

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5265528号
(P5265528)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月10日 (2013. 5. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 275/24 (2006. 01)

C O 7 C 275/24 C S P

C O 7 D 333/20 (2006. 01)

C O 7 D 333/20

C O 7 D 213/40 (2006. 01)

C O 7 D 213/40

C O 7 D 307/52 (2006. 01)

C O 7 D 307/52

A 6 1 K 31/17 (2006. 01)

A 6 1 K 31/17

請求項の数 15 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-511198 (P2009-511198)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月15日 (2007. 5. 15)
 (65) 公表番号 特表2009-537561 (P2009-537561A)
 (43) 公表日 平成21年10月29日 (2009. 10. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/068929
 (87) 国際公開番号 W02007/137029
 (87) 国際公開日 平成19年11月29日 (2007. 11. 29)
 審査請求日 平成22年5月11日 (2010. 5. 11)
 (31) 優先権主張番号 60/747, 444
 (32) 優先日 平成18年5月17日 (2006. 5. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100104592
 弁理士 森住 憲一

最終頁に続く

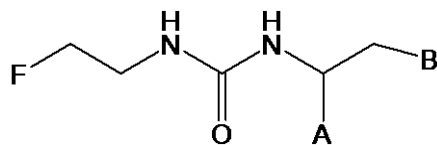
(54) 【発明の名称】 治療用フルオロエチル尿素

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



〔式中、

Aはシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、かつ5員もしくは6員の単環式環またはその縮合二環であり、該環は置換されているか、または置換されておらず、置換されている場合、該環はC、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成る群から選択される原子から成る安定な置換基を1個またはそれ以上有し、各置換基は水素以外の原子を1、2、3または4個有し；

Bはアリール、またはヘテロアリールであり、かつ5員もしくは6員の単環式環またはその縮合二環であり、該環は置換されているか、または置換されておらず、置換されている場合、該環はC、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成る群から選択される原子から成る安定な置換基を1個またはそれ以上有し、各置換基は水素以外の原子を1、2、3または4個有する。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体。

10

20

【請求項 2】

Aがシクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、チエニル、ナフチル、ピリジニルまたはフリルであり、Aが置換されているかまたは置換されていない請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Bがフェニル、ピリジニルまたはチエニルであり、Bが置換されているかまたは置換されていない請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Aが置換されているかまたは置換されておらず、Aが置換されている場合、独立にCl、F、CF₃、OCH₃、Br、CH₃およびOHから選択される1個またはそれ以上の置換基を有する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 5】

Bが置換されているかまたは置換されておらず、Bが置換されている場合、独立にCl、F、CF₃、OCH₃、Br、CH₃およびOHから選択される1個またはそれ以上の置換基を有する請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

下記化合物から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物：

- 1-(1,2-ジフェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-[1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-[2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-[1-(3-プロモフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-[1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(1-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(1-シクロペンチル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
- N-(2-フルオロエチル)-N'-[2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
- 1-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-フェニル-1-(2-チエニル)エチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(1-ナフチル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルフェニル)エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
- 1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；
- 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；

20

30

40

50

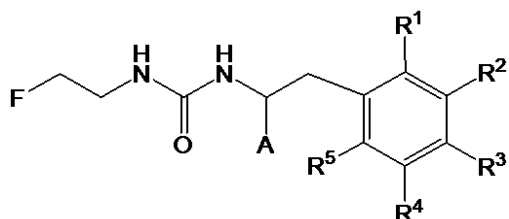
1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]尿素；
 1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 ；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 ；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(1-フラン-2-イル-2-フェニルエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素； および
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
 エチル]尿素；
 またはそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは互変異性体。

10

【請求項 7】

式：

【化 2】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。]

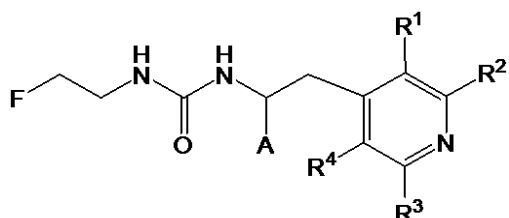
で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

式：

【化 3】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。]

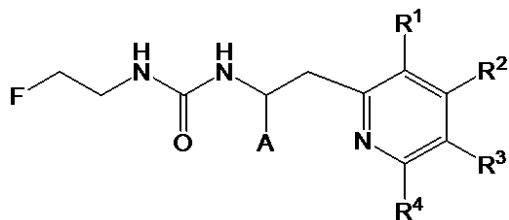
で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

式：

【化 4】



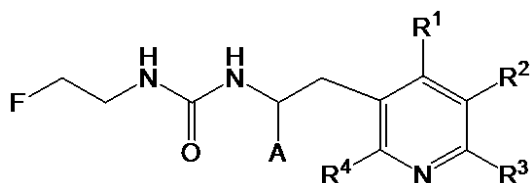
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

式：

【化 5】



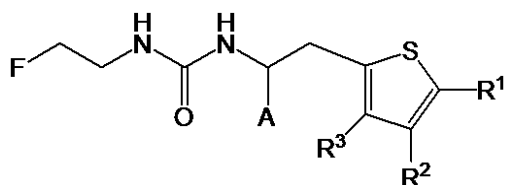
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

式：

【化 6】



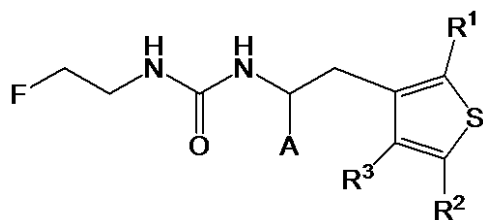
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

【請求項 12】

式：

【化 7】



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたは NO_2 である。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、もしくはその互変異性体である請求項 1、2 または 4 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する、慢性痛、異痛、痙直、下痢、神経障害性の痛み、および内臓痛から成る群から選択される状態を処置するための医薬組成物。

【請求項 1 4】

慢性痛、異痛、痙直、下痢、神経障害性の痛み、および内臓痛から成る群から選択される状態を処置するための医薬の製造における請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の化合物を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明が開示する化合物は、哺乳動物における α_2 アドレナリン受容体のアゴニストである。本発明の化合物はとりわけ、慢性痛、異痛、筋痙直、下痢、神経障害性の痛み、内臓痛並びに他の障害および状態を軽減するのに有用である。

【発明の概要】

【0 0 0 2】

20

一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、慢性痛の処置方法である。

他の一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、異痛の処置方法である。

他の一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、筋痙直の処置方法である。

他の一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、下痢の処置方法である。

他の一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、神経障害性の痛みの処置方法である。

30

他の一態様は、処置有効量の化合物を哺乳動物に投与することを含んで成る、内臓痛の処置方法である。

【0 0 0 3】

一態様は、慢性痛を処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

他の一態様は、異痛を処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

他の一態様は、筋痙直を処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

他の一態様は、下痢を処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

他の一態様は、神経障害性の痛みを処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

他の一態様は、内臓痛を処置するための医薬の製造における化合物の使用である。

40

【0 0 0 4】

他の一態様は、下記化合物を含有する医薬である。

他の一態様は、下記化合物を含有する投与形態である。

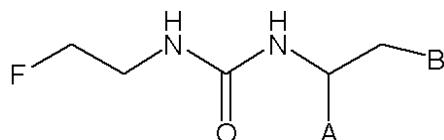
他の一態様は、下記化合物を含有する組成物である。

前記各態様において、下記の化合物またはある範囲の化合物の各記載に対して個々の態様が意図される。

【0 0 0 5】

本発明において有用な化合物は、式：

【化 1】



〔式中、

Aはシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Aは5員もしくは6員の単環式環またはその縮合二環であり；

Aは置換されているか、または置換されておらず；

Aが置換されている場合、AはC、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成る安定な置換基を1個またはそれ以上有し；各置換基は水素以外の原子を1、2、3または4個有し；

Bはアリール、またはヘテロアリールであり；

Bは5員もしくは6員の単環式環またはその縮合二環であり；

Bは置換されているか、または置換されておらず；

Bが置換されている場合、BはC、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成る安定な置換基を1個またはそれ以上有し；各置換基は水素以外の原子を1、2、3または4個有する。〕

で示される化合物、または薬学的に許容し得るその塩、その互変異性体、もしくはそのプロドラッグである。

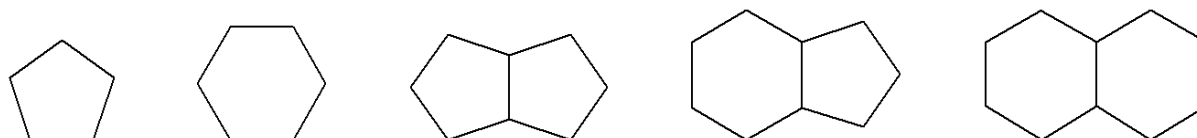
【0006】

Aは、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「シクロアルキル」は、二重結合を持たない炭化水素環、例えばシクロヘキサンである。「アリール」は不置換または置換芳香族環または環系、例えばフェニル、ナフチルなどである。「ヘテロアリール」は、1個またはそれ以上のN、OまたはS原子を環に有する（すなわち1個またはそれ以上の環炭素がN、Oおよび／またはSで置き換えられた）アリール、例えばピリジル、チエニルなどである。

【0007】

Aはまた、5員もしくは6員の単環式環またはその縮合二環である。換言すれば、Aは5員環であるか；Aは6員環であるか；またはAは、5員環と5員環が縮合しているか、6員環と5員環が縮合しているか、もしくは6員環と6員環が縮合している縮合二環式環系である。縮合二環式環系とは、一方の環の2個の隣接原子が他方の環の2個の隣接原子を兼ねている二環系である。したがって、下記環および環系、またはそれに対応する複素環、アリールもしくはヘテロアリールが意図される。

【化 2】



【0008】

Aは置換または不置換であり；Aが置換されている場合、C、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成る安定な置換基を1個またはそれ以上有し；各置換基は、水素以外の原子を1、2、3または4個有する。安定な置換基とは、化合物を全体として、本発明が開示する使用、方法または目的の少なくとも一つのために有効なものとするのに充分安定な置換基である。置換基に含まれるC、N、O、S、P、F、ClおよびBrの総数は、1、2、3または4である。例えば、NO₂は、水素以外の原子を3個有し、CNは水素以外の原子を2個有し、NH₃は水素以外の原子を1個有し、CO₂NHCH₃は水素以外の原子を4個有する。

【0009】

一般に、当業者は安定な置換基を認識し、その例は以下のものを包含するが、それに限定されない：

ヒドロカルビル、すなわち炭素および水素のみから成る基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニルなど（直鎖、分枝鎖または環状ヒドロカルビルを包含する）、およびそれ

らの組み合わせ；

【0010】

ヒドロカルビルオキシ、すなわちO-ヒドロカルビル、例えばOCH₃、OCH₂CH₃、O-シクロヘキシルなど；

他のエーテル置換基、例えばCH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃など；

チオエーテル置換基（S-ヒドロカルビルおよび他のチオエーテル置換基を包含する）

；

【0011】

ヒドロキシヒドロカルビル、すなわちヒドロカルビル-OH、例えばCH₂OH、CH₂CH₂OHなど

；

窒素置換基、例えばNO₂、CNなど（アミノ、例えばNH₂、NH(CH₂CH₃OH)、NHCH₃などを包含する）；

【0012】

カルボニル置換基、例えばCO₂H、エステル、アミドなど；

ハロゲン、例えばクロロ、フルオロ、ブロモなど；

フルオロカルビル、例えばCF₃など；

【0013】

リン置換基、例えばPO₃²⁻など；

イオウ置換基、例えば炭素原子を3個まで有するS-ヒドロカルビル、SH、SO₃H、SO₂CH₃など。

【0014】

いずれの環または環系上でも、置換基は同一または異なっていてよく、環が有し得る限りの複数の置換基が存在し得る。すなわち、例えば、フェニルは5個まで、ナフチルは7個まで、チエニルは3個までの置換基を有し得る。

【0015】

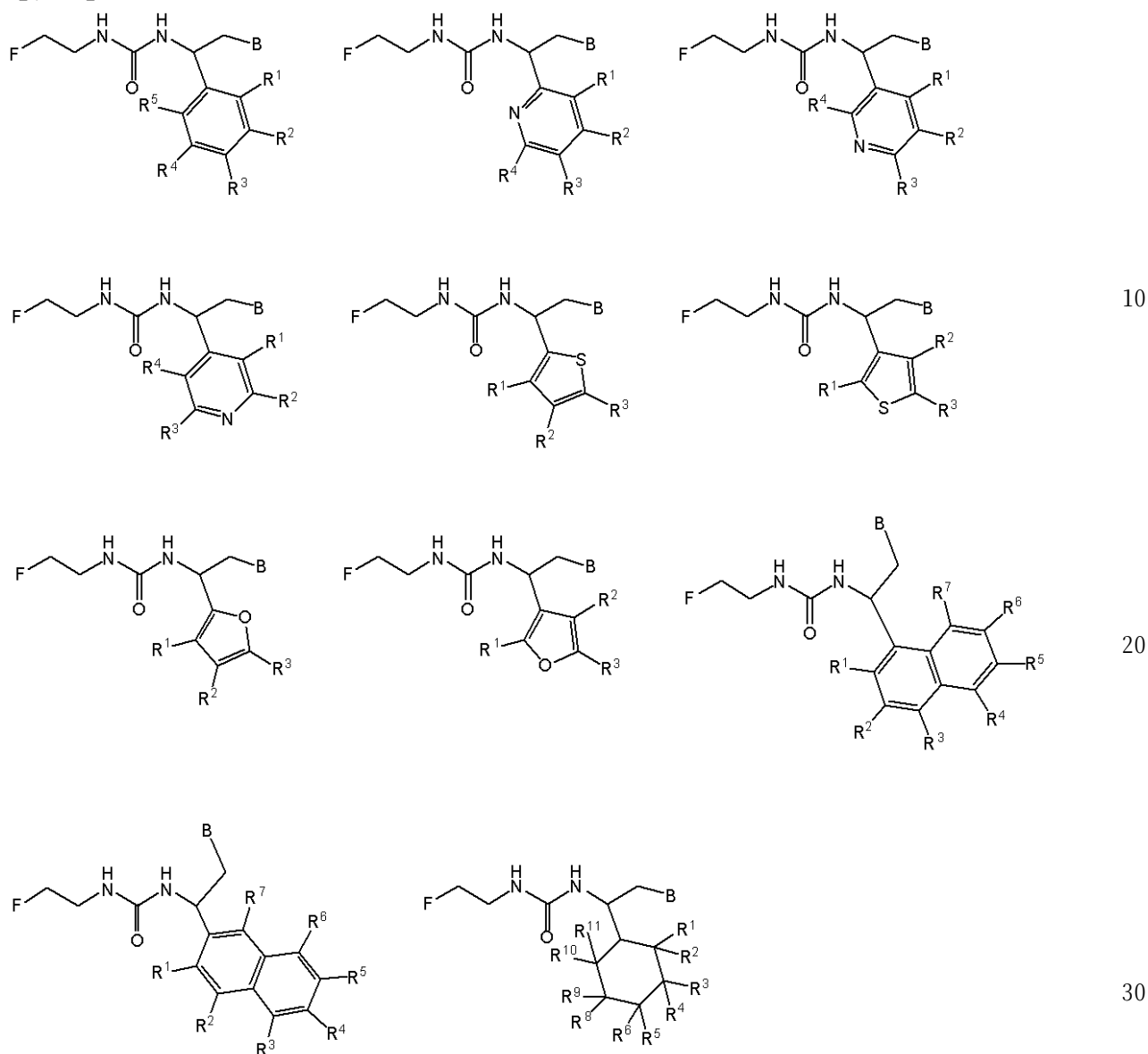
したがって、下記式で示される化合物が意図される。各構造と共に、薬学的に許容し得る該構造の化合物の塩、該構造の化合物の互変異性体、および各構造の化合物のプロドラッグは、個々に意図される態様である。

