

(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 I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 233/28 (2006.01)	C 0 7 D 233/28 C S P	4 C 0 2 3
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	4 C 0 8 6
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	4 H 0 0 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)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月19日 (2006.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年8月4日 (2008.8.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/012221
 (87) 国際公開番号 W02007/079927
 (87) 国際公開日 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)

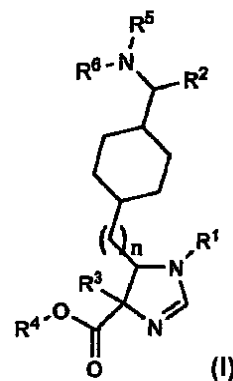
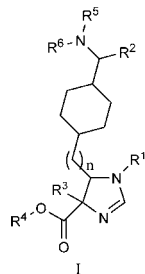
(71) 出願人 390035404
 グリュネンター・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
 ン、ツイーグレルストラーセ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100093919
 弁理士 奥村 義道
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實
 (72) 発明者 マーラ・ベアトリクス
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヘン
 、ボーデルシュヴィングストラーセ、36

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。

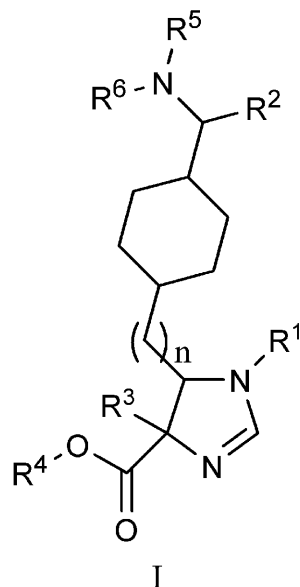


【特許請求の範囲】

【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】



10

20

{ 式中、

n は 0、1 又は 2 を示し、

R^1 は C_{1-8} -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_{3-8} -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_{1-3} -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^2 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_{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モノ又はポリ置換されている。）を示し、

30

R^3 は C_{1-8} -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_{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モノ又はポリ置換されている。）を示し、

R^4 は H、 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し、

R^5 及び R^6 は相互に無関係に H 又は C_{1-6} -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^5 及び R^6 は同時に H を示さないか

40

又は基 R^5 及び R^6 は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ 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^1 が 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、S- C_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、O- C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。）； 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、S- C_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、O- C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 CO_2 - 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 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、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -アルキル、OH、O- C_{1-6} -アルキ

50

ル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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】

R^1 がシクロヘキシル、 n -プロピル、 n -ブチル、フェネチル又はベンジルを示す、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】

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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 C_{1-6} -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 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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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】

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】

R^3 が 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、 S-C_{1-6} -アルキル、 S -ベンジル、OH、 O -ベンジル、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は 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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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】

R^3 が sec -ブチル、イソ-ブチル、 n -ブチル、 n -プロピル、 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】

R^4 が 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】

R^5 及び R^6 が 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

40

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

50

10

20

30

40

50

50

- [illegible]

)-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-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}-4,5-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-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-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

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-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}-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
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-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}-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-(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)-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
- 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-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-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-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 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-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-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
- 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-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]-シクロヘキシルメチル}-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]-シクロヘキシルメチル}-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 40
- 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-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-(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)-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)-シクロヘキシルメチル]-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]-シクロヘキシルメチ 50

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

10

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

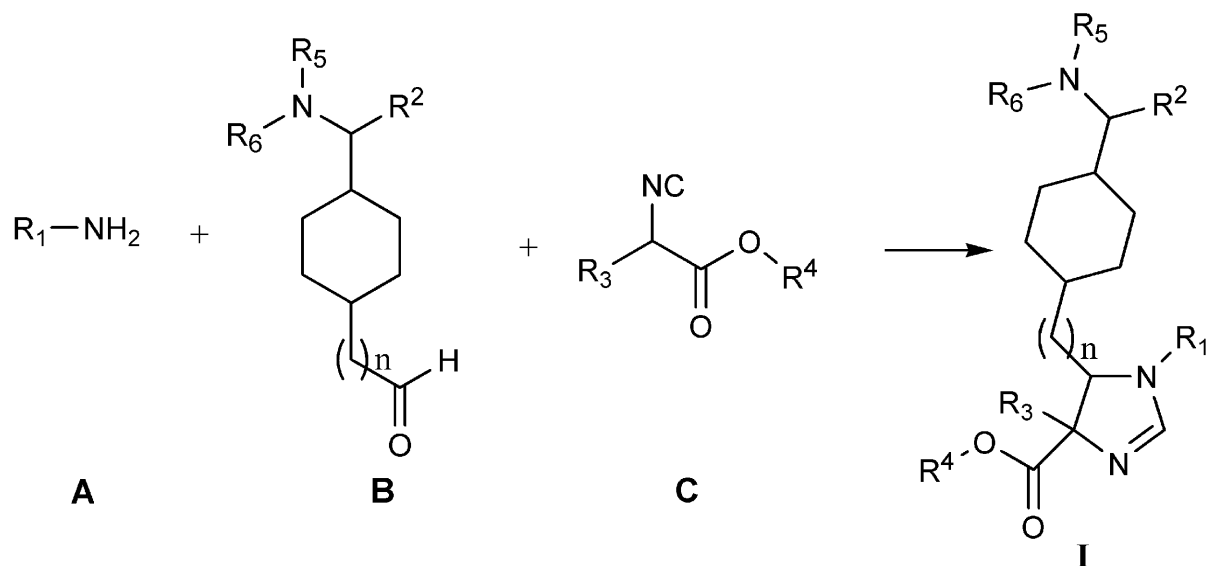
メチル-4-sec-ブチル-5-((4-((4-クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシ
ル)メチル)-1-シクロヘキシル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート
から選ばれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の置換されたイミダゾリン誘導体。

【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 - 1
00 の温度で、次の反応式にしたがって反応させて、

20

【化 2】



30

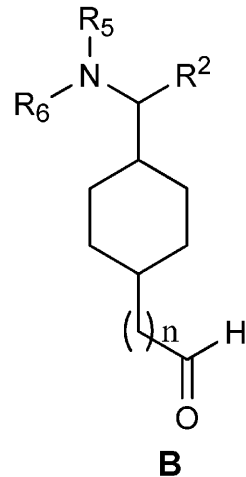
一般式 I で表わされる置換されたイミダゾリン誘導体とする、上記製造方法。

【請求項 12】

一般式 B

40

【化 3】



10

(式中、基 R^2 、 R^5 、 R^6 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 1 3】

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、

20

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-チオフエン-2-イル-メチル)-シクロヘキサンカルボアルデヒド

30

{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-チオフエン-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 1 2 記載の置換されたアルデヒド。

【請求項 1 4】

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 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。

40

【請求項 1 5】

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、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 1 6】

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、掻痒症、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（inzidentiiellen 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】

30

【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。

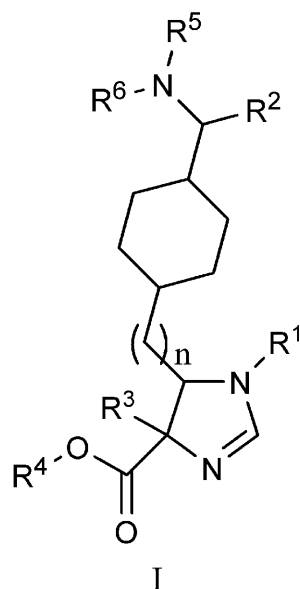
【課題を解決するための手段】

【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

【0008】

{ 式中、

n は 0、1 又は 2 を示し、

20

R^1 は C_{1-8} -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_{3-8} -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_{1-3} -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^2 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_{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モノ又はポリ置換されている。）を示し、

R^3 は C_{1-8} -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_{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モノ又はポリ置換されている。）を示し、

30

R^4 は H、 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し、

R^5 及び R^6 は相互に無関係に H 又は C_{1-6} -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^5 及び R^6 は同時に H を示さないか

又は 基 R^5 及び R^6 は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、又は $(CH_2)_{3-6}$ 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。

40

【0010】

用語“ C_{1-8} -アルキル”、“ C_{1-3} -アルキル”、“ C_{1-4} -アルキル”及び“ C_{1-6} -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_{1-8} -アルカニル、 C_{2-8} -アルケニル及び C_{2-8} -アルキニル又は C_{1-3} -アルカニル、 C_{2-3} -アルケニル及び C_{2-3} -アルキニル又は C_{1-4} -アルカニル、 C_{2-4} -アルケニル及び C_{2-4} -アルキニル又は C_{1-6} -アルカニル、 C_{2-6} -アルケニル及び C_{2-6} -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、

