

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5674635号
(P5674635)

(45) 発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)

(24) 登録日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/40 (2006. 01)

C O 7 C 211/40 C S P

C O 7 D 209/40 (2006. 01)

C O 7 D 209/40

A 6 1 K 31/4045 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4045

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

C O 7 D 333/20

A 6 1 K 31/381 (2006. 01)

A 6 1 K 31/381

請求項の数 9 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-501140 (P2011-501140)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月25日 (2009. 3. 25)
 (65) 公表番号 特表2011-517668 (P2011-517668A)
 (43) 公表日 平成23年6月16日 (2011. 6. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/002179
 (87) 国際公開番号 W02009/118168
 (87) 国際公開日 平成21年10月1日 (2009. 10. 1)
 審査請求日 平成23年11月25日 (2011. 11. 25)
 (31) 優先権主張番号 08005748. 2
 (32) 優先日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390035404
 グリュネンター・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
 ン、ツイーグレルストラーセ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實
 (74) 代理人 100139527
 弁理士 上西 克礼
 (72) 発明者 ノルテ・ベルト
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヘン
 、ボンヘッフファーストラーセ、3

最終頁に続く

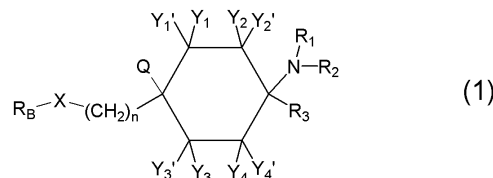
(54) 【発明の名称】 置換された4-アミノシクロヘキサン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その個々の立体異性体又はこれらの混合物、その遊離化合物またはその生理学的に許容し得る塩の形にある、一般式 (1)

【化 1】



{ 式中、

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' は、-Hを表わし；

Q は -R₀、-C(=O)-R₀ または -C(=NH)-R₀を表わし；

R₀ はそれぞれ無関係に -C₁₋₈-アリファト、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₈-アリファトC₃₋₁₂-シクロアリファトまたは -C₁₋₈-アリファト-アリールを表わし；

R₁ および R₂ は独立して、非置換の -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃または -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₃を表し；

R_3 は - C_{1-8} - アリファト、 - アリール、 - ヘテロアリール又は - C_{1-8} - アリファト C_{3-12} - シクロアリファトを表わし；

n は 0 を表わし；

X は - NR_A - を表わし；

R_A は非置換の - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, - $C(CH_3)_3$, - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ または - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ を表わし；

R_B は非置換の - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, - $C(CH_3)_3$, - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ または - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ を表わし；

その際、その他に明記しない限り、

「アリファト」はそれぞれ、非分枝状の、飽和もしくは一価ないしは多価不飽和の、非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の脂肪族炭化水素基であり；

「シクロアリファト」はそれぞれ飽和の、非置換の単環状炭化水素基であり、この炭化水素基の環炭素原子の数が5 個の環炭素原子であり；

その際、「アリファト」について「モノ置換又はポリ置換」とは、互いに無関係に、- F 、 - Cl 、 - Br 、 - I 、 = O および - R_0 より成る群から選ばれた置換基による 1 個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換のことであり；

「アリール」はそれぞれ無関係に、少なくとも 1 つの芳香環を有するがこの環にヘテロ原子を含まない炭素環系を表わし、その際、アリール基は場合によっては更なる飽和、（部分的に）不飽和もしくは芳香族の環系と縮合していてもよく、そしていずれのアリール基も非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく、その際、アリール置換基は同じでも異なっているともよく、そしてアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく；

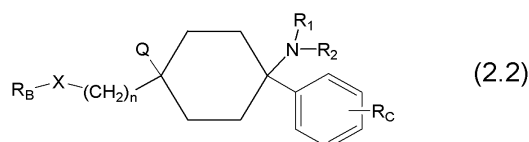
「ヘテロアリール」は1 個のヘテロ原子を有する 5 員環の芳香族基を表わし、その際、ヘテロ原子は窒素、酸素もしくは硫黄であり、そしてヘテロ環は非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく；その際、ヘテロ環における置換の場合には置換基は同じかもしくは異なっているともよく、そしてヘテロアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく；そしてその際、ヘテロ環は二環系もしくは多環系の部分であってもよく；その際、「アリール」および「ヘテロアリール」に関して「モノ置換又はポリ置換の」とは- F 、 - Cl 、 - Br 、 - I 、 - R_0 または - OR_0 より成る群から選ばれた置換基による環系の 1 個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換のことである。}