【0016】

10

20

【化 3】



【0017】

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ および R^{11} はそれぞれ独立に、C、N、O、S、P、F、Cl、Br および H から成り、水素以外の原子を0、1、2、3または4個有する安定な基である。

【0018】

他の一態様においては、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ および R^{11} はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OH または NO_2 である。

【0019】

他の一態様においては、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ および R^{11} はそれぞれ独立に、Cl、F、 CF_3 、 OCH_3 、Br、 CH_3 および OH である。

【0020】

環、環系および置換基を含むBは、Bがアリールまたはヘテロアリールであるという制限の下、Aに当てはまる基のいずれであってもよい。BとAは、ある分子中で同一または異なり得る。

【0021】

したがって、下記式で示される化合物が意図される。各構造と共に、薬学的に許容し得

10

20

30

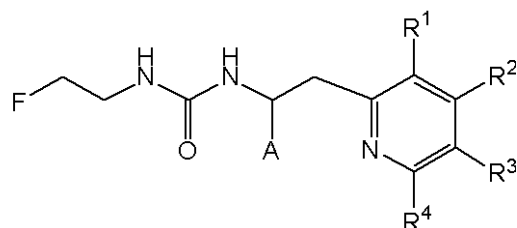
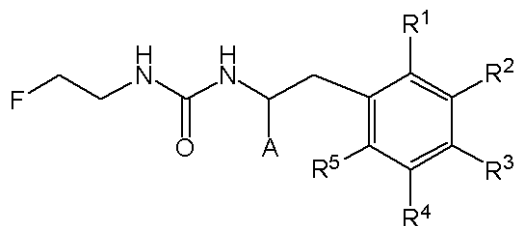
40

50

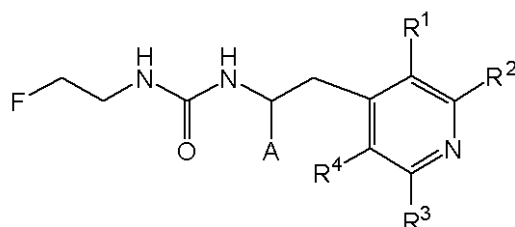
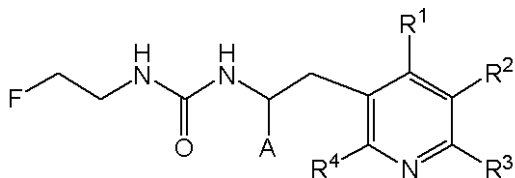
る該構造の化合物の塩、該構造の化合物の互変異性体、および各構造の化合物のプロドラッグは、個々に意図される態様である。

【0022】

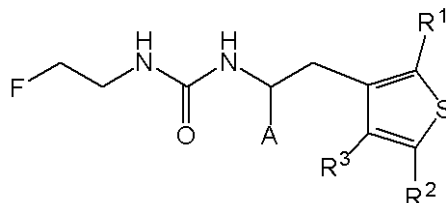
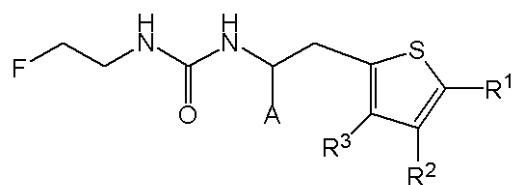
【化4】



10



20



【0023】

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に、C、N、O、S、P、F、Cl、BrおよびHから成り、水素以外の原子を0、1、2、3または4個有する安定な基である。

【0024】

他の一態様においては、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に、Cl、F、CF₃、0-メチル、0-エチル、0-n-プロピル、0-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHまたはNO₂である。

30

【0025】

他の一態様においては、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立に、Cl、F、CF₃、OCH₃、Br、CH₃およびOHである。

【0026】

他の一態様においては、Aはシクロヘキシルである。

他の一態様においては、Aはシクロペンチルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換フェニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換チエニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換フリルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換ピリジニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換ナフチルである。

他の一態様においては、Aはシクロペンチル、シクロヘキシル、置換もしくは不置換アリール、または置換もしくは不置換ヘテロアリールである。

40

【0027】

一態様においては、Aは置換または不置換フェニルで、Bは置換または不置換フェニルである。

他の一態様においては、Aはシクロヘキシルで、Bは置換または不置換フェニルである。

他の一態様においては、Aはシクロペンチルで、Bは置換または不置換フェニルである。

50

他の一態様においては、Aは置換または不置換チエニルで、Bは置換または不置換フェニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換ナフチルで、Bは置換または不置換フェニルである。

【0028】

他の一態様においては、Aは置換または不置換ピリジニルで、Bは置換または不置換フェニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換フェニルで、Bは置換または不置換ピリジニルである。

他の一態様においては、Aは置換または不置換フェニルで、Bは置換または不置換チエニルである。 10

他の一態様においては、Aは置換または不置換フリルで、Bは置換または不置換フェニルである。

【0029】

他の一態様においては、Aは不置換であるか、または独立にF、Cl、Br、I、CN、SO₃H、N O₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、CH(CH₃)₃、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、SCH₃、SCH₂CH₃、SCH₂CH₂CH₃、S CH(CH₃)₂、NH₂、NCH₃、N CH₂CH₃、NCH₂CH₂CH₃、NCH(CH₃)₂、N(CH₃)₂、N(CH₃)(CH₂CH₃)、CO₂CH₃、CO₂CH₂CH₃、CONHC H₃、CONHCH₂CH₃、もしくはCON(CH₃)₂である置換基で置換されている。 20

【0030】

他の一態様においては、Aは不置換であるか、または独立にCl、F、CF₃、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHもしくはNO₂である置換基で置換されている。

【0031】

他の一態様においては、Aは不置換であるか、または独立にCl、F、CF₃、OCH₃、Br、CH₃もしくはOHである置換基で置換されている。

【0032】

他の一態様においては、Bは置換または不置換フェニルである。 30

他の一態様においては、Bは置換または不置換チエニルである。

他の一態様においては、Bは置換または不置換フリルである。

他の一態様においては、Bは置換または不置換ピリジニルである。

他の一態様においては、Bは置換または不置換ナフチルである。

【0033】

他の一態様においては、Bは不置換であるか、または独立にF、Cl、Br、I、CN、SO₃H、N O₂、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、CH(CH₃)₃、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、SCH₃、SCH₂CH₃、SCH₂CH₂CH₃、S CH(CH₃)₂、NH₂、NCH₃、N CH₂CH₃、NCH₂CH₂CH₃、NCH(CH₃)₂、N(CH₃)₂、N(CH₃)(CH₂CH₃)、CO₂CH₃、CO₂CH₂CH₃、CONHC H₃、CONHCH₂CH₃、もしくはCON(CH₃)₂である置換基で置換されている。 40

【0034】

他の一態様においては、Bは不置換であるか、または独立にCl、F、CF₃、O-メチル、O-エチル、O-n-プロピル、O-イソプロピル、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、OHもしくはNO₂である置換基で置換されている。

【0035】

他の一態様においては、Bは不置換であるか、または独立にCl、F、CF₃、OCH₃、Br、CH₃またはOHである置換基で置換されている。

【0036】

下記化合物が特に意図される：

- 1-(1,2-ジフェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-[2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
【0037】
 1-[1-(3-ブromoフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(1-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(1-シクロペンチル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
 N-(2-フルオロエチル)-N'-[2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素；
【0038】
 1-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-フェニル-1-(2-チエニル)エチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(1-ナフチル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルフェニル)エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素；
 1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
【0039】
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]尿素；
 1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 ；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 ；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素；
【0040】
 1-[1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(1-フラン-2-イル-2-フェニルエチル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素；

1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素; および
1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
エチル]尿素;

またはそれらの薬学的に許容し得る塩もしくは互変異性体。

【0041】

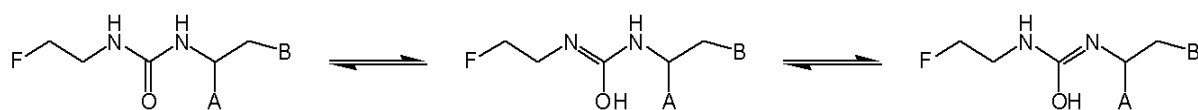
本発明が開示する化合物は、薬学的に有効な用量で投与しうる。そのような用量は通例、所望の処置効果を達成するのに必要な最低用量である。その量は、慢性痛の処置においては、概ね、その痛みによる不快を耐えられるレベルまで軽減するのに必要な量でありうる。通例、そのような用量は1~1000mg/日の範囲、より好ましくは10~500mg/日の範囲にありうる。しかし、各場合における実際の化合物の投与量は、関連する条件、例えば痛

10

【0042】

互変異性体とは、水素、プロトンまたはヒドリドイオンの転位によってもう一つの化合物との急速な平衡にある化合物である。例えば、本発明の化合物の互変異性体は下記のことを包含するが、それに限定されない。

【化5】



20

【0043】

「薬学的に許容し得る塩」は、親化合物の活性を保持し、それを投与される対象において、およびそれが投与される状況において、親化合物と比較して、いかなる付加的な有害または不都合な作用も生じないあらゆる塩である。薬学的に許容し得る塩は、酸、他の塩、または酸または塩に変換されるプロドラッグの投与の結果として、生体内で生成しうるあらゆる塩をも意味する。

【0044】

薬学的に許容し得る酸性官能基の塩は、有機または無機塩基から誘導しうる。塩は、一価または多価イオンを含んで成ってよい。特に関心のあるものは、無機イオン、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムである。有機塩は、アミン（特にアンモニウム塩）、例えば、モノ-、ジ-およびトリアルキルアミンまたはエタノールアミンで生成しうる。塩は、カフェイン、トロメタミンおよび類似分子で生成してもよい。塩酸または他のいくつかの薬学的に許容される酸は、塩基性基、例えばアミンまたはピリジン環を含有する化合物との塩を形成しうる。

30

【0045】

「プロドラッグ」は、投与後に治療的に活性な化合物に変換される化合物であり、この用語は、当分野で一般に理解されるように本明細書において広く解釈されるものとする。本発明の範囲を限定するものではないが、変換は、エステル基または他の何らかの生物学的に不安定な基の加水分解によって起こりうる。必ずしもそうではないが、一般に、プロドラッグは不活性であるか、またはそれが変換される治療的に活性な化合物より活性が低い。本明細書に開示されている化合物のエステルプロドラッグが特に考えられる。限定するものではないが、エステルは、アルキルエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルであってよい。アルキルという用語は、当業者に一般に理解される意味を有し、直鎖、分岐鎖または環状アルキル成分を意味する。C₁~₆アルキルエステルは特に有用であり、この場合エステルのアルキル部分は1~6個の炭素原子を有し、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび1~6個の炭素原子を有するそれらの組合せ等を包含する。

40

【0046】

50

薬剤の投与または製造のために、本明細書に開示されている化合物を、当分野においてそれ自体で周知の薬学的に許容される賦形剤と混合しうることが当業者は容易に理解する。特に、全身的に投与される薬剤は、散剤、丸剤、錠剤などとして、または経口または非経口投与または吸入に好適な液剤、乳剤、懸濁剤、エーロゾル剤、シロップ剤またはエリキシル剤として調合しうる。

【0047】

固体投与形態または薬剤のために、非毒性固体担体は、医薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、ポリアルキレングリコール、タルク、セルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムを包含するが、それらに限定されない。固体投与形態は、被覆されていなくてもよく、または、消化管での崩壊および吸収を遅らせるために既知の方法で被覆されていてもよく、それによって長期間の持続作用を与えうる。例えば、時間遅延物質、例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを使用しうる。米国特許第4256108号、第4166452号および第4265874号に記載されている方法によってそれらを被覆して、制御放出用の浸透圧性治療錠剤を形成してもよい。

10

【0048】

医薬的投与可能な液体投与形態は、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等のような担体中の、1つまたはそれ以上の本発明の有用化合物および任意医薬佐剤の溶液または懸濁液を含んで成ることができ、それによって液剤または懸濁剤を形成しうる。所望であれば、投与される医薬組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤または乳化剤、pH緩衝剤なども含有しうる。そのような補助剤の一般的な例は、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。そのような投与形態を製造する実際の方法は、既知であるか、または当業者に明らかであり；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第16版, 1980を参照されたい。投与される製剤の組成は、どのような場合も、1つまたはそれ以上の本発明の有用化合物を、所望の治療効果を与えるのに有効な量で含有する。

20

【0049】

非経口投与は、皮下、筋肉または静脈注射を一般に特徴とする。注射剤は、溶液または懸濁液、注射前の液体への溶解または懸濁に好適な固体形態、または乳濁液として、一般的な形態に調製できる。好適な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール等である。それらに加えて、所望であれば、投与される注射可能医薬組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤または乳化剤、pH緩衝剤なども含有しうる。

30

【0050】

投与される本発明の有用化合物の量は、所望される治療効果、治療される特定哺乳動物、哺乳動物の疾患の重症度および種類、投与方法、使用される特定化合物の有効性および薬力学、および担当医の判断に当然依存する。本発明の有用化合物の治療有効用量は、好ましくは、約0.5または約1～約100mg/kg/日である。

【0051】

眼科的に許容される液体は、眼に局所投与しうるように調製される。快適性は、できる限り最大にすべきであるが、場合によっては、配合（例えば薬物の安定性）を考慮して最適快適性より低くせざるを得ないこともある。快適性を最大にできない場合、局所眼使用において液体が患者に許容されるように、液体を調製すべきである。さらに、眼科的に許容される液体は、複数回使用による汚染を防止するために、単回使用用に包装すべきであるか、または保存剤を含有すべきである。

40

【0052】

眼科的な適用のためには、生理食塩水を主な賦形剤として用いて、液剤または製剤を調製する場合が多い。眼用液剤は、適切な緩衝系によって快適pHに保つことが好ましい。このような製剤は、薬学的に許容しうる通常の保存剤、安定剤および界面活性剤も含有しう

50

る。

【0053】

本発明の医薬組成物中に使用しうる保存剤は、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀を包含するが、これらに限定されるものではない。有用な界面活性剤は、例えばTween 80である。同様に、本発明の眼用製剤中に種々の有用な賦形剤を使用しうる。このような賦形剤は、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0054】

必要に応じて、または好都合であれば、浸透圧調整剤を添加しうる。浸透圧調整剤は、塩、特に、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリンを包含するが、これらに限定されるものではなく、眼科的に許容される他のあらゆる好適な浸透圧調整剤も使用しうる。

【0055】

得られる製剤が眼科的に許容される限り、種々の緩衝剤および手段をpH調整に用いてよい。従って、緩衝剤は、酢酸、クエン酸、リン酸およびホウ酸の緩衝剤を包含する。製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用しうる。

【0056】

同様に、本発明に使用される眼科的に許容される抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンを包含するが、それらに限定されるものではない。

【0057】

眼用製剤が含有しうる他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、その代わりに、またはそれと組み合わせて、他のキレート剤も使用しうる。

【0058】

上記成分は、通例、次のような量で使用される：

成分	量 (%w/v)
活性成分	約0.001～5
保存剤	0～0.10
賦形剤	0～40
浸透圧調整剤	1～10
緩衝剤	0.01～10
pH調整剤	適量 (pH4.5～7.5)
抗酸化剤	必要量
界面活性剤	必要量
精製水	必要量 (100%とする)

【0059】

局所使用においては、本明細書に開示されている化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤または懸濁剤などを使用する。局所製剤は、医薬担体、補助溶剤、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系およびエモリエントを一般に含んで成ってよい。

【0060】

本発明の活性化合物の実際の用量は、特定の化合物および治療される疾患に依存し；適切な用量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【発明を実施するための形態】

【0061】

プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) および炭素核磁気共鳴 (^{13}C NMR) スペクトルは、重水

10

20

30

40

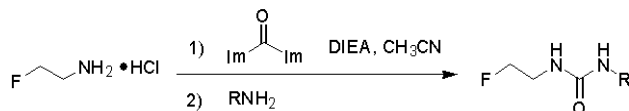
50

素化溶媒を用いてVarian 300または500MHz分光計で記録した。化学シフトは、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準 (0.00ppm) として、 δ 値 (ppm) で記録し、多重度は s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、br (ブロード) として記録した。データは次のフォーマットで記録した；化学シフト (多重度、カップリング定数 J (Hz), 積分強度)。

【0062】

フルオロエチル尿素を合成するための一般手順 A：

【化6】



10

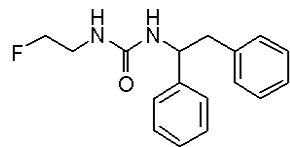
【0063】

アセトニトリル中、室温で、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.0当量) をジイミダゾールカルボニル (1.0当量) と混合し、次いでジイソプロピルエチルアミン (2.0当量) を加えた。得られた反応混合物を14時間攪拌した。次いでアセトニトリル中の適当なアミン (1.0当量) を加え、得られた混合物を更に14時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂O (3×75ml) で洗った後、濃縮した。クロマトグラフィー (50% EtOAc/ヘキサンから10%メタノール/EtOAc の勾配溶媒系)、またはCH₃CNからの再結晶によって、所望の標記化合物を得た。

【0064】

20

【化7】



1-(1,2-ジフェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成：

一般手順Aに従って、市販の1,2-ジフェニルエチルアミンを用いて標記化合物を合成した。

【0065】

1-(1,2-ジフェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、1,2-ジフェニルエチルアミン (2.00g, 10.20mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70g, 10.48mmol)、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.00g, 純度 90%, 9.05mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60mL, 20.67mmol) を用いて標記化合物を合成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.84-2.98 (m, 1H), 3.2 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 3.3 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 4.2 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.9 (q, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07-7.37 (m, 10H).