50

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(-CH₂CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C(=CH₂)-CH₃)、プロピニル(-CH₂-C≡CH、-C≡C-CH₃)、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、ヘプチニル、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“C₃₋₈-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、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。C₃₋₈-シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニル、しかもまたテトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル及びピロリジニルを含む群から選ばれるのが好ましい。

【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いてもよい。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つてよい。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。

【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、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、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。

【0014】

用語“C₁₋₃-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C₁₋₃-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C₁₋₃-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

ある。

【 0 0 1 5 】

“ 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、NH₂、NH-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、S-ベンジル、O-C₁₋₆-アルキル、OH、O-C₁₋₆-アルキル-OH、=O、C₁₋₆-アルキル、ベンジル、O-ベンジル、C(=O)C₁₋₆-アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-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CF₃ 又は -CH₂CF₃ 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-CHCl₂ 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 CO₂CH₃ 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-CH₃、S-ベンジル 又は COOCH₃ が特に好ましい。

10

【 0 0 1 6 】

“ 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、NH₂、NH-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、OH、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル-OH、C(=O)C₁₋₆-アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-アルキル、CF₃、C₁₋₆-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、-CF₃、-O-CH₃、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

【 0 0 1 7 】

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11⁶-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-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-、3- 又は4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル-安息香酸、 - リボン酸、アセチルグリシン、馬尿酸、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

【 0 0 1 8 】

(CH₂)₃₋₆ 又は (CH₂)₄₋₅ なる概念は、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 及び CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 又は -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 及び -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- を意味する。

【 0 0 1 9 】

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、

R¹ はC₁₋₈-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-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、S-ベンジル、OH、O-C₁₋₆-アルキル-OH、O-C₁₋₆-アルキル、O-ベンジル、ベンジル、C(=O)C₁₋₆-アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-アルキルによってモノ又はポリ置換されている。）；C₃₋₈-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-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、S-ベンジル、ベンジル、C₁₋₆-アルキル、OH、O-C₁₋₆-アルキル-OH、O-ベンジル、C(=O)C₁₋₆-アルキル

40

50

ル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は 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、 NH-C_{1-6} -アルキル、 NH-C_{1-6} -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH)}_2$ 、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} アルキル-OH、 C(=O)C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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

R^1 は 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、 S-C_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。); 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、 S-C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキルによってモノ又はポリ置換されている。)、又は 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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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、

10

特に

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

20

が好ましい。

【0020】

イミダゾリン誘導体(式中、 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、

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、 NH-C_{1-6} -アルキル、 NH-C_{1-6} -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH)}_2$ 、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} アルキル-OH、 C(=O)C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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 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、 NH-C_{1-6} -アルキル、 NH-C_{1-6} -アルキル-OH、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル)}_2$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{-アルキル-OH)}_2$ 、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 O-C_{1-6} アルキル-OH、 C(=O)C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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、

30

好ましくは

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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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 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、 NO_2 、SH、 S-C_{1-6} -アルキル、OH、 O-C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}$ -アルキル、 CF_3 、 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、

40

特に

R^2 はフェニル(これは置換されていないか、又はF、Cl、OH、 OCH_3 、 CF_3 又は 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 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、 OCH_3 、 CF_3 又は 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、 R^2 はフェニル(これは置換されていないか、又はCl又は

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。}がまさに特に好ましい。

【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^3 は C_{1-8} -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_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、ベンジル、OH、O-ベンジル、O- C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 CO_2-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 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、NH- C_{1-6} -アルキル、NH- C_{1-6} -アルキル-OH、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル-OH) $_2$ 、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -アルキル、OH、O- C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} アルキル-OH、 $C(=O)C_{1-6}$ -アルキル、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} -アルキル、 CF_3 、 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、

10

好ましくは

R^3 は 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、S- C_{1-6} -アルキル、S-ベンジル、OH、O-ベンジル、O- C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 CO_2-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 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、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -アルキル、OH、O- C_{1-6} -アルキル、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} -アルキル、 CF_3 、 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、

20

特に

R^3 は 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S- CH_3 、S-ベンジル又は $COOCH_3$ によってモノ又はポリ置換されている。)、又は 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、OH、O- CH_3 、 CF_3 、 CH_3 によってモノ又はポリ置換されている。)を示す。}

が好ましい。

【0024】

イミダゾリン誘導体(式中、 R^3 はsec-ブチル、イソ-ブチル、n-ブチル、n-プロピル、 CH_3 、 $CH_2CH_2COOCH_3$ 、 CH_2-S -ベンジル、 $CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 CH_2-S-CH_3 又は4-Cl-ベンジルを示す。)が特に好ましい。

30

【0025】

本発明の範囲において、イミダゾリン誘導体(式中、 R^4 は C_{1-4} -アルキルを示す。)も好ましい。

【0026】

イミダゾリン誘導体(式中、 R^4 は CH_3 を示す。)が特に好ましい。

【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^5 及び R^6 は相互に無関係にH又は C_{1-6} -アルキルを示し、この場合 R^5 及び R^6 は同時にHを示さない。)が好ましい。

40

【0028】

更に、イミダゾリン誘導体(式中、基 R^5 及び R^6 は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、又は $(CH_2)_{4-5}$ を示す。)が好ましい。

【0029】

nは0又は1を示すのが好ましい。

【0030】

イミダゾリン誘導体(式中、 R^5 及び R^6 は CH_3 を示す。)が特に好ましい。

【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：

50

[illegible]

50

-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-(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

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-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-(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-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}-4,5-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-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-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

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-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}-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

10

20

30

40

50

- [illegible]

[illegible]

50

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

50

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

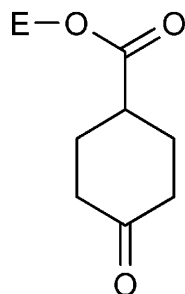
から選ばれる置換されたイミダゾリン誘導体が特に好ましい。

【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C₁₋₆-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】

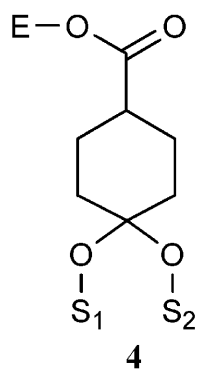
10

20

30

40

【化 3】



10

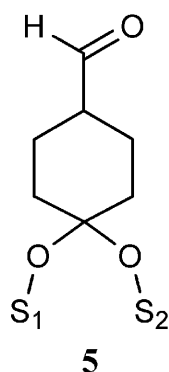
【 0 0 3 6 】

(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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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。

【 0 0 3 7 】

【化 4】



20

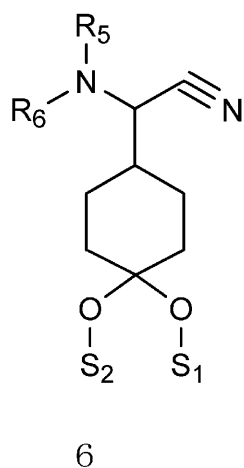
【 0 0 3 8 】

一般式 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 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

【 0 0 3 9 】

【化 5】



40

【 0 0 4 0 】

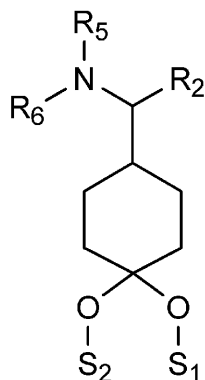
ニトリル 6 を、一般式 R^2MgHal (式中、Hal は Br、Cl 又は I を示す。) で表わされるグリニャール試薬 又は 一般式 R^2Li で表わされる金属有機化合物と有機溶剤、たと

50

例えば 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 で表わされとする。

【 0 0 4 1 】

【 化 6 】



7

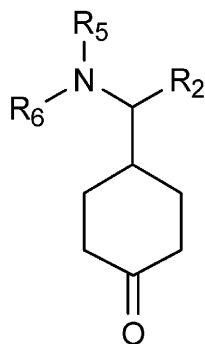
10

【 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 】



8

20

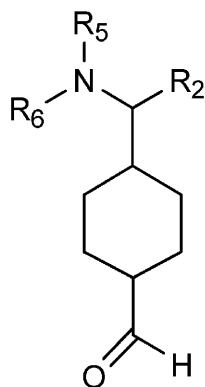
30

【 0 0 4 4 】

アルデヒド 9

【 0 0 4 5 】

【 化 8 】



9

40

【 0 0 4 6 】

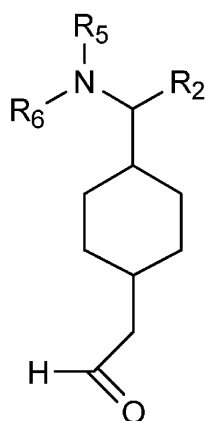
を、ケトン 8 と(メトキシメチル)トリフェニル-ホスホニウムクロライド及び強塩基、たとえば カリウム-tert-ブチラートとを - 2 0 ~ + 3 0 の温度で反応させることによ