で表される化合物。

【請求項 2】

一般式 (2.2)

【化 2】



{ 式中、

R_C が、 - H 、 - F 、 - Cl 、 - Br 、 - I または - OCH_3 を表わす。 }

で表わされる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、 - C_{1-8} - アリファト、 - アリール、 - C_{1-8} - アリファトアリール、 - ヘテロアリール、 - $C(=O)$ - ヘテロアリールまたは - $C(=NH)$ - ヘテロアリールを表わし；

その際、アリファト、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ非置換もしくはモノ置換

又はポリ置換されている、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

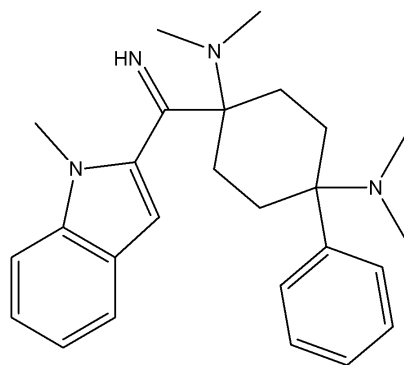
Q が、 $-C_{1-8}$ -アルキル、 $-C_{1-8}$ -アルキル-フェニル、 $-C_{1-8}$ -アルキル-フェニル、 $-C(=O)$ -インドリルまたは $-C(=NH)$ -インドリルを表わす、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

次の群：

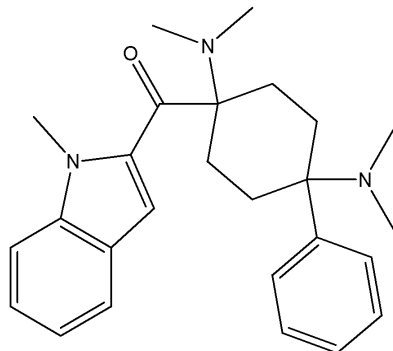
【表 1】

1-（イミノ（1-メチル-1H-インドール-2-イル）メチル）-N1, N1, N4, N4-テトラメチル-4-フェニルシクロヘキサ-1, 4-ジアミン



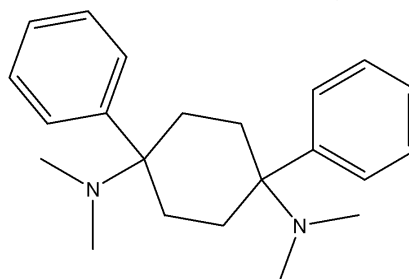
10

（1, 4-ビス-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル）-（1-メチル-1H-インドール-2-イル）メタノン



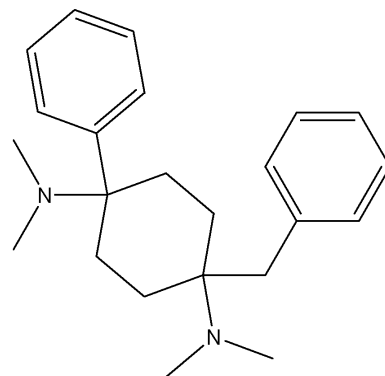
20

N1, N1, N4, N4-テトラメチル-1, 4-ジフェニルシクロヘキサ-1, 4-ジアミン



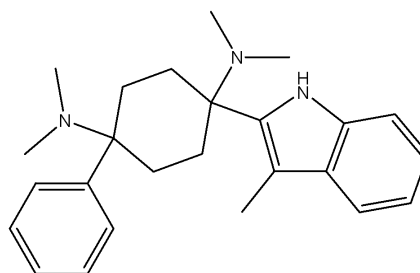
30

1-ベンジル-N1, N1, N4, N4-テトラメチル-4-フェニルシクロヘキサ-1, 4-ジアミン

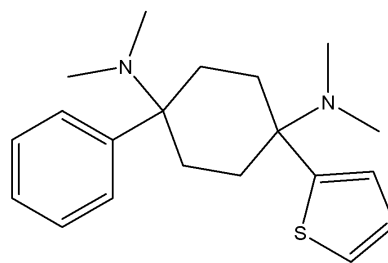


40

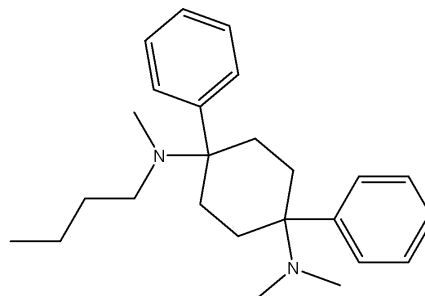
[4-ジメチルアミノ-4-（3-メチル-1H-インドール-2-イル）-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチルアミン