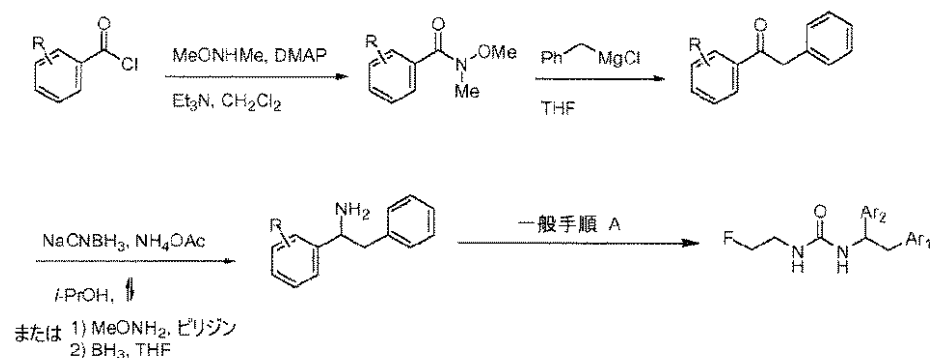
30

【0066】

フルオロエチル置換1,2-ジアリールエチル尿素を合成するための一般手順 B：

【化8】

40



50

【0067】

CH₂Cl₂中の適当な置換ベンゾイルクロリド、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン（1.3当量）および触媒量のDMAPの混合物に、Et₃N（4.0当量）を加え、得られた混合物を14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物をEtOAc（3×200mL）で抽出した。合した有機抽出物をH₂O（2×200mL）、ブライン（1×200mL）で洗い、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、所望のWeinrebアミド¹を得た。このアミドのTHF溶液に0℃で、適当な置換ベンジルマグネシウムクロリド（1.2当量）を加え、得られた混合物を3時間攪拌した。次いで5% HClで反応を停止し、Et₂O（3×200mL）で抽出した。合した有機抽出物をH₂O（2×200mL）、ブライン（1×200mL）で洗い、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、所望のケトンを得た。このケトン、イソプロパノール中でNaCNBH₃（7.0当量）およびNH₄OAc（30当量）と混合し、一般手順Cに示すプロトコルに従って所望のジアリールエチルアミンを生成した。あるいは、前記ケトン、ピリジン中でメトキシルアミンヒドロクロリド（1.4当量）と混合し、14時間攪拌した。回転蒸発器で濃縮した後、残渣をエーテルで洗い、溶媒を濃縮した。残渣をBH₃・THF（100mL）に溶解し、得られた混合物を3時間還流した。反応混合物を室温、次いで0℃に冷却した後、20% NaOHを加え、得られた混合物を14時間還流した。室温に冷却後、反応混合物をヘキサンで抽出し、合した有機抽出物をK₂CO₃で乾燥し、濃縮して、同じ所望のジアリールエチルアミンを得た。そして、前記一般手順Aに従って、所望の標記尿素を得た。

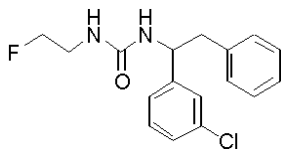
10

¹ Nahm, S.; Weinreb, S. M., Tet. Letters 1981, 22, 3815-3818.

【0068】

20

【化9】



1-[1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を市販の3-クロロベンゾイルクロリドを用いて生成した。中間体3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

30

【0069】

3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド²: 前記一般手順Bに従って、標記アミドを、3-クロロベンゾイルクロリド（5.00 g, 28.60 mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン（3.50 g, 35.88 mmol）および触媒量のDMAPを用いて生成した。分光データ: ¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 3.24 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 7.52 (m, 4 H).

² Gallagher, T. F.; et al., Bioorganic Med. Chem. 1997, 5, 49-64.

【0070】

1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン³: 前記一般手順Bに従って、標記ケトン、3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド（28.6 mmol）およびベンジルマグネシウムクロリド（17.00 mL, THF中2.0 M, 34.00 mmol）から生成した。

40

³ Jenkins, S. S., J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 703-706.

【0071】

1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、イソプロパノール中、1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン（28.6 mmol）、NaBH₃CN（13.60 g, 0.22 mol）およびNH₄OAc（66.00 g, 0.86 mol）を用いて生成した。

【0072】

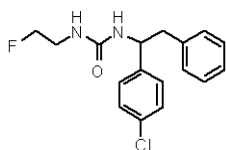
1-[1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン（2.30 g, 10.00 mmol）、ジイミダゾールカルボニル（1.70 g, 10.48 mmol）、フ

50

ルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.82-2.96 (m, 2H), 3.15 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.24 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.2 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.4 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.9 (q, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H), 6.1 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.6 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07-7.37 (m, 9H).

【0073】

【化10】



10

1-[1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の4-クロロベンゾイル クロリドを用いて生成した。中間体4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0074】

4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド⁴: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、4-クロロベンゾイル クロリド (5.00 g, 28.60 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、 Et_3N (10.00 mL, 71.75 mmol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

20

⁴ Turnbull, K.; Sun, C.; Krein, D. M., Tet. Letters 1998, 39, 1509-1512.

【0075】

1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン⁵: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (28.60 mmol) およびベンジルマグネシウムクロリド (17.00 mL, THF中2.0 M, 34.00 mmol) を用いて生成した。

⁵ Jenkins, S. S.; Richardson, E. M., J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 1618-1621.

【0076】

1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン⁶: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン (28.60 mmol)、N a BH_3CN (13.60 g, 0.22 mol) および NH_4OAc (66.00 g, 0.86 mol) を用いて生成した。

30

⁶ Gee, K. R.; et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1938-1946.

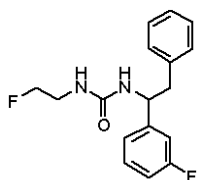
【0077】

1-[1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 前記一般手順に示したプロトコルに従って、標記尿素を1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン (2.30 g, 10.00 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70 g, 10.48 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.9 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.1 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.2 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.2 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.4 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.9 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.1 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.5 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06-7.37 (m, 9H).

40

【0078】

【化11】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

前記一般手順に従って、標記化合物を市販の3-フルオロベンゾイル クロリドを用いて

50

生成した。中間体3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0079】

3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド：一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、3-フルオロベンゾイル クロリド (5.00 g, 31.50 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (4.00 g, 41.01 mmol)、Et₃N (17.60 mL, 0.13 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

【0080】

1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン⁷：前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトンを、3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (31.5 mmol) およびベンジルマグネシウムクロリド (19.00 mL, THF中2.0 M, 38.00 mmol) を用いて生成した。

⁷ Moffett, R. B.; Hester, J. B., J. Med. Chem. 1972, 15, 1243-1247.

【0081】

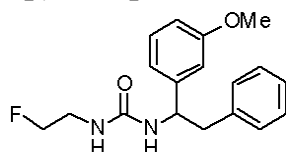
1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン：前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン (31.50 mmol)、メトキシルアミンヒドロクロリド (3.80 g, 45.50 mmol) およびBH₃・THF (100.00 mL, THF中1.0 M, 100.00 mmol) を用いて生成した。

【0082】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を1-(3-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン (2.20 g, 10.20 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70 g, 10.48 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83-2.97 (m, 2H), 3.16 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.2 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.9 (q, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94-7.39 (m, 9H)。

【0083】

【化12】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成：

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の 3-メトキシベンゾイル クロリドを用いて生成した。中間体 3-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン および 1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0084】

3-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド⁸：一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、3-メトキシベンゾイル クロリド (5.00 g, 29.30 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.70 g, 37.93 mmol)、Et₃N (16.40 mL, 0.12 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

⁸ Gallagher, Timothy F.; Seibel, George L.; Kassis, Shouki; Laydon, Jeffrey T.; Blumenthal, Mary Jane; et al.; BMECEP; Bioorg. Med. Chem.; EN; 5; 1; 1997; 49-64.

【0085】

1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン⁹：一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、3-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (29.30 mmol) および

10

20

30

40

50

ベンジルマグネシウムクロリド (17.60 mL, THF中2.0 M, 35.20 mmol) を用いて生成した。

⁹ Schneider, M. R.; von Angerer E.; Schonenberger, H.; Michel, R. Th.; Fortmeyer, H. P., J. Med. Chem. 1982, 25, 1070-1077.

【0086】

1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミン¹⁰: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン (29.30 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.40 g, 40.71 mmol) および BH₃・THF (100.00 mL, THF中1.0 M, 100.00 mmol) を用いて生成した。

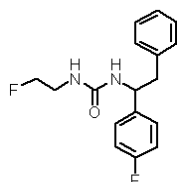
¹⁰ Clader, J. W.; et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1600-1607.

【0087】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミン (2.30 g, 10.10 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70 g, 10.48 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82-2.96 (m, 2H), 3.2 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.3 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.9 (q, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 6.0 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.11-7.25 (m, 6H).

【0088】

【化13】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、前記一般手順Bに従って、市販の 4-フルオロベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体 4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン および 1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0089】

4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド¹¹: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、4-フルオロベンゾイル クロリド (5.00 g, 31.50 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (4.00 g, 41.01 mmol)、Et₃N (17.60 mL, 0.13 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

¹¹ Callahan, J. F.; et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 999-1001.

【0090】

1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン¹²: 標記化合物を、一般手順Bに示したプロトコルに従って、4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (31.50 mmol) およびベンジルマグネシウムクロリド (19.00 mL, THF中2.0 M, 38.00 mmol) を用いて生成した。

¹² Hashimoto, H.; Imamura, K.; Haruta, J.; Wakitani, K., J. Med. Chem. 2002, 45, 1511-1517.

【0091】

1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン¹³: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン (31.50 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.70 g, 37.93 mmol) およびBH₃・THF (100 mL, THF中1.0 M, 100.00 mmol) を用いて生成した。

¹³ Gyenes, F.; Bergmann, K. E.; Welch, J. T., J. Org. Chem. 1998, 63, 2824-2828.

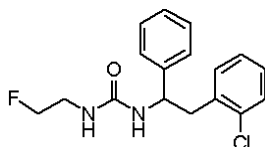
【0092】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記化合物を、1-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン (2.20 g, 10.20 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70 g, 10.48 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.9 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.2 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.3 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.2 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.4 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.9 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03-7.35 (m, 9H).

10

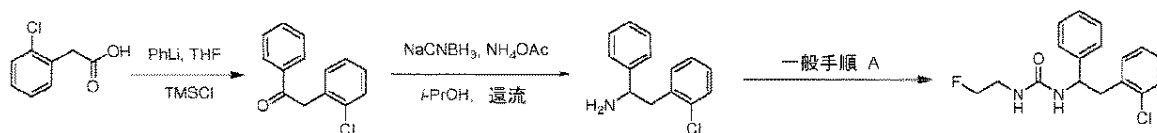
【0093】

【化14】



1-[2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成：

【化15】



20

【0094】

上記反応式に従って、標記化合物を、市販の (2-クロロフェニル) 酢酸を用いて生成した。中間体 2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエタノンおよび2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0095】

2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエタノン¹⁴：フェニルリチウム (14.00 mL, THF中2.0 M, 28.00 mmol) をTHF中の(2-クロロフェニル)酢酸 (5.00 g, 29.30 mmol) の溶液に、-78 °C で加え、得られた混合物を3時間攪拌した。次いで、TMSCl (5.0 mL)を加え、得られた混合物をエーテルで希釈し、水性K₂CO₃ (2x200 mL) およびブライン (1x200 mL) で洗った後、MgSO₄で乾燥し、濃縮して、標記ケトンを得た。

30

¹⁴ Cooper, D.J.; Owen, L.N., J. Chem. Soc. C 1966, 533-540.

【0096】

2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチルアミン：一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミンを、イソプロパノール中、2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエタノン (2.9.30 mmol)、NaBH₃CN (13.00 g, 0.21 mol) およびNH₄OAc (67.70 g, 0.88 mol) を用いて生成した。

40

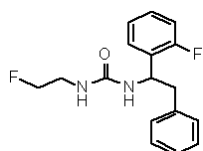
【0097】

1-[2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、2-(2-クロロフェニル)-1-フェニルエチルアミン (2.30 g, 10.00 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.70 g, 10.48 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.60 mL, 20.67 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.72-2.85 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 1H), 3.1 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.2 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.03-4.23 (m, 2H), 4.3 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.9 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.28-7.37 (m, 4H).

【0098】

50

【化 1 6】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の2-フルオロベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体 2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

10

【0099】

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、3-フルオロベンゾイル クロリド (10.0 g, 63.07 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (7.60 g, 77.91 mmol)、Et₃N (32.00 mL, 0.23 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

【0100】

1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン¹⁵: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトンを、2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (63.00 mmol) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 40.00 mL, 80.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.30 (d, J=2.35 Hz, 2 H) 7.19 - 7.34 (m, 7 H) 7.55 - 7.69 (m, 1 H) 7.85 (td, J=7.77, 1.76 Hz, 1 H).

20

¹⁵ Anstead, Gregory M.; Peterson, Chad S.; Pinney, Kevin G.; Wilson, Scott R.; Katzenellenbogen, John A., J. Med. Chem. 1990, 33, 2726-2734.

【0101】

1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン (60.00 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (6.25 g, 74.83 mmol) および BH₃・THF (100.00 ml, THF中1.0 M, 0.10 mol) を用いて生成した。

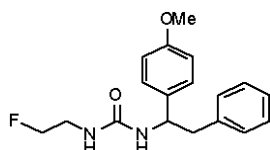
【0102】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.85 g, 11.40 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.24 g, 純度90%, 1.22 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.91 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.16 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.25 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 4.22 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.38 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.98 - 5.29 (m, 1 H) 6.14 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.96 - 7.41 (m, 9 H).