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、 $-20 \sim +30$ 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

【0048】

20

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。

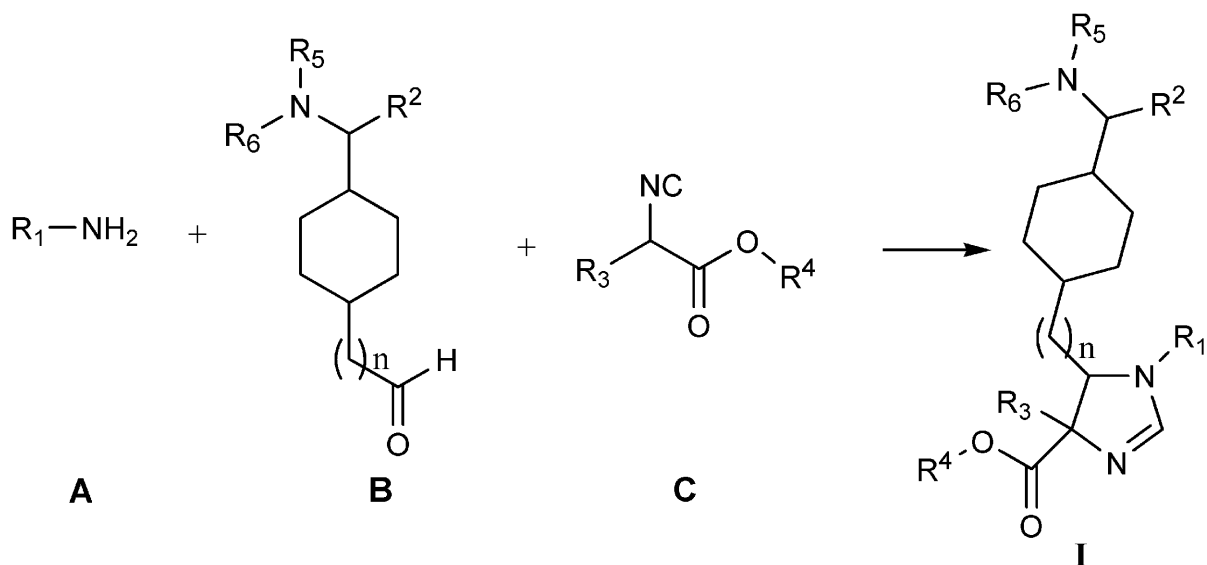
【0049】

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

例えば再結晶、クロマトグラフィー又は特に H P L C - 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 H P L C - 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。

【 0 0 5 3 】

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 T H F に溶解させるか又は懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液 (1 0 m l / 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 H C l を用いて慎重に酸性化し (p H 1)、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。

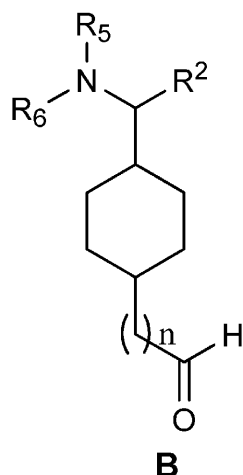
10

【 0 0 5 4 】

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 μ -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障害を示す。したがって本発明の別の対象は、一般式 B

【 0 0 5 5 】

【 化 1 1 】



20

30

【 0 0 5 6 】

(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。

【 0 0 5 7 】

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

40

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

ド

4-(ジメチルアミノ-チオフエン-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

ド

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

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、一般式 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 種又は一般式 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 適当な添加剤及び（又は）助剤、たとえば担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び（又は）結合剤を含み、そして注射溶液、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形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、バツカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかに依存する。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、適当な経皮投与剤として存在することができる。経口で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 ~ 20 mg / kg、好ましくは 0.05 ~ 5 mg / 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】

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一般式 B で表わされる置換されたアルデヒドは、尿失禁、下痢、掻痒症、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、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一般式 B で表わされる置換されたアルデヒドの、尿失禁、下痢、掻痒症、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、掻痒症、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

[illegible]

50

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}-4,5-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

10

20

30

40

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]-シクロヘキシルメチル}

50

10

20

30

40

50

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

10

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

20

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

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

40

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】

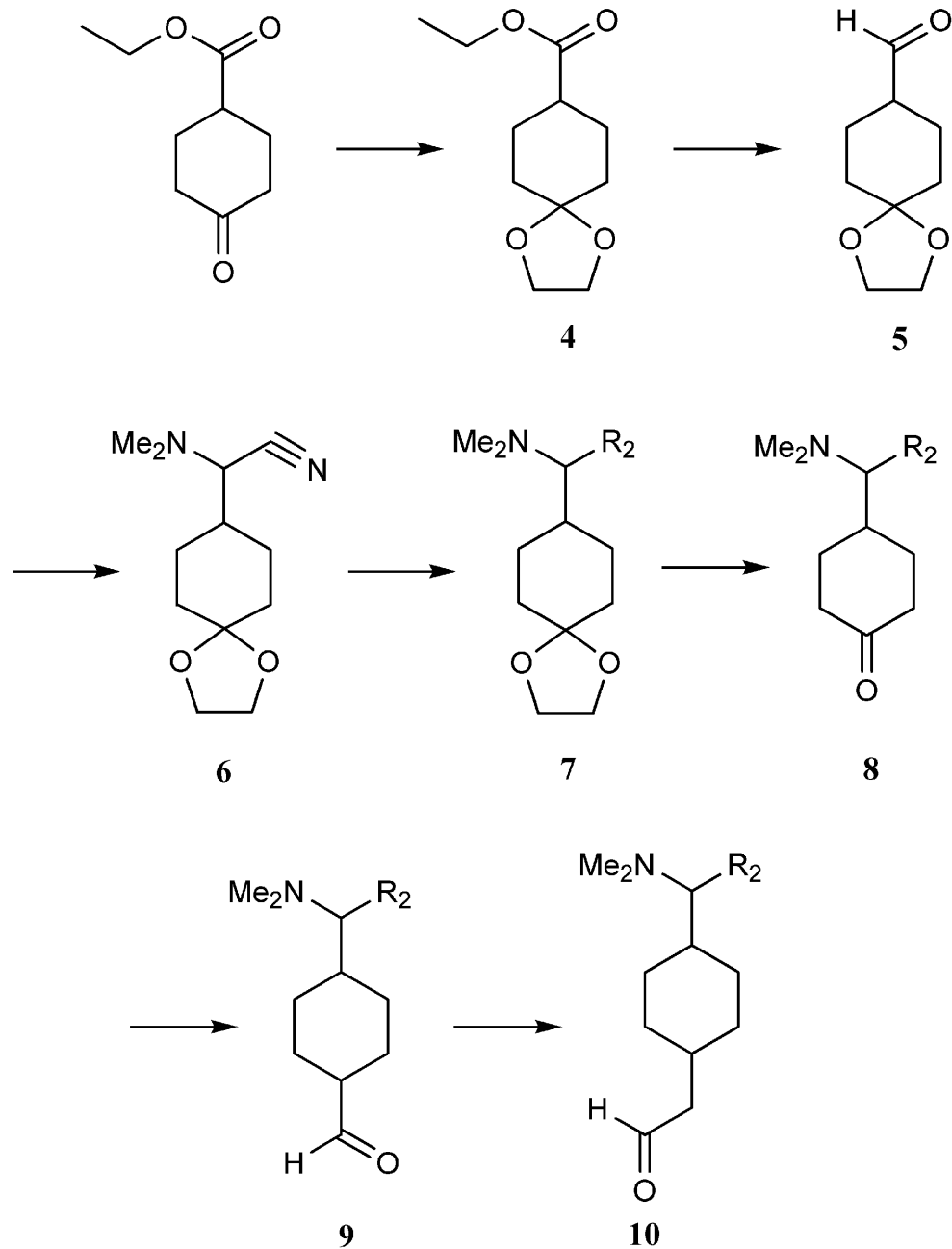
実施例

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】

50

【化 1 2】



10

20

30

【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 (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、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 (Na₂SO₄)、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。

40

【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 (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

50

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。

【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

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 x 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。

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ャール試薬 1 M 溶液 (220 ml、220 mmol) をアルゴン及び 氷冷下でグリニャール試薬の溶剤に応じて無水 THF (160 ml) 又は無水ジエチルエーテル (160 ml) 中にアミノニトリル 6 i (19,89 g、88 mmol) 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 (100 ml) 及び 水 (100 ml) を加え、ジエチルエーテル (3 x 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 (Na₂SO₄)、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]-シクロヘキサノンの合成

