   |                            |  | CA 2486836 A1                  |  | 11-12-2003                 |
|   |   |                            |  | CA 2486872 A1                  |  | 11-12-2003                 |
|   |   |                            |  | EP 1532117 A1                  |  | 25-05-2005                 |
|   |   |                            |  | EP 1534686 A2                  |  | 01-06-2005                 |
|   |   |                            |  | WO 03101954 A2                 |  | 11-12-2003                 |
|   |   |                            |  | US 2005192330 A1               |  | 01-09-2005                 |
|   |   |                            |  | US 2003232870 A1               |  | 18-12-2003                 |
|   |   |                            |  | US 2003232998 A1               |  | 18-12-2003                 |
| WO 9909829                                      | A | 04-03-1999                 |  | AU 9034798 A                   |  | 16-03-1999                 |
|   |   |                            |  | CA 2302294 A1                  |  | 04-03-1999                 |
|   |   |                            |  | EP 0908180 A2                  |  | 14-04-1999                 |
|   |   |                            |  | JP 2001513532 T                |  | 04-09-2001                 |
| WO 9909979                                      | A | 04-03-1999                 |  | AU 8920798 A                   |  | 16-03-1999                 |
|   |   |                            |  | CA 2302442 A1                  |  | 04-03-1999                 |
|   |   |                            |  | EP 0906755 A2                  |  | 07-04-1999                 |
|   |   |                            |  | JP 2001513556 T                |  | 04-09-2001                 |

## フロントページの続き

| (51) Int.CI.              | F I             | テーマコード(参考) |
|---------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 P 17/04 (2006.01)   | A 6 1 P 17/04   |            |
| A 6 1 P 25/32 (2006.01)   | A 6 1 P 25/32   |            |
| A 6 1 P 25/36 (2006.01)   | A 6 1 P 25/36   |            |
| A 6 1 P 25/30 (2006.01)   | A 6 1 P 25/30   |            |
| A 6 1 P 25/22 (2006.01)   | A 6 1 P 25/22   |            |
| A 6 1 K 31/137 (2006.01)  | A 6 1 K 31/137  |            |
| C 0 7 D 333/20 (2006.01)  | C 0 7 D 333/20  |            |
| A 6 1 K 31/381 (2006.01)  | A 6 1 K 31/381  |            |
| A 6 1 K 31/4164 (2006.01) | A 6 1 K 31/4164 |            |
| C 0 7 D 409/08 (2006.01)  | C 0 7 D 409/08  |            |
| A 6 1 K 31/4178 (2006.01) | A 6 1 K 31/4178 |            |
| C 0 7 C 223/02 (2006.01)  | C 0 7 C 223/02  |            |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オーバーベルシュ・シュテファン

ドイツ連邦共和国、52074 アーヘン、ヴァイデンヴェーク、10

(72)発明者 ズンダーマン・ベルント

ドイツ連邦共和国、52074 アーヘン、アルテ・ファーレルザー・ストラーセ、40ベー

(72)発明者 エングルベルガー・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国、52223 シュトルベルク、ゾンネンヴェーク、1

(72)発明者 ヘンニース・ハーゲン・ハインリヒ

ドイツ連邦共和国 52152 ジンメラート アイヒャーシャイト 56

(72) 発明者 グラウバウム・ハインツ

ドイツ連邦共和国 15537 テルクナー ウィラー＝ストラーゼ 12

E 夕 = / (参考) 4C023 CA01

4C063 AA01 BB05 CC92 DD23 EE01

4C086 AA01