30

【0103】

【化 1 7】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、前記一般手順Bに従って、市販の4-メトキシベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体 4-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

40

【0104】

50

4-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド¹⁶: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、4-メトキシベンゾイル クロリド (5.00 g, 29.34 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.21 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 6.97 (s, 2 H) 7.60 (s, 2 H).

¹⁶ Turnbull, Kenneth; Sun, Congcong; Krein, Douglas M., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1509-1512.

【0105】

1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン¹⁷: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、4-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (29.34 mmol, 粗製物) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 20.00 mL, 40.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.94 - 7.06 (m, 2 H) 7.17 - 7.31 (m, 5 H) 7.95 - 8.04 (m, 2 H).

¹⁷ Jenkins, J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 1155-1161.

【0106】

1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミン¹⁸: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン (29.34 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.80 g, 45.50 mmol) およびBH₃・THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.69 (s, 3 H) 3.98 (t, J=6.89 Hz, 1 H) 6.75 - 6.85 (m, 2 H) 7.04 - 7.16 (m, 3 H) 7.18 - 7.31 (m, 4 H).

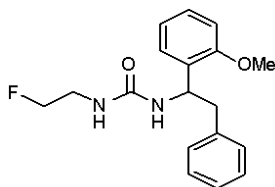
¹⁸ Gee, Kyle R.; Barmettler, Peter; Rhodes, Michael R.; McBurney, Robert N.; R eddy, N. Laxma; et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1938-1946.

【0107】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.95 g, 12.02 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.30 g, 純度90%, 1.76 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.16 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.26 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 4.22 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.38 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.82 (q, J=7.62 Hz, 1 H) 6.03 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 7.09 - 7.23 (m, 7 H).

【0108】

【化18】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の2-メトキシベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体2-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0109】

2-メトキシ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド¹⁹: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、2-メトキシベンゾイル クロリド (5.00 g, 29.34 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

¹⁹ Gallagher, Timothy F.; Seibel, George L.; Kassis, Shouki; Laydon, Jeffrey T.; Blumenthal, Mary Jane; et al., Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 49-64.

【0110】

1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン²⁰: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、2-メトキシ-N-メチルベンズアミド (29.34 mmol, 粗製物) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 17.00 mL, 34.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 4.26 (s, 2 H) 7.01 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 6 H) 7.42 - 7.56 (m, 2 H).

²⁰ Kawase et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1958, 31, 691.

【0111】

1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-エチルアミン²¹: 前記一般手順Bに従って、標記アミン、1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエタノン (3.50 g, 15.40 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.50 g, 41.91 mmol) およびBH₃・THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。

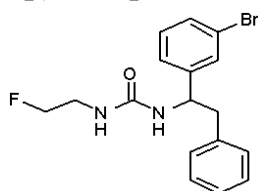
²¹ Clader, John W.; Berger, Joel G.; Burrier, Robert E.; Davis, Harry R.; Domalski, Martin; et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1600-1607.

【0112】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素、1-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-エチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.72 (dd, J=13.63, 8.65 Hz, 1 H) 2.92 (dd, J=13.49, 5.28 Hz, 1 H) 3.15 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.24 (q, J=5.18 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.21 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 5.15 (td, J=8.72, 5.42 Hz, 1 H) 6.15 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.86 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 7.13 - 7.24 (m, 4 H).

【0113】

【化19】



1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の3-ブロモベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0114】

3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、3-ブロモベンゾイル クロリド (5.00 g, 22.78 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 7.40 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.70 - 7.73 (m, 1 H).

【0115】

1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエタノン²²: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (22.78 mmol, 粗製物

10

20

30

40

50

) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 20.00 mL, 40.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.42 (s, 2 H) 7.19 - 7.35 (m, 4 H) 7.39 - 7.54 (m, 1 H) 7.84 (none, 1 H) 8.05 (none, 1 H) 8.18 (none, 1 H))).

²² Christy, M.E. et al., J. Med. Chem. 1977, 20, 421-430.

【0116】

1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエチルアミン: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエタノン (22.78 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.50 g, 41.91 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 - 2.86 (m, 2 H) 4.07 (t, $J = 7.33$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H) 7.35 - 7.40 (m, 3 H) 7.55 (s, 1 H).

10

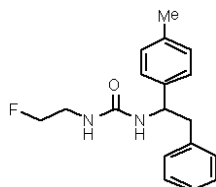
【0117】

1-[1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルエチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86 - 2.95 (m, 2 H) 3.18 (q, $J=5.2$ 1 Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=5.37$ Hz, 1 H) 4.26 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.35 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.85 - 4.90 (m, 1 H) 6.10 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.17 (t, $J=7.81$ Hz, 3 H) 7.22 - 7.28 (m, 4 H) 7.39 (dt, $J=4.39, 2.20$ Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H).

20

【0118】

【化20】



30

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の4-メチルベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体4-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0119】

4-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド²³: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、4-メチルベンゾイル クロリド (5.00 g, 32.34 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、 Et_3N (16.00 mL, 0.11 mol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

40

²³ Turnbull, Kenneth; Sun, Congcong; Krein, Douglas M., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1509-1512.

【0120】

1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエタノン²⁴: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトンを、4-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (32.34 mmol, 粗製物) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 7.20 (s, 8 H) 7.21 - 7.33 (m, 8 H) 7.93 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H).

²⁴ Karaman, Rafik; Fry, James L., Tetrahedron Lett. 1990, 31, 941-944.

【0121】

50

1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン²⁵: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエタノン (32.34 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.50 g, 41.91 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.70 - 2.86 (m, 2 H) 3.98 (t, $J = 7.03$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 5 H) 7.15 - 7.21 (m, 4 H).

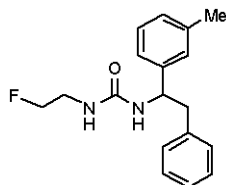
²⁵ Gyenes, Ferenc; Bergmann, Kathryn E.; Welch, John T., J. Org. Chem. 1998, 63, 2824 - 2828.

【0122】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(4-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン (3.00 g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.89 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.15 (q, $J=5.18$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 4.21 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.75 - 4.88 (m, 1 H) 6.02 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.43 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 7 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H).

【0123】

【化21】



1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の3-メチルベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド、1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0124】

3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド²⁶: 一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記アミドを、3-メチルベンゾイル クロリド (5.00 g, 32.34 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、 Et_3N (16.00 mL, 114.79 mmol) および触媒量のDMAPを用いて生成した。

²⁶ Ottosen, Erik Rytter; Soerensen, Morten Dahl; Bjoerkling, Fredrik; Skak-Nielsen, Tine; Fjording, Marianne Scheel; Aaes, Helle; Binderup, Lise, J. Med. Chem. 2003, 46, 5651 - 5662.

【0125】

1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエタノン²⁷: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトンを、3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (32.34 mmol, 粗製物) およびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 7.20 - 7.35 (m, 7 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H).

²⁷ Otter; Shriner, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 887-888.

【0126】

1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン²⁸: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエタノン (32.34 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (4.00 g, 47.89 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 (

10

20

30

40

50

1, 3 H) 2.72 - 2.85 (m, 2 H) 3.94 - 4.00 (m, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 8 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H).

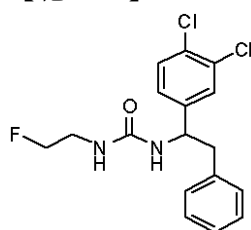
²⁸ Dainippon Pharm.; BE 845638 1977; Chem.Abstr. 88, 22977.

【0127】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチル]尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン (3.00 g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.8 10
2 - 2.97 (m, 2 H) 3.15 (q, J=5.18 Hz, 1 H) 3.24 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.77 - 4.92 (m, 1 H) 6.02 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.97 - 7.09 (m, 3 H) 7.10 - 7.25 (m, 6 H).

【0128】

【化22】



1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成：

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の3,4-ジクロロベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0129】

1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエタノン：前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトンを、3,4-ジクロロベンゾイル クロリド (5.00 g, 23.87 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAPおよびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 14.30 mL, 28.60 mmol) を 30
用いて生成した。

【0130】

1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン：前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエタノン (23.87 mmol, 粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (4.00 g, 47.89 mmol) およびBH₃・THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.77 (dd, J=13.34, 8.65 Hz, 1 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 4.17 (dd, J=8.65, 5.13 Hz, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 3 H) 7.20 - 7.33 (m, 4 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H).

【0131】

1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン (3.00 g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.86 - 2.96 (m, 2 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 4.21 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 1 H) 4.81 - 4.96 (m, 1 H) 6.11 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.57 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.14 - 7.29 (m, 4 H) 7.48 - 7.63 (m, 3 H).

【0132】

10

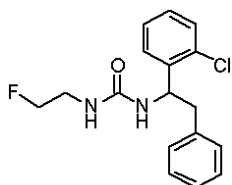
20

30

40

50

【化 2 3】



1-[1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の 2-クロロベンゾイル クロリドを用いて合成した。中間体1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエタノンおよび1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

10

【0 1 3 3】

1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン²⁹: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、2-クロロベンゾイル クロリド (5.00 g, 28.57 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (3.50 g, 35.88 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAPおよびベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 14.30 mL, 28.60 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.26 (s, 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 6 H) 7.34 - 7.40 (m, 33 H).

²⁹ Jenkins; Richardson, J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 1618-1619.

【0 1 3 4】

1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン (3.42 g, 14.83 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (2.50 g, 29.93 mmol) およびBH₃・THF (THF中1.0 M, 50.00 mL, 50.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.65 (dd, J=13.49, 9.38 Hz, 1 H) 3.14 (dd, J=13.49, 3.81 Hz, 1 H) 4.65 (dd, J=9.38, 3.81 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 8 H) 7.56 (dd, J=7.62, 1.76 Hz, 1 H).

20

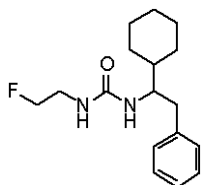
【0 1 3 5】

1-[1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-(3-メチルフェニル)-2-フェニルエチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.68 - 2.83 (m, 1 H) 2.93 (dd, J=13.78, 4.40 Hz, 1 H) 3.14 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 4.20 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 5.23 (dt, J=12.97, 4.65 Hz, 1 H) 6.11 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.15 - 7.31 (m, 6 H) 7.31 - 7.46 (m, 3 H).

30

【0 1 3 6】

【化 2 4】



1-(1-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の シクロヘキサンカルボニル クロリドを用いて合成した。中間体 1-シクロヘキシル-2-フェニルエタノン および 1-シクロヘキシル-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

40

【0 1 3 7】

1-シクロヘキシル-2-フェニルエタノン³⁰: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、シクロヘキサンカルボニル クロリド (5.00 g, 34.10 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、Et₃N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒

50

量のDMAP および ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 20.50 mL, 41.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.31 (m, 3 H) 1.56 - 1.71 (m, 2 H) 1.72 - 1.88 (m, 5 H) 3.63 - 3.78 (m, 3 H) 7.18 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H) 7.23 - 7.38 (m, 3 H).

³⁰ Inaba, Shin-ichi; Rieke, Reuben D., J. Org. Chem. 1985, 50, 1373-1381.

【0138】

1-シクロヘキシル-2-フェニルエチルアミン³¹: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-シクロヘキシル-2-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (5.00 g, 59.87 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 80.00 mL, 80.00 mmol) から生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6 H) 1.74 - 1.85 (m, 4 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 7.17 - 7.33 (m, 5 H).

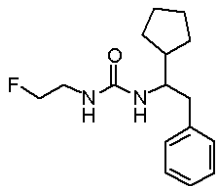
³¹ Ghosh, P. et al., Arzneim. Forsch. 1978, 28, 1561-1564.

【0139】

1-(1-シクロヘキシル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素: 前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-シクロヘキシル-2-フェニルエチルアミン (先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.80 g, 11.09 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.20 g, 純度90%, 10.85 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.14 (m, 4 H) 1.24 (m, 1 H) 1.70 (m, 4 H) 2.49 (m, 2 H) 2.53 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 2.70 (dd, $J=13.78, 5.57$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 1 H) 3.65 (ddd, $J=13.85, 8.87, 5.42$ Hz, 1 H) 4.20 (td, $J=9.60, 4.25$ Hz, 1 H) 4.36 (td, $J=9.53, 4.40$ Hz, 1 H) 5.80 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 5.88 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.26 (m, 5 H).

【0140】

【化25】



1-(1-シクロペンチル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

前記一般手順Bに従って、標記化合物を、市販の シクロペンタンカルボニル クロリド を用いて合成した。中間体 1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエタノン および 1-(2-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0141】

1-シクロペンチル-2-フェニルエタノン³²: 前記一般手順Bに示したプロトコルに従って、標記ケトン、シクロペンタンカルボニル クロリド (4.60 g, 34.69 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.40 g, 55.36 mmol)、 Et_3N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量のDMAP および ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 21.00 mL, 42.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 - 1.87 (m, 8 H) 3.69 - 3.74 (m, 3 H) 7.16 - 7.37 (m, 5 H).

³² Selikson; Watt, J. Org. Chem. 1975, 40, 267.

【0142】

1-シクロペンチル-2-フェニルエチルアミン: 前記一般手順Bに従って、標記アミンを、1-シクロペンチル-2-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (5.00 g, 59.87 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 80.00 mL, 80.00 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.36 (m, 2 H) 1.52 - 1.68 (m, 4 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 2.34 - 2.51 (m, 2 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 7.18 - 7.33 (m, 5 H).

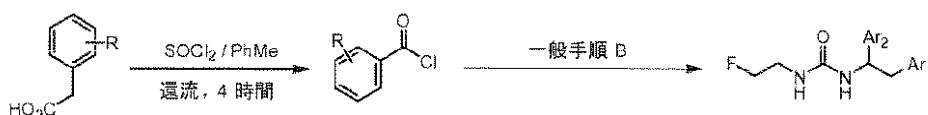
【0143】

1-(1-シクロペンチル-2-フェニルエチル)-3-(2-フルオロエチル)尿素：前記一般手順Aに示したプロトコルに従って、標記尿素を、1-シクロペンチル-2-フェニルエチルアミン (3.00 g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (m, 2 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.47 - 1.63 (m, 4 H) 1.77 (m, 1 H) 2.51 - 2.61 (m, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 1 H) 3.16 (q, $J=5.47$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.73 (dt, $J=14.44$, 7.29 Hz, 1 H) 4.14 - 4.28 (m, 1 H) 4.37 (ddd, $J=9.60$, 7.55, 4.25 Hz, 1 H) 5.80 (d, $J=9$ 10 .09 Hz, 1 H) 5.90 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 3 H) 7.19 - 7.33 (m, 2 H).

【0144】

フルオロエチル置換1,2-ジアリールエチル尿素を合成するための一般手順 C :

【化26】

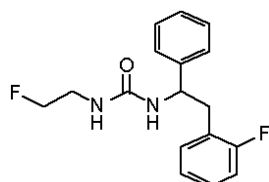


【0145】

チオニルクロリド (2-4 当量) および 置換フェニル酢酸をトルエン中で混合し、4時間 20 還流した。濃縮して粗酸クロリドを得、前記一般手順Bに記載したプロトコルを用いて、所望の標記フルオロエチル尿素に変換した。

【0146】

【化27】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素の合成: 30

標記化合物を、市販の (2-フルオロフェニル)酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン および 2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0147】

2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン³³: 標記ケトンを、(2-フルオロフェニル)酢酸 (10.00 g, 64.88 mmol)、チオニルクロリド (10.00 mL, 137.09 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量のDMAP および フェニルマグネシウム クロリド (THF中2.0 M, 12.00 mL, 24.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.46 (s, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H) 7.25 - 7.35 (m, 40 3 H) 7.54 (t, $J=7.77$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H).

³³ Sternbach et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3781-3786.