水 (40 ml) 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 7 i (88 ml) の粗生成物に、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 x 100 ml) 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 x 100 ml) 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 (25,7 g、75 mmol) を無水 THF (100 ml) 中に アルゴン下で懸濁させ、無水 THF (70 ml) 中に溶解したカリウム-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。

40

【0075】

ついで、無水 THF (75 ml) 中に溶解した対応する 4-[ジメチルアミノ-メチル]-シクロヘキサノン 8 (50 mmol) を、室温で上記溶液に滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (38 ml) 及び 6 N HCl (112 ml) 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 x 50 ml) で抽出し、水性相を 5 N NaOH で pH 11 にし、酢酸エステル (3 x 50 ml) で振出し、Na₂SO₄ 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

50

る割合で得られる。

【0076】

7. 工程

{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 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-ブチレート (14,25 g、127 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【0077】

ついで、無水 THF (130 ml) 中に溶解した対応する対応する 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 9 i (85 mmol) を、室温で滴下し、一晩室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (80 ml) 及び 6 N HCl (200 ml) 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 100 ml) で抽出する。水性相を 5 N NaOH で pH 11 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、Na₂SO₄ 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。

10

【0078】

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. 2003, 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。POCl₃ の添加によってこれからイソニトリルを生じさせる。

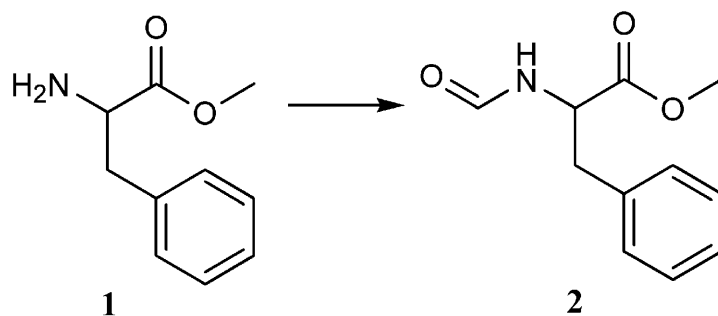
20

【0079】

メチル 2-(ホルミルアミノ)-3-フェニルプロパノエート 2

【0080】

【化 13】



30

【0081】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): = 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)。

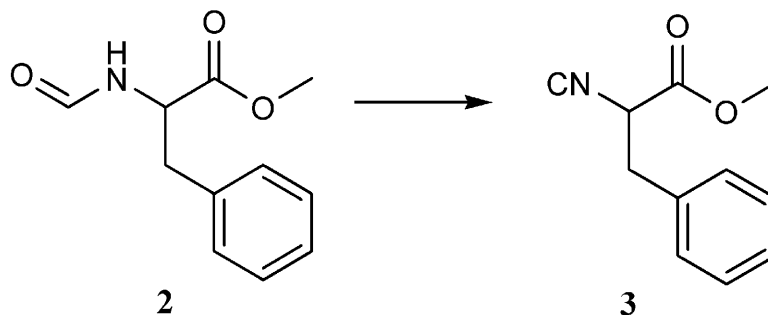
【0082】

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

40

【0083】

【化 1 4】



10

【 0 0 8 4】

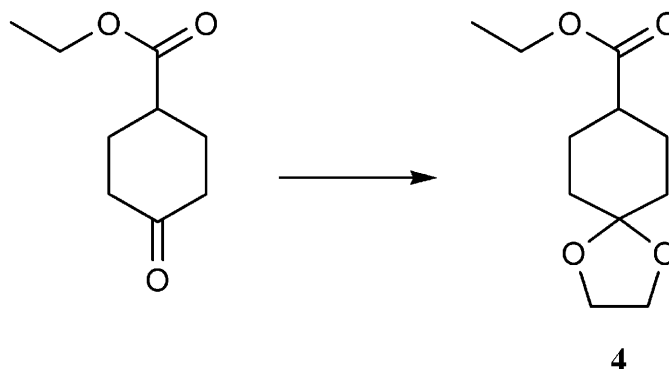
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,14 (dd, 1 H, $J_{AA'}$ = 8,66 Hz, J_{AB} = 8,29 Hz); 3,23 (dd, 1 H, $J_{AA'}$ = 4,52 Hz, J_{AB} = 4,90 Hz); 3,80 (s, 3 H), 4,46 (dd, 1 H, J = 8,29; J = 4,90 Hz); 7,22 - 7,39 (m, 5 H)。

【 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 (1 6 0 m l) 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 2 0 時間室温で攪拌し、反応溶液をジエチルエーテル (3 0 0 m l) 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(Na_2SO_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】

収量 : 66,5 g (100 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s)。

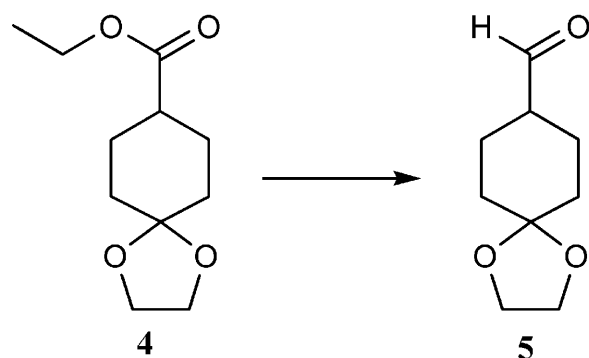
40

【 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】



10

【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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s)。

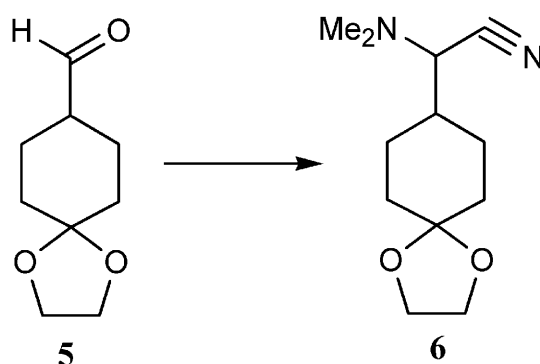
【0093】

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

【0094】

30

【化 17】



40

【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 x 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。

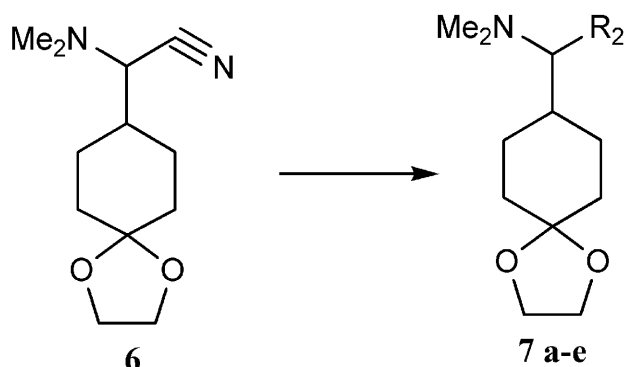
50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,23 - 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【 0 0 9 6 】

【 化 1 8 】



10

【 0 0 9 7 】

[(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 ($\text{R}^2 = 4\text{-フルオロフェニル}$)

20

THF中で4-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの1 M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_2SO_4)、ついで濃縮する。

収量: 31 g (>100 %)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【 0 0 9 8 】

30

[(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 ($\text{R}^2 = 3\text{-フルオロフェニル}$)

THF中で3-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの1 M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 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【 0 0 9 9 】

[(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 ($\text{R}^2 = 4\text{-クロロフェニル}$)

エーテル中で4-クロロフェニルマグネシウムブロマイドの1 M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

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。

収量: 30,9 g (100 %)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【0100】

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

THF中でチオフエン-2-イル-マグネシウムブロマイドの1M溶液(20 ml, 20 mmol)にアルゴン及び氷冷下に無水THF(10 ml)中にアミノニトリル6(2,24 g, 10 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(10 ml)及び水(10 ml)を加え、ジエチルエーテル(3×10 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: 2,8 g (100 %)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【0101】

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

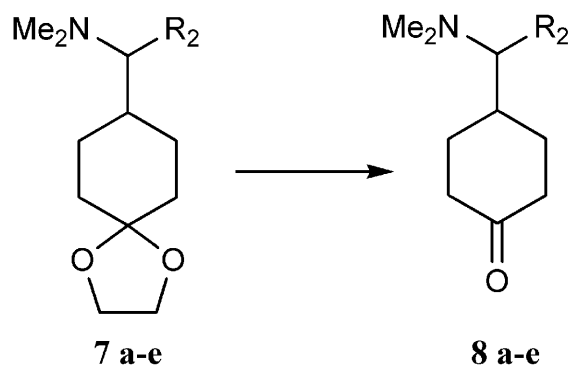
THF中でフェニルエチルマグネシウムクロライドの1M溶液(242 ml, 242 mmol)に、アルゴン及び氷冷下に無水THF(180 ml)中にアミノニトリル6(21,93 g, 7 mmol)を有する溶液を滴加し、ついで20時間室温で攪拌する。反応混合物の後処理のために、氷冷下に、飽和塩化アンモニウム(100 ml)及び水(100 ml)を加え、ジエチルエーテル(3×100 ml)で抽出する。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて、濃縮する。

収量: 34 g (>100 %).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

【0102】

【化19】



【0103】

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

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 × 100 ml) 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 × 100 ml) で抽出し、乾燥させて、濃縮する。

収量: 21,36 g (98 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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)。

【0104】

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 8b (R^2 = 3-フルオロフェニル)

ケタール 7b (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 × 100 ml) 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 × 100 ml) 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 。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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)。

【0105】

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 8c (R^2 = 4-クロロフェニル)

ケタール 7c (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 × 100 ml) 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 × 100 ml) 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 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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); 134,70 (s); 211,35 (s)。

【0106】

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 8d (R^2 = 2-チエニル)

ケタール 7d (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 × 100 ml) 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 × 100 ml) 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 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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)。

【0107】

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 8e (R^2 = フェネチル)

ケタール 7e 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 × 100 ml) 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 × 100 ml) 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 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t)

10

20

30

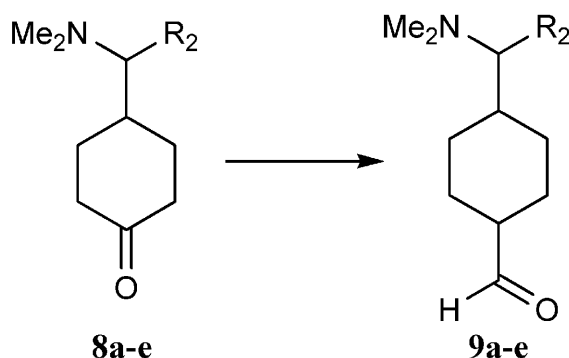
40

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)。

【 0 1 0 8 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 0 9 】

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
9 a ($\text{R}^2 = 4\text{-フルオロフェニル}$)

(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-ブチレート (8,42 g, 75 mmol)を0 で滴加し、ついで15分0 で攪拌する。

20

【 0 1 1 0 】

ついで、無水THF (75 ml)に溶解したケトン 8 a (12,44 g, 50 mmol)を上記溶液に室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (38 ml)及び6 N 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5 N NaOHでpH 11にし、酢酸エステル (3 × 50 ml)で振出し、 Na_2SO_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 : 9,13 g (70 %)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 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。

【 0 1 1 1 】

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
($\text{R}^2 = 3\text{-フルオロフェニル}$) 9 b

(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-ブチレート (5,05 g, 45 mmol)を0 で滴加し、ついで15分0 で攪拌する。

40

【 0 1 1 2 】

ついで、無水THF (50 ml)に溶解したケトン 8 b (7,48 g, 0.30 mmol)を上記溶液に室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (25 ml)及び6 N 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5 N NaOHでpH 11にし、酢酸エステル (3 × 50 ml)で抽出し、 Na_2SO_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。

50

。

収量： 6.55 g (83 %)。

融点： 40-43 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): δ = 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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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。

【 0 1 1 3 】

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-ブチレート (22,44 g, 200 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15分0 で攪拌する。

【 0 1 1 4 】

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、一晚室温で攪拌する。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 11 にし、酢酸エステル (3 × 100 ml) で振出し、 Na_2SO_4 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 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 2つのジアステレオマー): δ = 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。

【 0 1 1 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-ブチレート(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 6 】

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、一晚室温で攪拌する。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 11 にし、酢酸エステル (3 × 50 ml) で抽出し、 Na_2SO_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： 7.66 g (77 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): δ = 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)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 2つのジアステレオマー): δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,48; 50,49; 67,81;

10

20

30

40

50

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

【0117】

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^2 = 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-ブチレート (6,73 g, 60 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【0118】

ついで、無水 THF (60 ml) に溶解したケトン 8 e (10,2 g, 40 mmol) を上記溶液に室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (35 ml) 及び 6 N HCl (90 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 5 N NaOH で pH 11 にし、酢酸エステル (3 × 50 ml) で抽出し、Na₂SO₄ 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

収量 : 6.73 g (63 %).

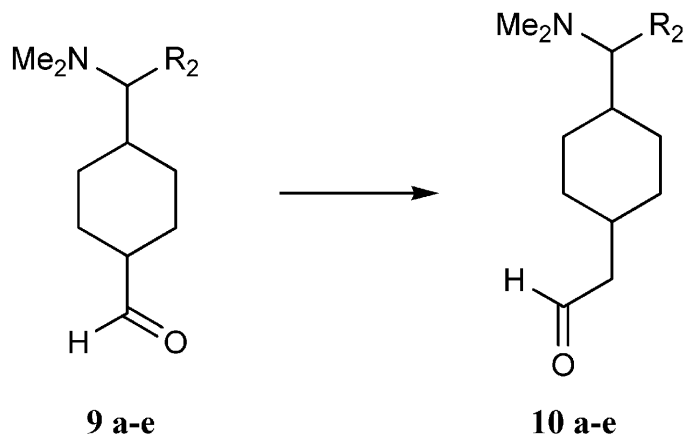
¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, 選択されたシグナル): = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H ジクロロメタン); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H)。

¹³C-NMR (CDCl₃, 2 つのジアステレオマー): = 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。

20

【0119】

【化 2 1】



30

【0120】

{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 10 a (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-ブチレート (14,25 g, 127 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

40

【0121】

ついで、無水 THF (130 ml) に溶解したアルデヒド 9 a (22,3 g, 85 mmol) を室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (80 ml) 及び 6 N HCl (200 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 100 ml) で抽出する。水性相を 5 N NaOH で pH 11 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、Na₂SO₄ 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。

50

収量 : 15,8 g (67 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 2つのジアステレオマー): = 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。

【 0 1 2 2 】

{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 10 b (R^2 = 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-ブチレート (8,75 g, 78 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【 0 1 2 3 】

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、一晚室温で攪拌する。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 11 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、 Na_2SO_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 : 12.61 g (87 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 2つのジアステレオマー): = 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。

【 0 1 2 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}-アセトアルデヒド 10 c (R^2 = 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-ブチレート (8,19 g, 73 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌する。

【 0 1 2 5 】

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、一晚室温で攪拌する。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 11 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 100 ml) で振出し、 Na_2SO_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 : 12.07 g (84 %)。

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 2つのジアステレオマー): = 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。

【 0 1 2 6 】

{4-[ジメチルアミノ-チオフェン-2-イル-メチル]-シクロヘキシル}-アセトアルデヒド 10 d (R^2 = 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-ブチレート (9,42 g, 84 mmol) を 0 で滴加し、ついで 15 分 0 で攪拌

する。

【 0 1 2 7 】

ついで、無水 T H F (1 0 0 m l) に溶解したアルデヒド 9 d (14,08 g, 56 mmol) を室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (5 0 m l) 及び 6 N H C l (1 5 0 m l) を滴加して加水分解する。室温で 1 時間攪拌後、1 0 回 エーテル (それぞれ 5 0 m l) で抽出する。水性相を 5 N N a O H で p H 1 1 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 1 0 0 m l) で振出し、Na₂SO₄ 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 %).

¹³C-NMR (CDCl₃, 2 つのジアステレオマー): d = 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。

【 0 1 2 8 】

[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 0 e (R² = 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 T H F (1 5 0 m l) に アルゴン下で懸濁させ、無水 T H F (1 4 0 m l) 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 1 5 分 0 で攪拌する。

【 0 1 2 9 】

ついで、無水 T H F (1 5 0 m l) に溶解したアルデヒド 9 e (27,0 g, 98 mmol) を室温で滴下し、一晚室温で攪拌する。氷水冷却下に、水 (1 0 2 m l) 及び 6 N H C l (2 4 0 m l) 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 2 0 0 m l) で抽出する。水性相を氷冷下に、5 N N a O H で p H 1 1 にし、3 回酢酸エステル (それぞれ 2 0 0 m l) で振出し、Na₂SO₄ 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 %)

¹³C-NMR (CDCl₃, 2 つのジアステレオマー): = 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-チオフエン-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-チオフエン-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

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13 mlの二重ジャケット - ガラス製反応容器 (Chemspeed) 中に室温で 220 μmol の アミン誘導体 (溶液 I I、1.1 ml、メタノール中に 0.2 M) を予め入れ、ついで 220 μmol の アルデヒド誘導体 (溶液 I、1.1 ml、メタノール中に 0.2 M) 及び 110 μmol の イソニトリル誘導体 (溶液 I I I、1 ml、メタノール中に 0.1 M) 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 H P L C を用いて行う。精製を H P L C - M S 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】