【0148】

2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン: 標記アミンを、2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.00 g, 35.92 mmol) および BH₃ · THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。

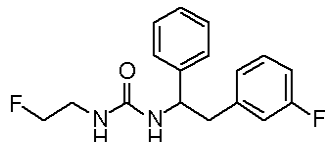
【0149】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(2-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、 50

さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.94 (d, $J=6.16$ Hz, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.33 (m, 1 H) 4.20 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.36 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 6.07 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 2 H) 7.16 - 7.31 (m, 7 H).

【0150】

【化28】



【0151】

N-(2-フルオロエチル)-N'-[2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販の (3-フルオロフェニル) 酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン および 2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0152】

2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン³⁴: 標記ケトンを、(3-フルオロフェニル) 酢酸 (5.00 g, 32.44 mmol)、チオニルクロリド (5.00 mL, 68.55 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、 Et_3N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量の DMAP および フェニルマグネシウム クロリド (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.43 (s, 2 H) 7.01 - 7.16 (m, 3 H) 7.27 - 7.39 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 1 H) 8.03 (dd, $J=8.3$ 5, 1.32 Hz, 1 H).

³⁴ Fischer et al., J. Chem. Soc. 1962, 3318-3319.

【0153】

2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン: 標記アミンを、2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.00 g, 35.92 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 50.00 mL, 50.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 - 2.89 (m, 2 H) 4.03 (br s, 1 H) 6.91 - 7.06 (m, 4 H) 7.18 - 7.35 (m, 4 H) 7.56 - 7.71 (m, 1 H).

【0154】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 - 3.00 (m, 2 H) 3.16 (q, $J=5.08$ Hz, 1 H) 3.25 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 4.21 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.81 - 4.95 (m, 1 H) 6.05 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 3 H) 7.16 - 7.32 (m, 6 H).

【0155】

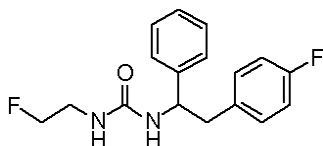
10

20

30

40

【化 2 9】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販の(4-フルオロフェニル)酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン および 2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0156】

2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン³⁵: 標記ケトンを、(4-フルオロフェニル)酢酸 (5.00 g, 32.44 mmol)、チオニルクロリド (5.00 mL, 68.55 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量の DMAP および フェニルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.39 (s, 2 H) 7.08 - 7.17 (m, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.58 - 7.74 (m, 2 H) 8.03 (d, J=8.21 Hz, 2 H).

【0157】

2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン³⁵: 標記アミンを、2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミンヒドロクロリド (4.00 g, 47.89 mmol) および BH₃・THF (THF中1.0 M, 50.00 mL, 50.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。

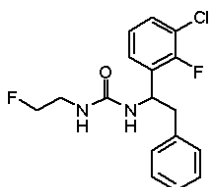
³⁵ Gee, Kyle R.; Barmettler, Peter; Rhodes, Michael R.; McBurney, Robert N.; R eddy, N. Laxma; et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1938-1946.

【0158】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.81 - 2.96 (m, 2 H) 3.16 (q, J=5.47 Hz, 1 H) 3.25 (q, J=5.37 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.75 - 4.89 (m, 1 H) 6.04 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.94 - 7.08 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H) 7.21 - 7.28 (m, 4 H).

【0159】

【化 3 0】



1-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の3-クロロ-2-フルオロ安息香酸を用いて、前記一般手順Cに従って合成した。中間体 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン および 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0160】

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン: 標記ケトンを、3-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (10.00 g, 57.29 mmol)、チオニルクロリド (10.00 mL, 137.09 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、Et₃N (20.00 mL, 0.14

10

20

30

40

50

mol)、触媒量のDMAP および ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 20.00 mL, 40.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 4.33 (d, $J=1.76$ Hz, 2 H) 7.19 - 7.35 (m, 6 H) 7.82 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H).

【0161】

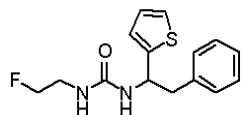
1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン: 標記アミンを、1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.00 g, 35.92 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.30-3.39 (m, 2 H) 4.29 (t, $J = 4.98$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.08 (m, 2 H) 7.16-7.25 (m, 3 H) 7.34-7.39 (m, 3 H). 10

【0162】

1-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 標記尿素を、1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順A に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 - 2.99 (m, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 4.22 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.38 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 5.13 (q, $J=7.82$ Hz, 1 H) 6.16 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.25 (m, 8 H) 7.41 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H). 20

【0163】

【化31】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-フェニル-1-(2-チエニル)エチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販のチオフエン-2-カルボニルクロリドを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエタノン および 2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。 30

【0164】

2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエタノン³⁶: 標記ケトンを、チオフエン-2-カルボニルクロリド (5.00 g, 34.11 mmol)、 N,O -ジメチルヒドロキシルアミン (4.50 g, 46.13 mmol)、 Et_3N (15.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAP および ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 16.00 mL, 32.000 mmol) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。

³⁶ Ott; Org. Synth. Isotopes 1958, 152.

【0165】

2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエチルアミン³⁷: 標記アミンを、2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエタノン (粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (4.00 g, 47.89 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 4.34 (t, $J=6.89$ Hz, 1 H) 6.81 - 6.95 (m, 2 H) 7.16 (t, $J=7.92$ Hz, 3 H) 7.21 - 7.30 (m, 3 H). 40

³⁷ Hill; Brooks, J. Org. Chem. 1958, 23, 1289-1290.

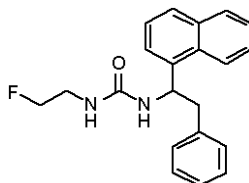
【0166】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-フェニル-1-(2-チエニル)エチル]尿素: 標記尿素を、2-フェニル-1-チオフエン-2-イルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルア 50

ミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.18 (q, $J=5.18$ Hz, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 4.22 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.38 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 5.09 - 5.22 (m, 1 H) 6.07 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 2 H) 7.13 - 7.26 (m, 5 H) 7.32 (dd, $J=4.54, 1.61$ Hz, 1 H).

【0167】

【化32】



10

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(1-ナフチル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販のナフタレン-1-カルボニルクロリドを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエタノン および 1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0168】

1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエタノン³⁸: 標記ケトン、ナフタレン-1-カルボニルクロリド (5.00 g, 26.23 mmol)、 N,O -ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、 Et_3N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAP および ベンジルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。

20

³⁸ Hecht, S.S. et al., J. Med. Chem. 1978, 21, 38-44.

【0169】

1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエチルアミン³⁹: 標記アミンを、1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエタノン (粗製物)、メトキシルアミンヒドロクロリド (4.80 g, 57.47 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。

³⁹ Breon & Co., US 2711428 1948.

【0170】

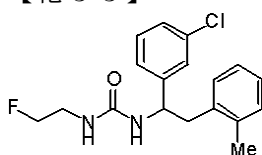
30

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(1-ナフチル)-2-フェニルエチル]尿素: 標記尿素を、1-ナフタレン-1-イル-2-フェニルエチルアミン (粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.86 - 3.01 (m, 1 H) 3.09 - 3.20 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 4.20 (t, $J=4.84$ Hz, 1 H) 4.36 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 5.66 - 5.79 (m, 1 H) 6.08 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.45 - 7.60 (m, 4 H) 7.80 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H).

40

【0171】

【化33】



1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルフェニル)エチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の *o*-トリル酢酸を用いて、前記一般手順Cに従って合成した。中間体 1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-トリルエタノン および 1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-

50

トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0172】

1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-トリルエタノン： 標記ケトンを、 *o*-トリル酢酸 (5.00 g, 33.30 mmol)、 チオニル クロリド (5.00 mL, 68.55 mmol)、 N,0-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、 Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、 触媒量のDMAP および 3-クロロフェニルマグネシウム ブロミド (THF中0.5 M, 50.00 mL, 25.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 7.05 - 7.19 (m, 4 H) 7.23 - 7.38 (m, 1 H) 7.58 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.94 - 8.08 (m, 2 H)。

【0173】

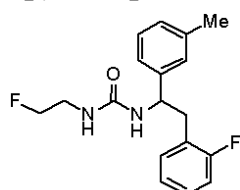
1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-トリルエチルアミン： 標記アミンを、 1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-トリルエタノン (粗製物、先の反応で得たもの)、 メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.50 g, 41.91 mmol) および BH₃・THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ： ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (d, J = 8.16 Hz, 2 H) 4.01 (t, J = 8.16 Hz, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 4 H) 7.17 - 7.28 (m, 3 H) 7.35 (s, 1 H)。

【0174】

1-[1-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルフェニル)エチル]-N'-(2-フルオロエチル)尿素： 標記尿素を、 1-(3-クロロフェニル)-2-*o*-トリルエチルアミン (粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、 ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、 フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H), 2.87 - 2.90 (m, 2 H) 3.16 (q, J=5.08 Hz, 1 H) 3.25 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 4.22 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.86 (q, J=7.92 Hz, 1 H) 6.09 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 4 H) 7.16 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 3 H)。

【0175】

【化34】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル]尿素の合成： 標記化合物を、 市販の 2-フルオロフェニル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエタノン および 2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0176】

2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエタノン： 標記ケトンを、 2-フルオロフェニル酢酸 (10.00 g, 64.88 mmol)、 チオニル クロリド (10.00 mL, 137.09 mmol)、 N,0-ジメチルヒドロキシルアミン (8.30 g, 99.38 mmol)、 Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、 触媒量のDMAP および 3-トリルマグネシウム クロリド (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 7.16 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 7.31 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 3 H) 7.81 (s, 1 H)。

【0177】

2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチルアミン： 標記アミンを、 2-(2-フルオロフェニル)-1-*m*-トリルエタノン (2.80 g, 12.26 mmol)、 メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.00 g, 35.92 mmol) および BH₃・THF (THF中1.0 M, 35.00 mL, 35.00 mmol) を用

10

20

30

40

50

いて、前記一般手順 C に従って生成した。

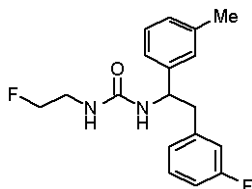
【0178】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素：標記尿素を、2-(2-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 16.81 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 2 H) 3.14 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 4.30 - 4.41 (m, 1 H) 4.78 - 4.93 (m, 1 H) 6.03 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.96 - 7.09 (m, 4 H) 7.10 - 7.25 (m, 4 H).

10

【0179】

【化35】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素の合成：

標記化合物を、市販の 3-フルオロフェニル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン および 2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

20

【0180】

2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン：標記ケトンを、3-フルオロフェニル酢酸（5.00 g, 32.44 mmol）、チオニルクロリド（5.00 mL, 68.55 mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン（4.70 g, 48.18 mmol）、Et₃N（16.00 mL, 0.11 mol）、触媒量の DMAP および m-トリルマグネシウムクロリド（THF中1.0 M, 80.00 mL, 80.00 mmol）を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 4.41 (s, 2 H) 7.01 - 7.15 (m, 4 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H).

30

【0181】

2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン：標記アミンを、2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン（1.30 g, 5.70 mmol）、メトキシルアミン ヒドロクロリド（1.50 g, 17.96 mmol）および BH₃・THF（THF中1.0 M, 20.00 mL, 20.00 mmol）を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.73 - 2.87 (m, 2 H) 3.97 (br s, 6 H) 6.86 - 7.00 (m, 4 H) 7.04 - 7.18 (m, 3 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H).

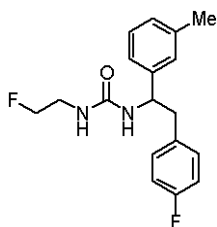
【0182】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素：標記尿素を、2-(3-フルオロフェニル)-1-フェニルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（0.82 g, 5.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（0.50 g, 純度90%, 4.52 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（2.00 mL, 11.48 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 4.20 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.76 - 4.90 (m, 1 H) 5.94 - 6.09 (m, 1 H) 6.47 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 5 H) 7.14 - 7.29 (m, 3 H).

40

【0183】

【化 3 6】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販の 4-フルオロフェニル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。中間体 2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン および 2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

10

【0184】

2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン⁴⁰: 標記ケトンを、4-フルオロフェニル酢酸 (5.00 g, 32.44 mmol)、チオニルクロリド (5.00 mL, 68.55 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (4.70 g, 48.18 mmol)、Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量の DMAP および m-トリルマグネシウムクロリド (THF中1.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 3 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H)。

⁴⁰ Moffett, R. B.; Hester, J. B., J. Med. Chem. 1972, 15, 1243-1247.

20

【0185】

2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン: 標記アミンを、2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミンヒドロクロリド (3.00 g, 35.92 mmol) および BH₃・THF (THF中1.0 M, 35.00 mL, 35.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。

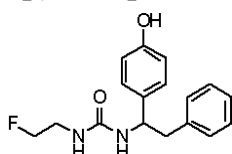
【0186】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(4-フルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.81 - 2.95 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 3.25 (q, J=4.98 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 4.81 (q, J=7.92 Hz, 1 H) 6.02 (t, J=5.57 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.97 - 7.09 (m, 5 H) 7.10 - 7.22 (m, 3 H)。

30

【0187】

【化 3 7】



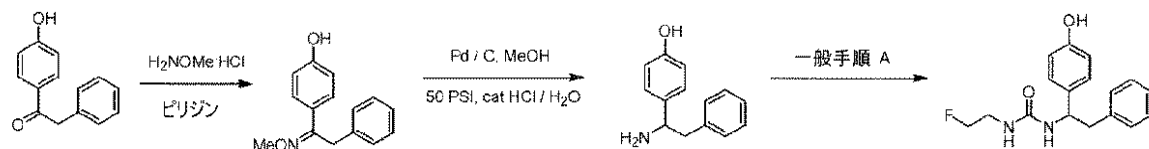
40

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル]尿素の合成:

所望のアミンを、市販の 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエタノンを、下記化学反応式に従って生成した。標記化合物を、そのアミンから、一般手順Aに示したプロトコルに従って合成した。中間体 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエタノン O-メチルオキシム および 4-(1-アミノ-2-フェニルエチル)フェノールを分離し、特性分析した。

【0188】

【化 3 8】



【0189】

1-(4-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル)-2-フェニルエタノン 0-メチルオキシム： 1-(4-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル)-2-フェニルエタノン (10.00 g, 47.12 mmol) を、ピリジン (60 mL) に溶解し、メトキシルアミン ヒドロクロリド (5.90 g, 70.64 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で14時間攪拌し、次いで濃縮した。その固体をエーテルで洗い、エーテル相を合し、濃縮して、所望の標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 6.73 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.18 (dt, $J=15.46$, 7.6 6 Hz, 2 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.50 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 8.55 - 8.64 (m, 2 H).

10

【0190】

4-(1-アミノ-2-フェニルエチル)-フェノール⁴¹： 1-(4-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル)-2-フェニルエタノン 0-メチルオキシム (粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの) をメタノール (80 mL) に溶解し、Pd/C (1.00 g) を加え、次いで数滴の濃HClおよび数滴の水を加えた。得られた混合物を 50 psiの水素圧下に14時間水素化した。濾過し、濃縮して、粗標記化合物を得た。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.73-2.76 (m, 2 H) 3.94 (t, $J = 6.89$ Hz, 1 H) 6.51 - 6.66 (m, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 5 H) 7.17 - 7.23 (m, 2 H).

20

⁴¹ Dankowa et al., Zh. Obshch. Khim. 1951, 21, 787-795; engl. pages 867-875.

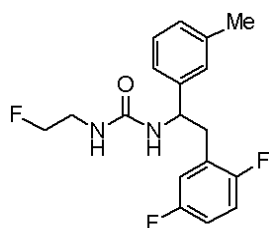
【0191】

1-(2-フルオロエチル)-3-[1-(4-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル)-2-フェニルエチル)尿素： 標記化合物を、4-(1-アミノ-2-フェニルエチル)フェノール (3.00 g, 14.08 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.89 (d, $J = 7.33$ Hz, 2 H) 4.23 (t, $J = 4.98$ Hz, 1 H) 4.31 (t, $J = 5.28$ Hz, 1 H) 4.39 (t, $J = 4.98$ Hz, 1 H) 4.47 (t, $J = 5.28$ Hz, 1 H), 4.74-4.81 (m, 1 H) 6.02 (t, $J = 5.57$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H) 6.61-6.72 (m, 4 H), 7.02-7.26 (m, 5 H).

30

【0192】

【化 3 9】



40

1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成：

標記化合物を、市販の 2,5-ジフルオロフェニル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエタノン および 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0193】

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-*m*-トリルエタノン： 標記ケトン、2,5-ジフルオロフェニル酢酸 (10.00 g, 58.10 mmol)、チオニル クロリド (8.50 mL, 116.53 mmol)、

50

N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (8.50 g, 87.14 mmol)、 Et_3N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAP および m-トリルマグネシウム クロリド (THF中1.0 M, 75.00 mL, 75.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 7.14 - 7.28 (m, 3 H) 7.34 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.49 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H).

【0194】

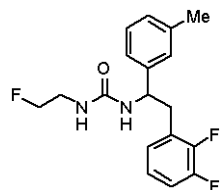
2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン: 標記アミンを、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.20 g, 38.31 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 100.00 mL, 0.10 mol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.83 (d, $J=7.04$ Hz, 2 H) 3.96-4.03 (m, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.34 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H).

【0195】

1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 標記尿素を、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 2 H) 3.15 (q, $J=5.37$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 4.20 (td, $J=5.06, 1.32$ Hz, 1 H) 4.26 - 4.41 (m, 1 H) 4.83 - 4.96 (m, 1 H) 6.05 (t, $J=5.7$ 2 Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 4 H) 7.09 - 7.22 (m, 3 H).

【0196】

【化40】



1-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の 2,3-ジフルオロフェニル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン および 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0197】

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン: 標記ケトンを、2,3-ジフルオロフェニル酢酸 (10.00 g, 58.10 mmol)、チオニル クロリド (8.50 mL, 116.53 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (8.50 g, 87.14 mmol)、 Et_3N (16.00 mL, 0.11 mol)、触媒量のDMAP および m-トリルマグネシウム クロリド (THF中1.0 M, 70.00 mL, 70.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 4.56 (s, 2 H) 6.52 - 6.60 (m, 2 H) 6.98 - 7.09 (m, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 1 H).

【0198】

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン: 標記アミンを、2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.20 g, 38.31 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 100.00 mL, 100.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。

【0199】

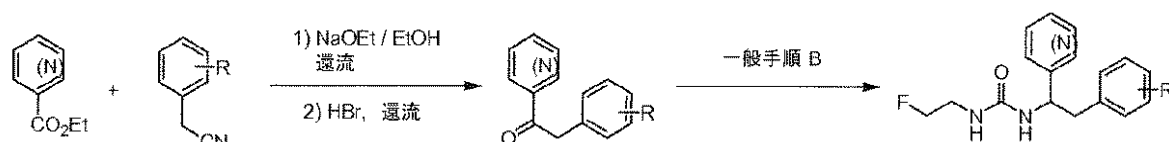
1-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素：標記尿素を、2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-m-トリルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル (0.81 g, 5.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (0.50 g, 純度90%, 4.52 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.90 - 3.04 (m, 2 H) 3.09 - 3.19 (m, 1 H) 3.24 (q, J=5.18 Hz, 1 H) 4.20 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.83 - 4.95 (m, 1 H) 6.05 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.54 (t, J=8.65 Hz, 2 H) 6.97 - 7.10 (m, 5 H) 7.13 - 7.26 (m, 2 H).

10

【0200】

フルオロエチル アリール ピリジニル置換エチル尿素を合成するための一般手順D:

【化41】



【0201】

20

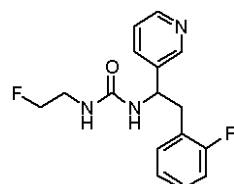
(イソ)ニコチン酸エチルエステルおよび置換フェニルアセトニトリル（比1:1）をEtOH (100 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (EtOH中21%, 1.0当量) を加えた。得られた反応混合物を3時間還流した後、0℃に冷却し、濃HClを加えて、pH=3の酸性に調節した。中間体 シアノケトンと考えられる固体を生成し、濾過した。次いで、固体を水で洗い、減圧乾燥した。このシアノケトンを 48% 臭化水素酸 (80 mL) と混合し、混合物を5時間還流した。室温に冷却後、反応混合物を水酸化アンモニウムで塩基性化した後、酢酸エチルで抽出した。合した有機相をブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、所望のジアリールケトン⁴²を得た。次いで、このケトン在所望のアミンに、オキシム中間体を経て、一般手順Bに記載したプロトコルに従って変換した。最終フルオロエチル尿素を、このアミンおよびフルオロエチルアンモニウム クロリド を用いて、一般手順に従って生成した。

30

⁴² Clader, John W.; Berger, Joel G.; Burrier, Robert E.; Davis, Harry R.; Domalski, Martin; et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1600-1607.

【0202】

【化42】



40

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販のニコチン酸エチルエステルおよび (2-フルオロフェニル)アセトニトリルを用いて前記一般手順 D に従って合成した。中間体 2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン および 2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0203】

2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン：標記ケトンを、ニコチン酸エチルエステル (10.00 g, 66.16 mmol)、(2-フルオロフェニル)アセトニトリル (9.12 g, 67.49 mmol)、ナトリウムエトキシド (50.00 mL, EtOH中21重量%, 0.13 mol) および臭化

50

水素酸 (48%, 80.00 mL) を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.53 (s, 2 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 7.58 (dd, $J=7.92$, 5.57 Hz, 1 H) 8.36 (dt, $J=8.14$, 1.94 Hz, 1 H) 8.81 (dd, $J=4.84$, 1.61 Hz, 1 H) 9.22 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H).

【0204】

2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン: 標記アミンを、2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン (粗製物)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (1.20当量) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 5.00当量) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.83-3.00 (m, 2 H) 4.11 (t, $J = 7.33$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 2 H) 7.75 (dd, $J=20.96$, 11.58 Hz, 2 H) 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 8.53 - 8.58 (m, $J=6.45$ Hz, 2 H) 8.79 - 8.80 (m, 1 H).

10

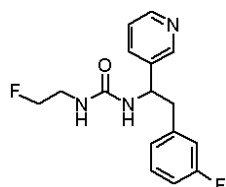
【0205】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.99 (m, 2 H) 3.15 (q, $J=5.37$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=5.57$ Hz, 1 H) 4.21 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.94 (q, $J=7.72$ Hz, 1 H) 6.12 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H) 7.30 (dd, $J=7.92$, 4.69 Hz, 1 H) 7.63 (dt, $J=7.92$, 1.91 Hz, 1 H) 8.36 - 8.47 (m, 2 H).

20

【0206】

【化43】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イル-エチル]尿素の合成:

30

標記化合物を、市販のニコチン酸エチルエステル および (3-フルオロフェニル)アセトニトリルを用いて、前記一般手順 D に従って合成した。中間体 2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン および 2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0207】

2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン: 標記ケトン、ニコチン酸エチルエステル (10.00 g, 66.16 mmol)、(3-フルオロフェニル)アセトニトリル (9.12 g, 67.49 mmol)、ナトリウムエトキシド (50.00 mL, EtOH中21重量%, 0.13 mol) および臭化水素酸 (48%, 80.00 mL) を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.06 (s, 2 H) 7.17 - 7.12 (m, 6 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H).

40

【0208】

2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン: 中間体 オキシムを、2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン (粗製物) およびメトキシルアミン ヒドロクロリド (6.50 g, 77.83 mmol) を用いて、一般手順Bに記載したプロトコルに従って生成した。次いで、そのオキシムを酢酸 (10.00 mL) に溶解し、Pd/C (0.80 g) を加えた。反応混合物を50 psiで14時間水素化した後、濾過し、濃縮した。残渣を5M 水酸化ナトリウムで塩基性化し、メチレン クロリドで抽出した。合した有機相を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して、標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

50

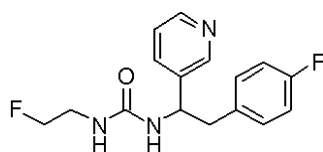
2.83 (dd, $J = 7.04, 3.22$ Hz, 2 H) 4.07 (t, $J = 7.04$ Hz, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 2 H) 7.11 (td, $J=5.86, 2.64$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 (dd, $J=7.48, 5.13$ Hz, 1 H) 7.70 (ddd, $J=7.77, 2.20, 2.05$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=4.84, 1.61$ Hz, 1 H) 8.41 (t, $J=3.08$ Hz, 1 H).

【0209】

1-(3-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]尿素：標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 16.81 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.94 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H) 3.15 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 4.21 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.88 (q, $J=7.62$ Hz, 1 H) 6.09 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H) 6.61 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 2 H) 7.12 - 7.26 (m, 2 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 1 H) 8.38 - 8.49 (m, 2 H).

【0210】

【化44】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]尿素の合成：

標記化合物を、市販のニコチン酸エチルエステル および (4-フルオロフェニル)アセトニトリルを用いて、前記一般手順 D に従って合成した。中間体 2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン および 2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0211】

2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン：標記ケトンを、ニコチン酸エチルエステル（10.00 g, 66.16 mmol）、(4-フルオロフェニル)アセトニトリル（9.12 g, 67.49 mmol）、ナトリウムエトキシド（50.00 mL, EtOH中21重量%, 133.93 mmol）および臭化水素酸（48%, 80.00 mL）を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.46 (s, 2 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 7.25 - 7.37 (m, 2 H) 7.56 (dd, $J=8.06, 4.84$ Hz, 1 H) 8.34 (dt, $J=8.14, 1.94$ Hz, 1 H) 8.79 (dd, $J=4.69, 1.47$ Hz, 1 H) 9.20 (d, $J=2.05$ Hz, 1 H).

【0212】

2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン：標記アミンを、2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン（粗製物）、メトキシルアミン ヒドロクロリド（6.00 g, 71.84 mmol）および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （THF中1.0 M, 100.00 mL, 0.10 mol）を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.85 (dd, $J = 7.18, 3.37$ Hz, 2 H) 4.07 (t, $J = 7.04$ Hz, 1 H) 7.01-7.15 (m, 3 H) 7.28 - 7.31 (m, 2 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 8.37 - 8.43 (m, 2 H).

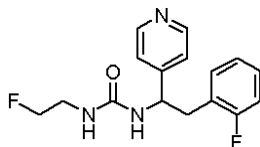
【0213】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]尿素：標記尿素を、2-(4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 16.81 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.94 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 4.22 (t, $J=5.13$

Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.88 (q, J=7.62 Hz, 1 H) 6.10 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.22 - 7.38 (m, 1 H) 7.59 - 7.73 (m, 1 H) 8.40 (ddd, J=11.87, 7.18, 1.76 Hz, 2 H).

【0214】

【化45】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチル]尿素の合成: 10

標記化合物を、市販のイソニコチン酸エチルエステル および (2-フルオロフェニル)アセトニトリルを用いて、前記一般手順 D に従って合成した。中間体 2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン および 2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0215】

2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン: 標記ケトンを、イソニコチン酸エチルエステル (10.00 g, 66.16 mmol)、(2-フルオロフェニル)アセトニトリル (9.00 g, 66.60 mmol)、ナトリウムエトキシド (50.00 mL, EtOH中21重量%, 0.13 mol) および臭化水素酸 (48%, 70.00 mL) を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.54 (s, 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 7.25 - 7.39 (m, 2 H) 7.90 - 7.94 (m, 2 H) 8.83 - 8.87 (m, 2 H). 20

【0216】

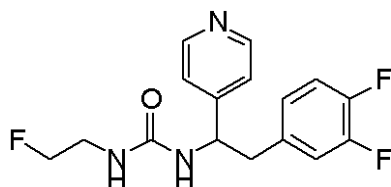
2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミン: 中間体 オキシムを、2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン (粗製物) および メトキシルアミン ヒドロクロリド (6.50 g, 77.83 mmol) を用いて、一般手順Bに記載したプロトコルに従って生成した。次いで、そのオキシムをトリフルオロ酢酸 (30.00 mL) に溶解し、Pd/C (0.80 g) を加えた。反応混合物を50 psiで14時間水素化した後、濾過し、濃縮した。残渣を5M 水酸化ナトリウムで塩基性化し、メチレン クロリドで抽出した。合した有機相を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して、標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.83-3.00 (m, 2 H) 4.11 (t, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 2 H) 7.75 (dd, J=20.96, 11.58 Hz, 2 H) 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 8.53 - 8.58 (m, J=6.45 Hz, 2 H) 8.79 - 8.80 (m, 1 H). 30

【0217】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチル]尿素: 標記尿素を、2-(2-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.8 7 - 3.02 (m, 2 H) 3.15 (q, J=5.18 Hz, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 4.21 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.84 - 4.98 (m, 1 H) 6.16 (t, J=5.42 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.22 (d, J=2.35 Hz, 3 H) 8.46 (d, J=5.28 Hz, 2 H). 40

【0218】

【化 4 6】



1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販のイソニコチン酸エチルエステルおよび(3,4-ジフルオロフェニル)アセトニトリルを用いて、前記一般手順Dに従って合成した。中間体 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン および 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

10

【0 2 1 9】

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン: 標記ケトンを、イソニコチン酸エチルエステル (10.00 g, 66.16 mmol)、(3,4-ジフルオロフェニル)アセトニトリル (9.12 g, 59.56 mmol)、ナトリウムエトキシド (50.00 mL, EtOH中21重量%, 133.93 mmol) および 臭化水素酸 (48%, 80.00 mL) を用いて、前記一般手順Dに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.51 (s, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H) 8.85 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H).

20

【0 2 2 0】

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミン: 中間体 オキシムを、2-(3,4-フルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエタノン (粗製物) および メトキシルアミン ヒドロクロリド (1.5当量) を用いて、一般手順Bに記載したプロトコルに従って生成した。次いで、そのオキシムをトリフルオロ酢酸 (30.00 mL) に溶解し、Pd/C (0.80 g) を加えた。反応混合物を50 psiで14時間水素化した後、濾過し、濃縮した。残渣を5M水酸化ナトリウムで塩基性化し、メチレン クロリドで抽出した。合した有機相を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.10 - 3.31 (m, 2 H) 4.71 (t, $J=6.74$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.56 (m, 1 H) 7.87-7.92 (m, 1 H) 8.35 - 8.41 (m, 1 H) 8.69 (d, $J = 6.16$ Hz, 2 H) 8.84-8.87 (m, 2 H).

30

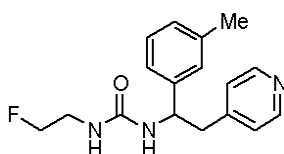
【0 2 2 1】

1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 標記尿素を、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-4-イルエチルアミン (粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.15 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=5.37$ Hz, 1 H) 4.21 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.89 (td, $J=8.72, 5.72$ Hz, 1 H) 6.13 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.61 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 7.00 (ddd, $J=6.30, 4.25, 2.35$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.34 (m, 4 H) 8.42 - 8.55 (m, 2 H).

40

【0 2 2 2】

【化 4 7】



1-(2-フルオロエチル)-3-(2-(1-m-トリルエチル)ピリジン-4-イル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の3-メチルベンゾイル クロリド および 4-メチルピリジンを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエタノン

50

および 2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0223】

2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエタノン： 標記ケトン、3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (30.00 mmol, 粗製物) および ピリジン-4-イルメチルリチウム (LDA (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36 mmol)、および 4-メチルピリジン (3.00 mL, 30.83 mmol) から、THF中、0°Cで60分間で調製) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 7.16 - 7.31 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 1 H) 7.71 - 7.84 (m, 2 H) 7.96 - 8.08 (m, 1 H) 8.37 - 8.47 (m, 1 H) 8.47 - 8.55 (m, 2 H).