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ヒト μ -オピエート受容体に対する親和性の測定方法

10

20

20

20

20

30

30

30

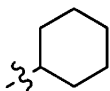
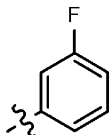
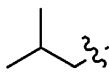
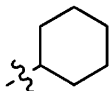
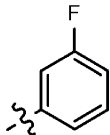
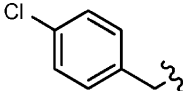
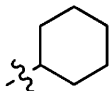
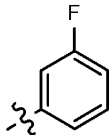
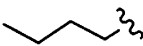
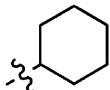
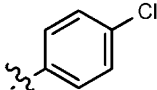
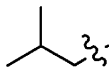
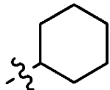
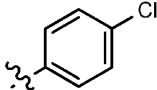
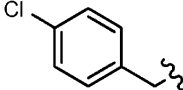
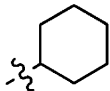
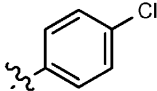
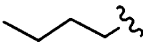
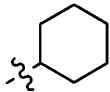
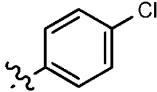
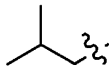
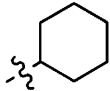
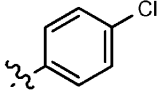
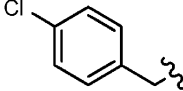
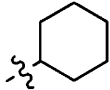
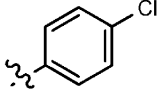
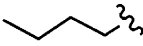
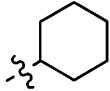

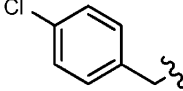
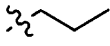
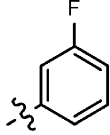
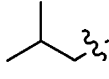
30

30



40

【表 3】

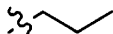
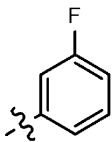
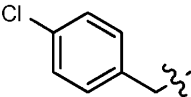
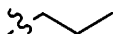
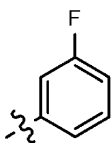
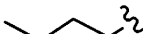
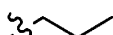
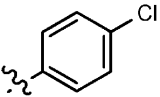
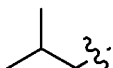
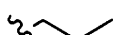
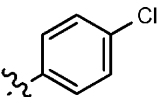
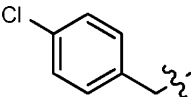
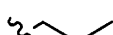
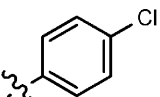
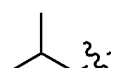

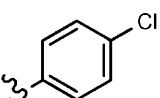
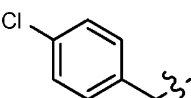

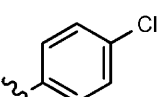


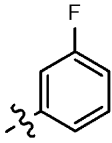
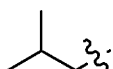

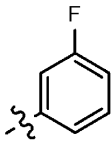
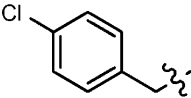

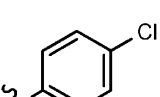
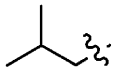

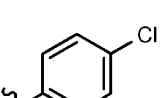
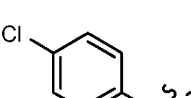
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
11	0				84
12	0				73
13	0				94
14	0				92
15	0				76
16	0				92
17	1				96
18	1				90
19	1				96
20	1				95
21	0				83

10

20

30

40

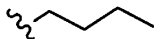
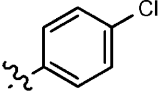

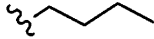
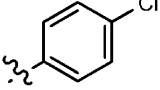
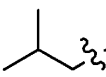

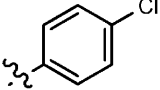
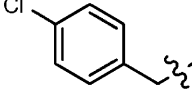
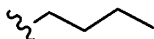
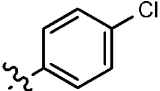
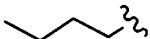
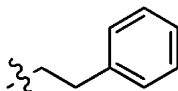
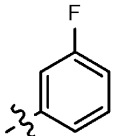
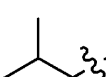
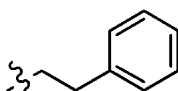
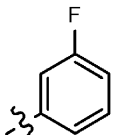
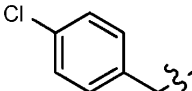
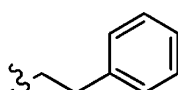
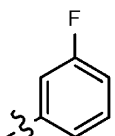

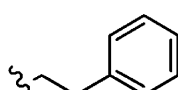
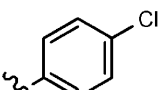
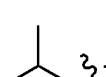
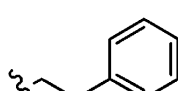
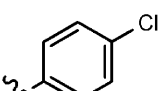
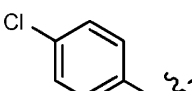
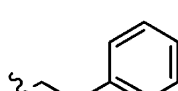
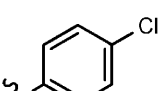

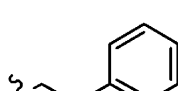
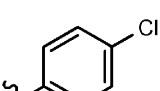
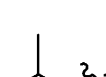
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
22	0				88
23	0				76
24	0				89
25	0				83
26	1				96
27	1				96
28	1				97
29	0				89
30	0				89
31	0				91
32	0				74

10

20

30

40

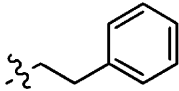
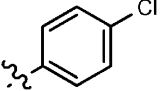
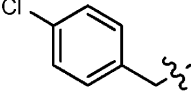
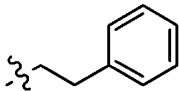
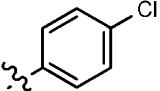
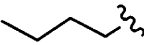
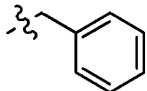
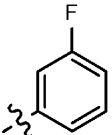
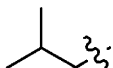
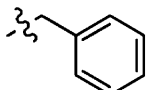
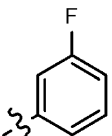
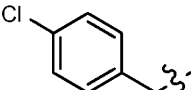
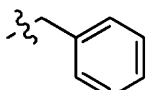
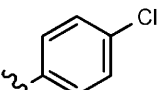
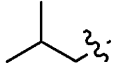
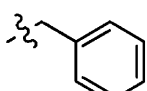
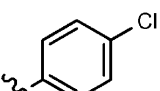
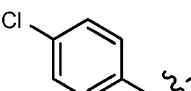
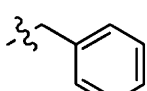
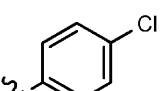
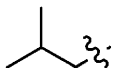
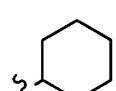
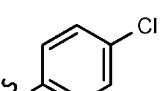
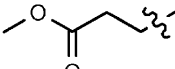
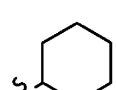
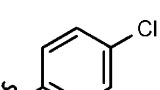
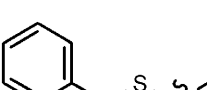
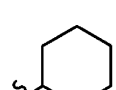
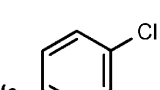
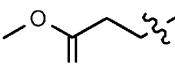
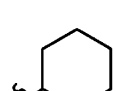
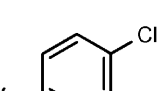

番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
33	0				85
34	1				98
35	1				92
36	1				97
37	0				93
38	0				84
39	0				88
40	0				95
41	0				79
42	0				94
43	1				97

10

20

30

40

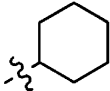
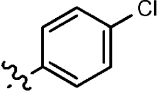
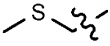
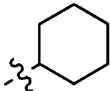
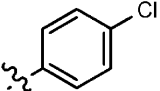
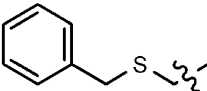
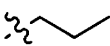
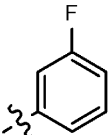
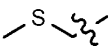
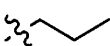
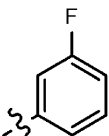
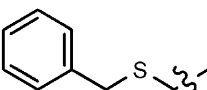
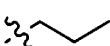
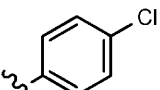
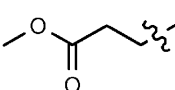
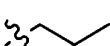
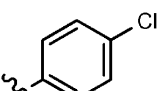
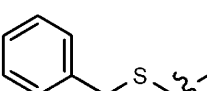
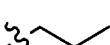
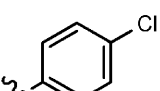
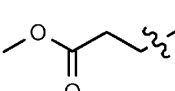
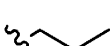
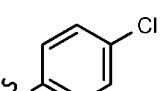