【0224】

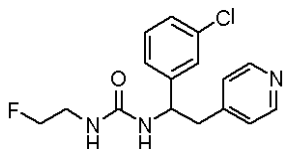
2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチルアミン： 中間体 オキシムを 2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエタノン (粗製物) および メトキシルアミン ヒドロクロリド (8.00 g, 95.78 mmol) を用いて、一般手順Bに記載したプロトコルに従って生成した。次いで、そのオキシムをトリフルオロ酢酸 (30.00 mL) に溶解し、Pd/C (0.80 g) を加えた。反応混合物を50 psiで14時間水素化した後、濾過し、濃縮した。残渣を5M 水酸化ナトリウムで塩基性化し、メチレンクロリドで抽出した。合した有機相を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して、標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.27 (s, 3H) 2.89 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 4.12 (t, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 7.39 (ddd, J=7.77, 4.25, 1.47 Hz, 2 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 8.41 (td, J=4.98, 2.05 Hz, 2 H) 8.58 (dd, J=5.86, 1.76 Hz, 2 H).

【0225】

1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチル)尿素： 標記尿素を、2-ピリジン-4-イル-1-m-トリルエチルアミン (4.40 g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.88 - 3.01 (m, 2 H) 3.15 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.24 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.84 - 4.96 (m, 1 H) 6.02 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=13.34, 8.36 Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 3 H) 8.31 - 8.43 (m, 2 H).

【0226】

【化48】



1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の3-クロロベンゾイル クロリド および 4-メチルピリジンを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエタノン および 1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0227】

1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエタノン⁴³： 標記ケトン、3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (30.00 mmol, 粗製物) および ピリジン-4-イルメチルリチウム (LDA (THF中2.0 M, 18.00 mL, 36.00 mmol)、および 4-メチルピリジン (3.00 mL, 30.83 mmol) から、THF中、0°Cで60分間で調製) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.50 (s, 2 H) 7.27 (d, J=5.57 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=7.92 Hz, 1

H) 7.98 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.49 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H).

⁴³ Stefanidis, Dimitrios; Bunting, John W., J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3163-3168.

【0228】

1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエチルアミン: 標記アミンを、1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエタノン (6.40 g, 27.62 mmol)、メトキシルアミンヒドロクロリド (5.00 g, 59.87 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 50.00 mL, 50.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。¹H NMR (300 MHz, 溶媒) δ ppm 2.84 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 4.10 (t, J = 9.01 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.63 (dt, J=7.26, 1.65 Hz, 1 H) 8.43 (ddd, J=12.46, 4.40, 1.61 Hz, 2 H).

10

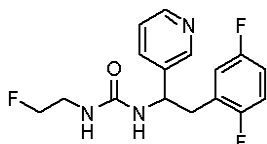
【0229】

1-[1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素: 標記尿素を、1-(3-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イルエチルアミン (6.00g, 粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミンヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.87 - 3.02 (m, 2 H) 3.15 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.24 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.89 - 5.03 (m, 1 H) 6.07 (t, J=5.57 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=5.57 Hz, 2 H) 7.23 - 7.38 (m, 4 H) 8.41 (d, J=5.57 Hz, 2 H).

20

【0230】

【化49】



1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

30

標記化合物を、市販のニコチン酸エチルエステルおよび(2,5-ジフルオロフェニル)アセトニトリルを用いて、前記一般手順Dに従って合成した。中間体 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン および 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0231】

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン: 標記ケトンを、ニコチン酸エチルエステル (10.00 g, 66.16 mmol)、(2,5-ジフルオロフェニル)アセトニトリル (9.12 g, 67.49 mmol)、ナトリウムエトキシド (50.00 mL, EtOH中21重量%, 133.93 mmol) および 臭化水素酸 (48%, 80.00 mL) を用いて、前記一般手順Dに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.57 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 7.14 - 7.30 (m, 3 H) 7.62 (dd, J=7.62, 5.28 Hz, 1 H) 8.39 (ddd, J=8.21, 2.05, 1.76 Hz, 1 H) 8.85 (dd, J=4.84, 1.61 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.47 Hz, 1 H).

40

【0232】

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン: 標記アミンを、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン (粗製物)、メトキシルアミンヒドロクロリド (1.2当量) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 5.00当量) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.82 - 2.98 (m, 2 H) 4.12 (t, J=7.18 Hz, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=7.77, 4.84 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.68 - 7.82 (m, 2 H) 8.40 (td, J=5.28, 1.76 Hz, 1 H) 8

50

.58 (ddd, $J=3.88, 1.83, 1.61$ Hz, 1 H).

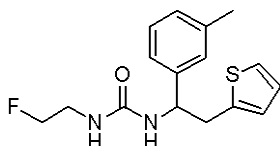
【0233】

1-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素：標記尿素を、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 16.81 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.99 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.25 (d, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.21 (s, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.10 (s, 3 H) 7.32 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 8.43 (s, 2 H).

10

【0234】

【化50】



1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素の合成：

標記化合物を、市販のチオフエン-2-イルアセチル クロリド および m-トリルマグネシウム ブロミドを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエタノン および 2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

20

【0235】

2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエタノン：標記ケトンを、チオフエン-2-イルアセチル クロリド（25.00 g, 155.65 mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン（20.00 g, 205.04 mmol）、 Et_3N （38.00 mL, 0.27 mol）、触媒量のDMAP および m-トリルマグネシウム ブロミド（THF中1.0 M, 200.00 mL, 0.20 mol）を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 7.10 - 7.26 (m, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 2 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H).

30

【0236】

2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエチルアミン：標記アミンを、2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエタノン（5.00 g, 23.12 mmol）、メトキシルアミン ヒドロクロリド（3.40 g, 40.71 mmol）および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol）を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 3.01 (dd, $J=6.74, 4.10$ Hz, 2 H) 3.96 (t, $J=6.89$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=3.22$ Hz, 1 H) 6.87 (dd, $J=5.13, 3.37$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=6.74$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H).

【0237】

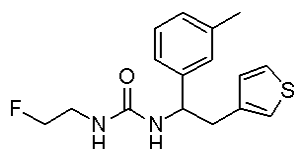
1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素：標記尿素を、2-チオフエン-2-イル-1-m-トリルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（2.30 g, 14.18 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.60 g, 純度90%, 14.47 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（4.50 mL, 25.84 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.10 - 3.25 (m, 3 H) 3.25 - 3.38 (m, 1 H) 4.25 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.41 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.83 (q, $J=7.72$ Hz, 1 H) 6.12 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.87 (dd, $J=4.98, 3.22$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 3 H) 7.17 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H).

40

【0238】

50

【化 5 1】



1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販のチオフェン-3-イル酢酸 および m-トリルマグネシウム ブロミドを用いて、前記一般手順Cに従って合成した。中間体 2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエタノン および 2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0 2 3 9】

2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエタノン: 標記ケトンを、チオフェン-3-イル酢酸 (25.00 g, 175.83 mmol)、チオニル クロリド (15.00 mL, 205.64 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (20.00 g, 205.04 mmol)、Et₃N (38.00 mL, 0.27 mol)、触媒量のDMAP および m-トリルマグネシウム ブロミド (THF中1.0 M, 200.00 mL, 200.00 mmol)を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。¹H NMR (300 MHz, 溶媒) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 7.00 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H).

【0 2 4 0】

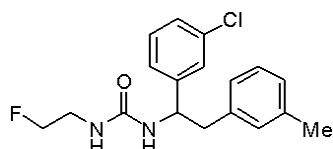
2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエチルアミン: 標記アミンを、2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエタノン (5.00 g, 23.12 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.40 g, 40.71 mmol) および BH₃・THF (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol)を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.74 - 2.88 (m, 2 H) 4.00 (dd, J=7.48, 6.30 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 8.56 (dd, J=5.86, 1.76 Hz, 1 H).

【0 2 4 1】

1-(2-フルオロエチル)-3-(2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素: 標記尿素を、2-チオフェン-3-イル-1-m-トリルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.65 g, 10.17 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.10 g, 純度90%, 9.95 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 17.22 mmol)を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.92 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 3.18 (q, J=4.98 Hz, 1 H) 3.23 - 3.37 (m, 1 H) 4.24 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 4.84 (q, J=7.52 Hz, 1 H) 6.07 (t, J=5.57 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 6.98 - 7.10 (m, 4 H) 7.16 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=4.40, 2.93 Hz, 1 H).

【0 2 4 2】

【化 5 2】



1-[1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販のm-トリル酢酸を用いて、前記一般手順 C に従って合成した。中間体 1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエタノン および 1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0 2 4 3】

1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエタノン: 標記ケトンを、o-トリル酢酸 (5.00 g, 33.30 mmol)、チオニル クロリド (5.00 mL, 68.55 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (5.00 g, 51.26 mmol)、Et₃N (20.00 mL, 0.14 mol)、触媒量のDMAP および 3-

10

20

30

40

50

クロロフェニルマグネシウム ブロミド (THF中0.5 M, 50.00 mL, 25.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に示したプロトコルに従って生成した。

【0244】

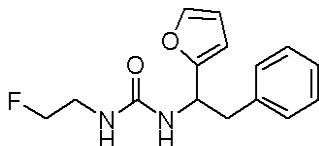
1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチルアミン： 標記アミンを、1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエタノン (粗製物, 先の反応で得たもの)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.50 g, 41.91 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順 C に従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.66 - 2.81 (m, 2 H) 4.30 (br s, 1 H), 6.93 - 7.44 (m, 8 H)。

【0245】

1-[1-(3-クロロフェニル)-2-m-トリルエチル]-3-(2-フルオロエチル)尿素： 標記尿素を、1-(3-クロロフェニル)-2-o-トリルエチルアミン (粗製物, 先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.87 - 2.90 (m, 2 H) 3.16 (q, $J=5.08$ Hz, 1 H) 3.25 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 4.22 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.37 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H) 4.86 (q, $J=7.92$ Hz, 1 H) 6.09 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 4 H) 7.16 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 3 H)。

【0246】

【化53】



1-(2-フルオロエチル)-3-(1-フラン-2-イル-2-フェニルエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の2-フロイル クロリド および ベンジルマグネシウム ブロミドを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 1-フラン-2-イル-2-フェニルエタノン および 1-フラン-2-イル-2-フェニルエチルアミンを分離し、特性分析した。

【0247】

1-フラン-2-イル-2-フェニルエタノン⁴⁴: 標記ケトンを、2-フロイル クロリド (10.00 mL, 101.43 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (15.00 g, 153.78 mmol)、 Et_3N (38.00 mL, 0.27 mol)、触媒量のDMAP およびベンジルマグネシウム ブロミド (THF中2.0 M, 100.00 mL, 0.20 mol) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.14 (s, 2 H) 6.72 (dd, $J=3.66, 1.61$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 5 H) 7.60 (d, $J=3.81$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H)。

⁴⁴Fontana, Antonella; O'Ferrall, Rory A. More, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1994, 12, 2453-2460。

【0248】

1-フラン-2-イル-2-フェニルエチルアミン⁴⁵: 標記アミンを、1-フラン-2-イル-2-フェニルエタノン (5.00 g, 26.85 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.40 g, 40.71 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 60.00 mL, 60.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 (br s, 2 H) 2.80 (dd, $J=13.19, 7.62$ Hz, 1 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 4.03 (t, $J=6.89$ Hz, 1 H) 6.11 (d, $J=3.22$ Hz, 1 H) 6.31 (dd, $J=3.08, 1.91$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 3 H) 7.51 (s, 1 H)。

⁴⁵ Demir, Ayhan S.; Sesenoglu, Oezge; Uelkue, Dincer; Arici, Cengiz, Helv. Chim. Acta 2003, 86, 91 - 105。

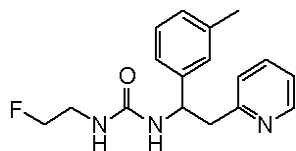
【0249】

1-(2-フルオロエチル)-3-(1-フラン-2-イル-2-フェニルエチル)尿素： 標記尿素を、1-フラン-2-イル-2-フェニルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 17.22 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 - 3.05 (m, 2 H) 3.19 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.25 - 3.34 (m, 1 H) 4.24 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.91 - 5.01 (m, 1 H) 6.05 - 6.16 (m, 2 H) 6.32 (dd, J=3.22, 1.76 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.07-7.09 (m, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 3 H) 7.55 (s, 1 H).

10

【0250】

【化54】



1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素の合成：

標記化合物を、市販の3-メチルベンゾイル クロリド および 2-メチルピリジンを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イルエタノン および 1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イルエチルアミンを分離し、特性

20

【0251】

1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イル-エタノン⁴⁶： 標記ケトン、3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド（5.50 g, 30.83 mmol）および ピリジン-2-イルメチルリチウム（LDA（THF中2.0 M, 20.00 mL, 40.00 mmol）、および 3-メチルピリジン（3.00 mL, 30.83 mmol）から、THF 中、0 °C で 60 分間で調製）を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 7.10 - 7.43 (m, 5 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.71 - 7.82 (m, 1 H) 8.38-8.46 (m, 1 H).

⁴⁶ Kolehmainen, Erkki; Osmialowski, Borys; Nissinen, Maija; Kauppinen, Reijo; Gawinecki, Ryszard, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 2000, 11, 2185 - 2191.

30

【0252】

1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イルエチルアミン： 標記アミンを、1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イルエタノン（5.00 g, 23.67 mmol）、メトキシルアミン ヒドロクロリド（3.20 g, 38.31 mmol）および BH₃・THF（THF中1.0 M, 100.00 mL, 100.00 mmol）を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.91 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 4.20 (t, J=7.62 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 5 H) 7.61 (td, J=7.62, 1.76 Hz, 1 H) 8.46-8.47 (m, 1 H).

【0253】

40

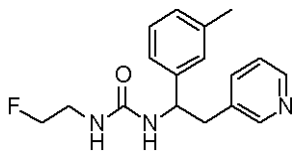
1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-2-イル-1-m-トリルエチル)尿素： 標記尿素を、1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イルエチルアミン（粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの）、ジイミダゾールカルボニル（1.62 g, 10.00 mmol）、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド（1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol）および ジイソプロピルエチルアミン（3.00 mL, 16.81 mmol）を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 3.03 (d, J=7.62 Hz, 2 H) 3.13 (q, J=5.28 Hz, 1 H) 3.22 (q, J=5.37 Hz, 1 H) 4.20 (t, J=5.13 Hz, 1 H) 4.35 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 5.05 (q, J=7.52 Hz, 1 H) 6.06 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=11.73, 7.62 Hz, 2 H) 7.05 (s, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 3 H) 7.61 (td, J=7.62, 1.76 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=4.69 Hz, 1 H)

50

).

【0254】

【化55】



1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素の合成:

標記化合物を、市販の3-メチルベンゾイル クロリド および 3-メチルピリジンを用いて、前記一般手順Bに従って合成した。中間体 1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イルエタノン および 1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-2-イルエチルアミンを分離し、特性分析した。

10

【0255】

1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イル-エタノン: 標記ケトン、3-メチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (5.50 g, 30.69 mmol) および ピリジン-3-イルメチルリチウム (LDA (THF中2.0 M, 20.00 mL, 40.00 mmol)、および 3-メチルピリジン (3.00 mL, 30.83 mmol) から、THF中、0℃で60分間で調製) を用いて、前記一般手順Bに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.22 (s, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.37-7.45 (m, 2 H) 7.53-7.69 (m, 2 H) 7.84 - 7.88 (m, 1 H) 8.34-8.45 (m, 2 H).

20

【0256】

1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イルエチルアミン: 標記アミンを、1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イルエタノン (5.00 g, 23.67 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (3.20 g, 38.31 mmol) および $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M, 100.00 mL, 100.00 mmol) を用いて、前記一般手順Bに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.22 (s, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 6.96-7.26 (m, 6 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 8.26-8.34 (m, 1 H).

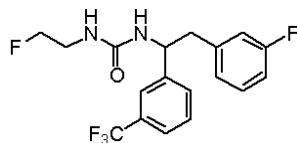
【0257】

1-(2-フルオロエチル)-3-(2-ピリジン-3-イル-1-m-トリルエチル)尿素: 標記尿素を、1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジン-3-イルエチルアミン (粗製物、先の工程で生成し、さらに精製していないもの)、ジイミダゾールカルボニル (1.62 g, 10.00 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (1.00 g, 純度90%, 9.05 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (3.00 mL, 16.81 mmol) を用いて、前記一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 2 H) 3.14 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H) 4.20 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.36 (t, $J=5.13$ Hz, 1 H) 4.79 - 4.89 (m, 1 H) 6.03 (t, $J=5.72$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 7.13 - 7.27 (m, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 8.31 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 8.35 (dd, $J=4.84, 1.61$ Hz, 1 H).

30

【0258】

【化56】



1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]尿素の合成:

標記化合物を、市販の3-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステル および 3-フルオロフェニルアセトニトリルを用いて、前記一般手順Dに従って合成した。中間体 2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、2-(3-フルオロフェニル)

40

50

ル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン 0-メチルオキシム および 2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを分離し、特性分析した。

【0259】

2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン: 3.44 g の標記化合物を、3-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステル (15.00 g, 0.27 mol)、(3-フルオロフェニル)アセトニトリル (9.40 mL, 73.70 mmol)、NaOEt (56.00 mL, EtOH中28重量%, 0.15 mmol) および HBr (48%, 40 mL) を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (s, 2 H), 7.05 - 7.15 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H), 8.21 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H).

10

【0260】

2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン 0-メチルオキシム: 2.73 g (72%) の標記化合物を、2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン (3.44 g, 12.20 mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (2.04 g, 24.40 mmol) および ピリジン (3.0 mL) を用いて、前記一般手順 D に示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (s, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 6.96 - 7.23 (m, 4 H), 7.43 (t, $J=7.92$, 7.04 Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

【0261】

2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン: Et_2O 中の 2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン 0-メチルオキシム (1.00 g, 3.20 mmol) の溶液に、 0°C で、LAH (THF中1.0 M, 3.20 mL, 3.20 mmol) を加えた。反応混合物を数分間攪拌し、次いで30時間還流した。得られた混合物を 0°C に冷却し、数滴の H_2O で反応を停止した。混合物をセライトのパッドで濾過し、濃縮し、ヘキサン : EtOAc (1:1) を溶離剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製して、470 mg の所望の標記化合物を得た。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 - 1.62 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 1 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 6.99 - 7.11 (m, 3 H), 7.16 - 7.27 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.52 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H).

20

【0262】

1-(2-フルオロエチル)-3-[2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]尿素: 標記尿素を 2-(3-フルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (0.47 g, 1.70 mmol)、ジイミダゾールカルボニル (0.27 g, 1.66 mmol)、フルオロエチルアミン ヒドロクロリド (165.3 mg, 純度90%, 1.50 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (580 μL , 3.33 mmol) を用いて、一般手順Aに示したプロトコルに従って生成した。分光データ: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.01 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H), 3.19 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H), 3.28 (q, $J=5.28$ Hz, 1 H), 4.23 (t, $J=5.28$ Hz, 1 H), 4.40 (t, $J=4.98$ Hz, 1 H), 5.05 (q, $J=8.21$, 7.62 Hz, 1 H), 6.17 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 2 H), 7.49 - 7.61 (m, 4 H).

30

40

【0263】

Receptor Selection and Amplification Technology (RSAT) アッセイ

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

【0264】

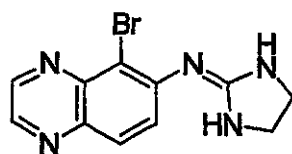
50

NIH-3T3細胞を15cmディッシュに 2×10^6 細胞の密度で置床し、10%ウシ血清が補充されたダルベッコ改変イーグル培地中で維持する。1日後、細胞を、p-SV- β -ガラクトシダーゼをコードする哺乳動物発現プラスミド(5~10 μ g)、受容体をコードする哺乳動物発現プラスミド(1~2 μ g)およびGタンパク質をコードする哺乳動物発現プラスミド(1~2 μ g)でリン酸カルシウム沈殿によって同時トランスフェクションする。40 μ gのサケ精子DNAもまた、トランスフェクション混合物に含めることができる。新鮮な培地を翌日および1~2日後に加え、細胞を集め、50アッセイ分の各量で凍結する。

【0265】

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

【化57】



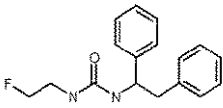
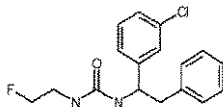
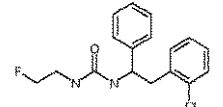
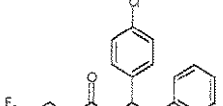
ブリモニジン

【0266】

いくつかの本発明の化合物例のRSATアッセイ結果を、その化学式と共に表1に示す。EC₅₀値はnMで示す。NAは10 μ Mよりも低い濃度で「不活性」であることを意味する。IAは「内活性」を意味する。

【0267】

【表 1 - 1】

化合物	α 2A		α 2B		α 2C	
	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA	EC ₅₀	IA
	活性で ない		33.8	0.96	345	0.32
	活性で ない		29.3	0.92	活性で ない	
	活性で ない		606	0.63	活性で ない	
	活性で ない		177	0.55	活性で ない	

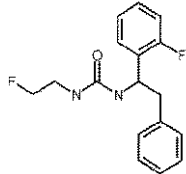
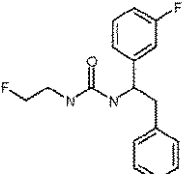
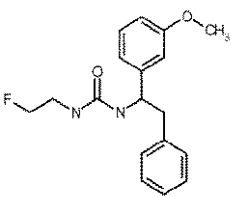
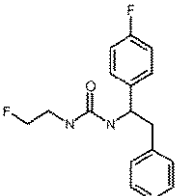
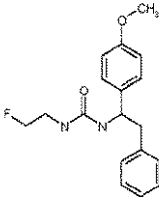
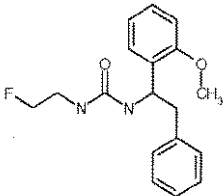
【 0 2 6 8 】

10

20

30

【表 1 - 2】

	2140	0.35	103	0.79	101	0.31
	836	0.31	53.5	0.96	511	0.48
	活性で ない		959	0.84	活性で ない	
	活性で ない		299	0.71	活性で ない	
	活性で ない		1060	0.3	活性で ない	
	活性で ない		51.2	0.88	78.9	0.42

【0 2 6 9】

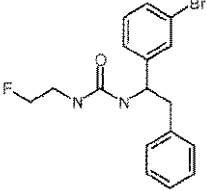
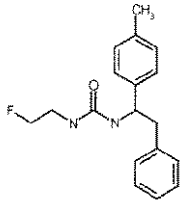
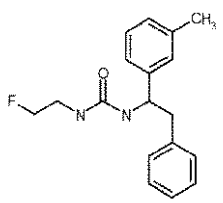
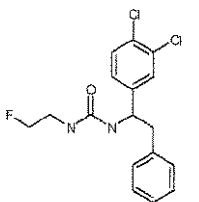
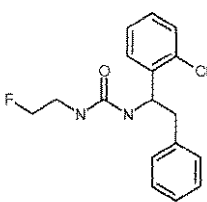
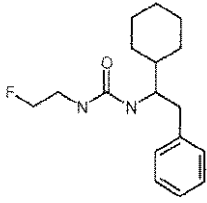
10

20

30

40

【表 1 - 3】

	活性で ない		173	0.86	活性で ない	
	活性で ない		218	0.53	活性で ない	
	活性で ない		29.8	0.91	活性で ない	
	活性で ない		488	0.69	活性で ない	
	活性で ない		407	0.64	700	0.34
	活性で ない		640	0.33	活性で ない	

【 0 2 7 0 】

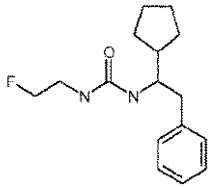
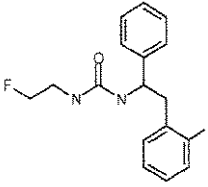
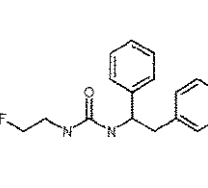
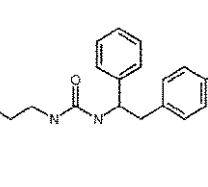
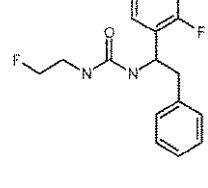
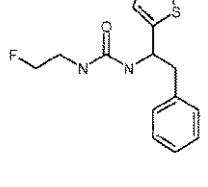
10

20

30

40

【表 1 - 4】

	活性で ない		378	0.6	活性で ない	
	活性で ない		12.9	0.96	活性で ない	
	活性で ない		26	0.95	活性で ない	
	活性で ない		51.3	0.93	活性で ない	
	活性で ない		138	1.0	活性で ない	
	346	0.35	28.5	0.99	119	0.35

【 0 2 7 1 】

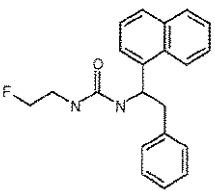
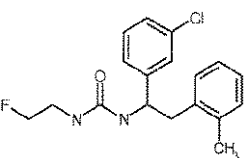
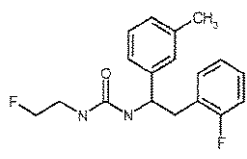
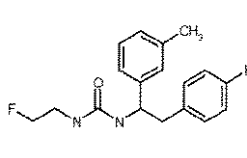
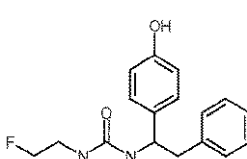
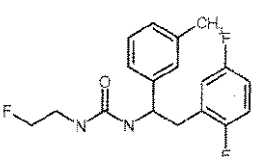
10

20

30

40

【表 1 - 5】

	活性で ない		160	0.77	活性で ない	
	活性で ない		26.8	0.94	787	0.38
	活性で ない		13.8	1.02	活性で ない	
	活性で ない		42.9	0.88	活性で ない	
	活性で ない		146	0.82	活性で ない	
	活性で ない		21.3	1.02	活性で ない	

【 0 2 7 2 】

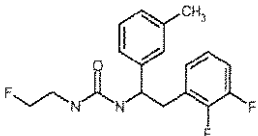
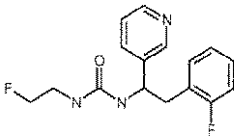
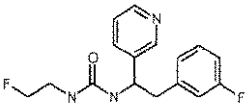
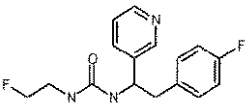
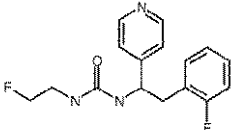
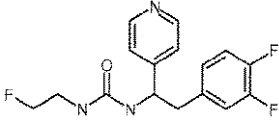
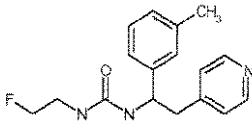
10

20

30

40

【表 1 - 6】

	活性で ない		20.5	1.02	活性で ない	
	活性で ない		747	0.78	活性で ない	
	活性で ない		1990	0.41	活性で ない	
	活性で ない		2780	0.49	活性で ない	
	活性で ない		2120	0.53	活性で ない	
	活性で ない		3620	0.44	活性で ない	
	341	0.44	37.7	1.1	活性で ない	

【 0 2 7 3 】

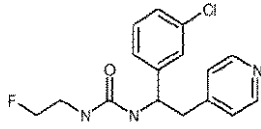
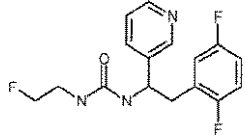
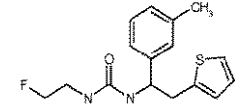
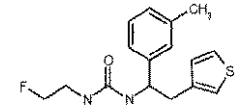
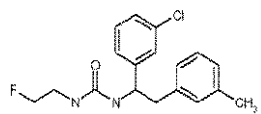
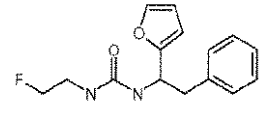
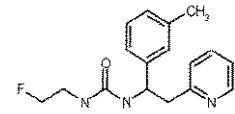
10

20

30

40

【表 1 - 7】

	368	0.57	30.7	1.32	活性で ない	
	活性で ない		611	1.02	活性で ない	
	活性で ない		37	1.08	活性で ない	
	活性で ない		63.4	1.0	活性で ない	
	70.4	0.35	5.99	0.9	活性で ない	
	活性で ない		513	0.77	活性で ない	
	活性で ない		135	0.87	活性で ない	

【 0 2 7 4 】

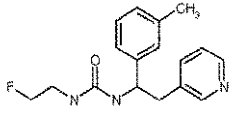
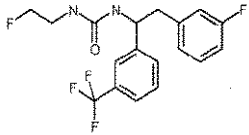
10

20

30

40

【表 1 - 8】

	活性で ない		53.2	0.95	活性で ない	
	活性で ない		84.2	0.84	活性で ない	

表中の化学構造において、尿素窒素原子上に存在する水素原子は表示を省略している。

【0 2 7 5】

先の記載は、本発明を実施するのに使用しうる特定の方法および組成物を詳しく述べたものであり、考えられる最良の形態を示している。しかし、所望の薬理学的特性を有する他の化合物を類似の方法で生成することができ、かつ、開示化合物を種々の出発化合物から種々の化学反応によっても得られることが、当業者に明らかである。同様に、種々の医薬組成物を調製し、使用して、実質的に同じ結果を得ることもできる。即ち、先の記載が文言においていかに詳細なものであっても、全般的範囲をそれに限定するものと理解すべきでなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ規定されるものとする。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/381 (2006.01)		A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)		A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)		A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/341 (2006.01)		A 6 1 K 31/341
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 21/02 (2006.01)		A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 1/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ケン・チョウ

アメリカ合衆国 9 2 6 5 7 カリフォルニア州ニューポート・コースト、タイダル・サーフ 2 0 番

(72)発明者 ウェンクイ・ケイ・ファン

アメリカ合衆国 9 2 6 1 8 カリフォルニア州アーヴィン、ペパーミント・ツリー 7 3 番

(72)発明者 エベリン・ジー・コーバズ

アメリカ合衆国 9 2 6 0 2 カリフォルニア州アーヴィン、ポレナ 1 番

(72)発明者 ダニエル・ダブリュー・ギル

アメリカ合衆国 9 2 6 2 5 カリフォルニア州コロナ・デル・マー、ポイント・デル・マー 2 5 4 1 番

(72)発明者 マイケル・イー・ガースト

アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、ラケタ 2 6 2 7 番

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表 2 0 0 3 - 5 3 0 4 2 9 (J P, A)

欧州特許出願公開第 0 0 0 6 8 5 9 0 (E P, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 7 5 / 2 4

A 6 1 K 3 1 / 1 7

A 6 1 K 3 1 / 3 4 1

A 6 1 K 3 1 / 3 8 1

A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 9

A 6 1 P 1 / 1 2

A 6 1 P 2 1 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 2 1 3 / 4 0

C 0 7 D 3 0 7 / 5 2

C 0 7 D 3 3 3 / 2 0

CA/REGISTRY (STN)