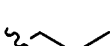
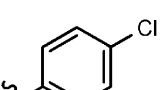
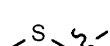
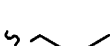
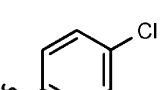
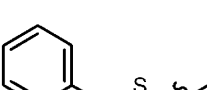

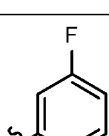
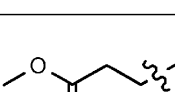
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
44	1				91
45	1				97
46	0				92
47	0				74
48	0				93
49	0				84
50	1				94
51	0				96
52	0				99
53	1				96
54	1				100

10

20

30

40

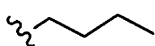
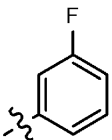
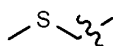

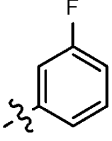
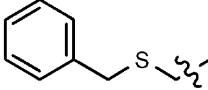
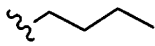
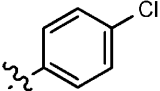
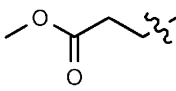

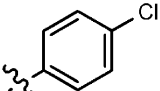
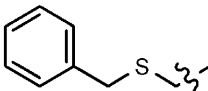
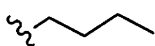
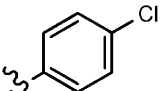
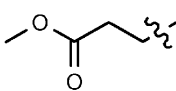
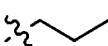
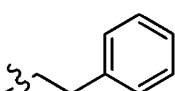
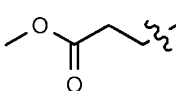
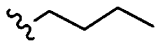
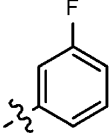
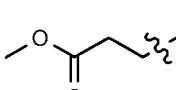

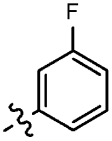
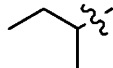
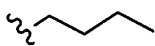
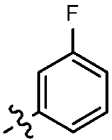
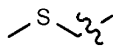
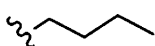
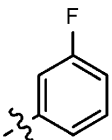
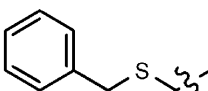
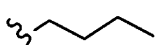
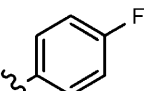
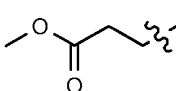
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
55	1				91
56	1				97
57	0				86
58	0				81
59	0				84
60	0				95
61	1				93
62	1				98
63	1				97
64	1				98
65	0				78

10

20

30

40

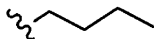
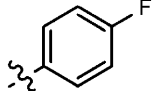
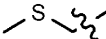

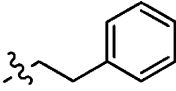
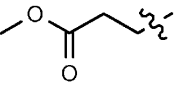

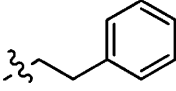
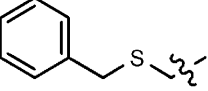
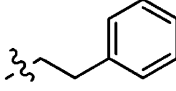
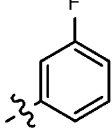
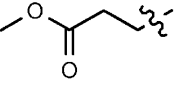
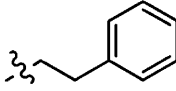
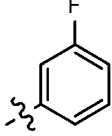
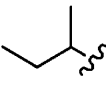
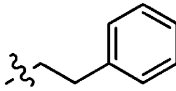
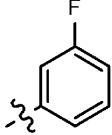
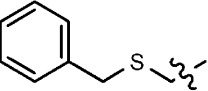
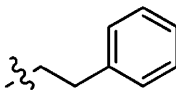
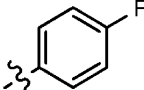
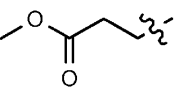
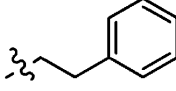
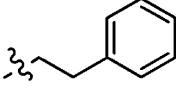
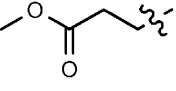
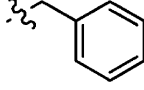
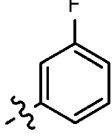
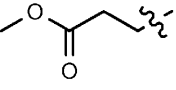
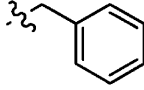
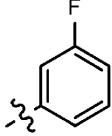
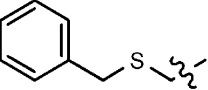
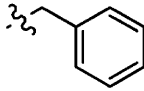
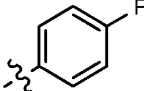
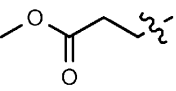
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
66	0				89
67	0				88
68	0				90
69	0				95
70	1				96
71	1				78
72	1				95
73	1				92
74	1				95
75	1				98
76	1				93

10

20

30

40

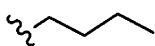
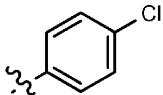
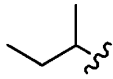

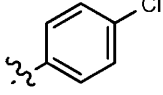
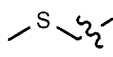
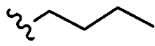
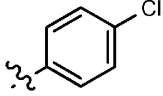
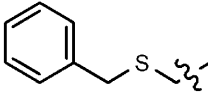
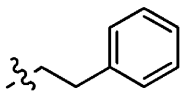
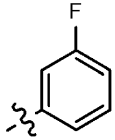
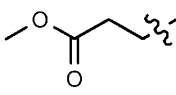
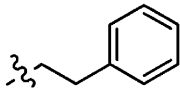
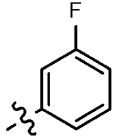
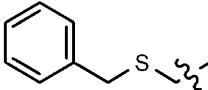
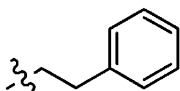
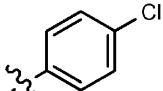
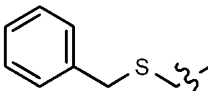
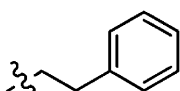
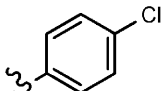
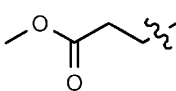
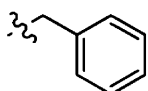
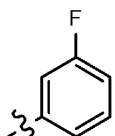
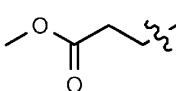
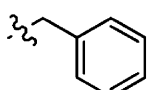
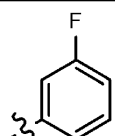
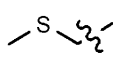
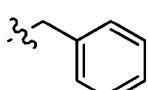
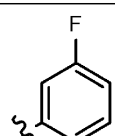
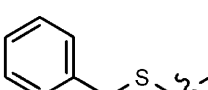
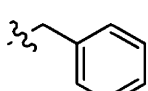
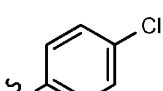
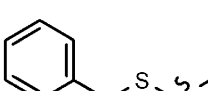
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
77	1				88
78	1				67
79	1				79
80	1				90
81	1				76
82	1				95
83	1				77
84	1				75
85	1				95
86	1				71
87	1				95

10

20

30

40

番号	n	R ¹	R ²	R ³	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

10

20

30

40

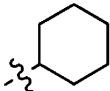
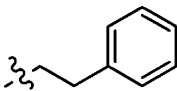
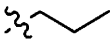
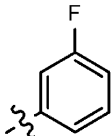
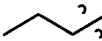
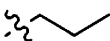
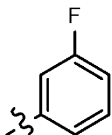
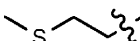
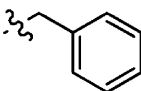
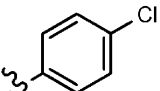
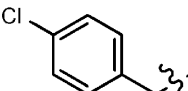
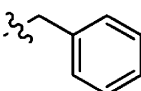
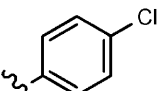
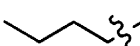
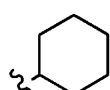
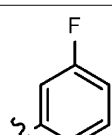
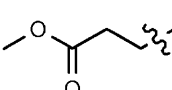
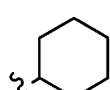
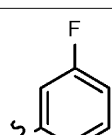
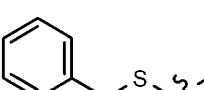

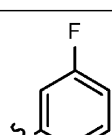

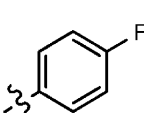


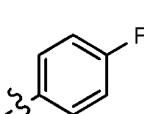

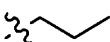
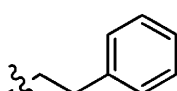
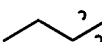
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
99	1				100
100	1				97
101	1				96
102	1				91
103	1				99
104	1			Me	93
105	1				95
106	1				92
107	1			Me	87
108	1				86
109	1				87

10

20

30

40

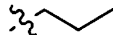
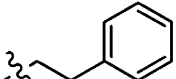


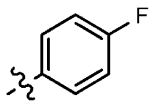

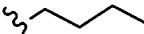
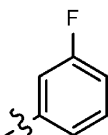

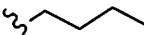
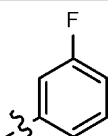

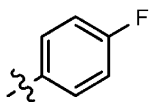

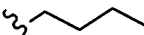
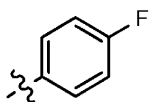

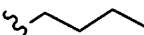
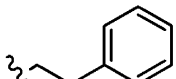
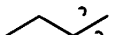
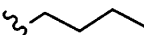
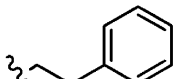

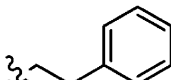
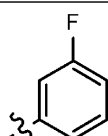

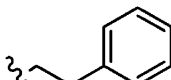
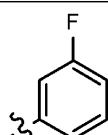

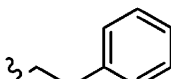
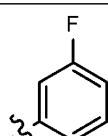
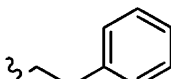
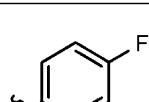

番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
110	1			Me	67
111	1				90
112	1				95
113	1				92
114	1				86
115	0				98
116	0				101
117	1			Me	88
118	1				87
119	1				90
120	1				62

10

20

30

40

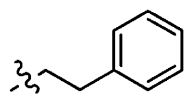
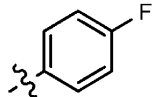
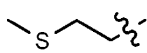
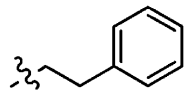
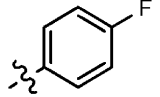
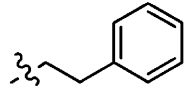
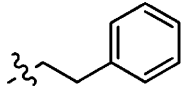
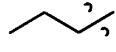
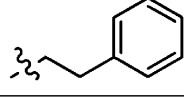
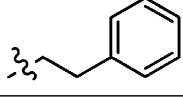
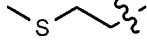
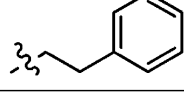
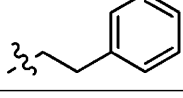
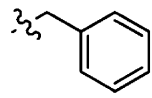
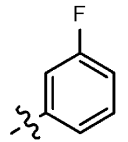
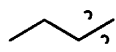
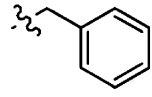
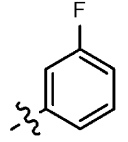
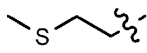
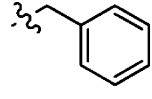
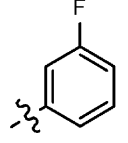
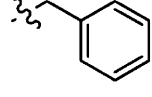
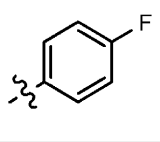
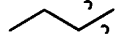
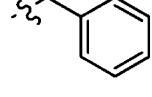
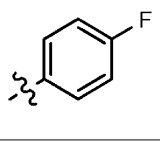
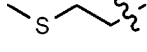
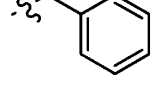
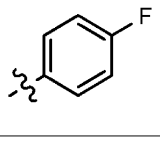
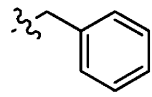
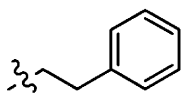
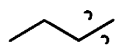
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
121	1				77
122	1				95
123	1				98
124	1			Me	95
125	1				91
126	1				98
127	1				74
128	1				83
129	1				93
130	1				97
131	1			Me	100
132	1				98

10

20

30

40

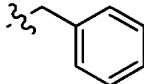
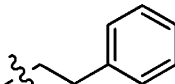

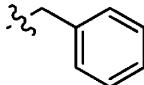
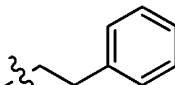
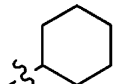
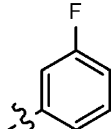
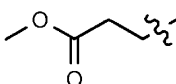
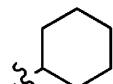
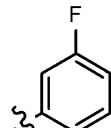
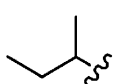
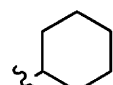
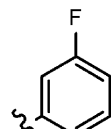
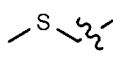
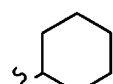
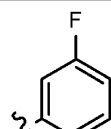
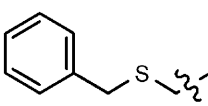
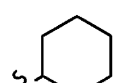
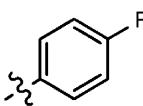
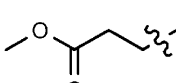
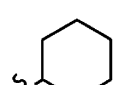
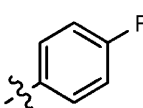
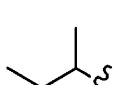
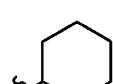
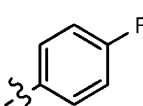
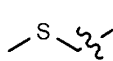
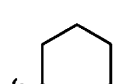
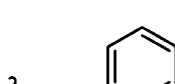
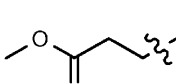
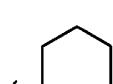
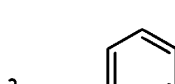
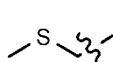
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
133	1				84
134	1			Me	92
135	1				85
136	1				76
137	1			Me	61
138	1				101
139	1				100
140	1			Me	98
141	1				98
142	1				97
143	1			Me	100
144	1				90

10

20

30

40

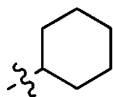
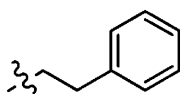
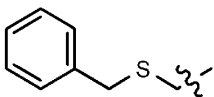
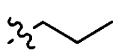
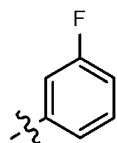
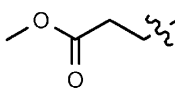
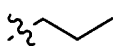
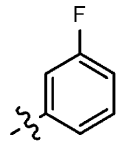
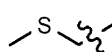
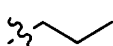
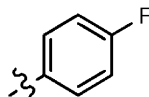
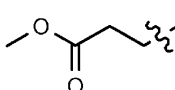
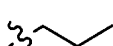
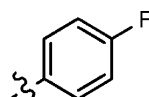
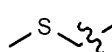
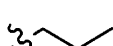
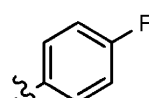
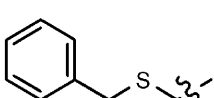
番号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-オピオイド受容体、 %阻害 [1 μM]
145	1				79
146	1			Me	79
147	1				98
148	1				95
149	1				99
150	1				98
151	1				95
152	1				93
153	1				93
154	1				82
155	1				86

10

20

30

40

番号	n	R ¹	R ²	R ³	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
PCT/EP2006/012221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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) 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) examples	1-15
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11 December 2003 (2003-12-11) examples	1-15
A	WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4 March 1999 (1999-03-04) examples	1-15
A	WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4 March 1999 (1999-03-04) examples	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2007		Date of mailing of the international search report 08/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer 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
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

PCT/EP2006/012221

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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) Beispiele	1-15
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11. Dezember 2003 (2003-12-11) Beispiele	1-15
A	WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4. März 1999 (1999-03-04) Beispiele	1-15
A	WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4. März 1999 (1999-03-04) Beispiele	1-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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 Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. April 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, Fotini

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012221

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	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 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
WO 9909829	A	04-03-1999	US 2003232998 A1 18-12-2003
			AU 9034798 A 16-03-1999
			CA 2302294 A1 04-03-1999
			EP 0908180 A2 14-04-1999
WO 9909979	A	04-03-1999	JP 2001513532 T 04-09-2001
			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.Cl.		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、5 2 0 7 4 アーヘン、ヴァイデンヴェーク、1 0
- (72)発明者 ズンダーマン・ベルント
ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、アルテ・ファールザー・ストラッセ、4 0 ベー
- (72)発明者 エンゲルベルガー・ヴェルナー
ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 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、5 2 1 5 2 ジンメラート、アイヒャーシャイト、5 6
- (72)発明者 グラウバウム・ハインツ
ドイツ連邦共和国、1 5 5 3 7 エルクナー、ウーファーストラッセ、1 2

F ターム(参考) 4C023 CA01

4C063 AA01 BB05 CC92 DD23 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BB02 BC38 GA04 GA07 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA66 ZA81 ZA89 ZC39 ZC42
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA01 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08
ZA12 ZA66 ZA81 ZA89 ZC39 ZC42
4H006 AA01 AB84 BJ20 BJ50 BM30 BM71 BM72 BQ10 BQ20 BU38