(4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-ジメチルアミン

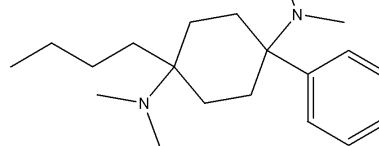


[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン



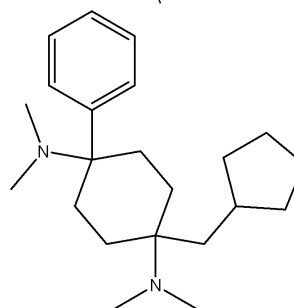
10

(4-ブチル-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチルアミン

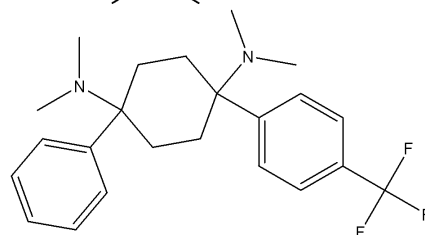


20

[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチルアミン

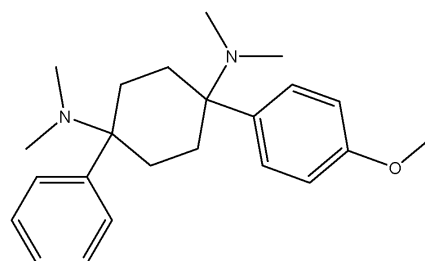


[4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-ジメチルアミン



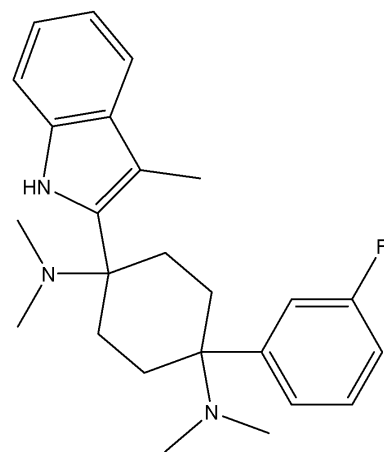
30

[4-ジメチルアミノ-1-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチルアミン



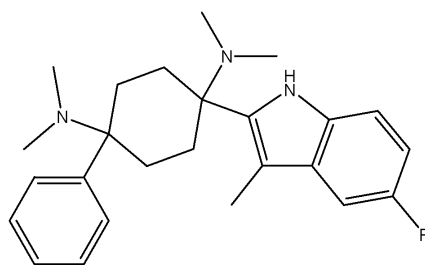
40

[4-ジメチルアミノ-1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-シクロヘキシル]-ジメチルアミン



10

[4-ジメチルアミノ-4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン



20

およびそれらの生理学的に許容し得る塩
より成る群から選ばれた請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

- 1-(イミノ(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)-N1,N1,N4,N4-テトラメチル-4-フェニルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
(1,4-ビス(ジメチルアミノ)-4-フェニルシクロヘキシル)-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン;
N1,N1,N4,N4-テトラメチル-1,4-ジフェニルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
1-ベンジル-N1,N1,N4,N4-テトラメチル-4-フェニルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
[4-(ジメチル-アミノ)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー);
[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー);
[4-(ジメチル-アミノ)-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー);
(4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー);
[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー);
[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー);
(4-ブチル-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー);
(4-ブチル-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー);
[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー);
[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー);

30

40

50

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) ;

[4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) ;

[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) ;

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) ;

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) ;

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) ;

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー) ;

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー) ;

10

およびそれらの生理学的に許容し得る塩

より成る群から選ばれた請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

その個々の立体異性体又はこれらの混合物、その遊離化合物またはその生理学的に許容し得る塩の形にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 種の化合物及び場合によっては適当な添加剤および / または助剤および / または場合により他の作用物質を含有する医薬。

【請求項 8】

痛みの治療のための医薬の製造への、その個々の立体異性体又はこれらの混合物、その遊離化合物またはその生理学的に許容し得る塩の形にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 9】

不安状態、ストレスおよびストレスに伴う症候群、鬱病、てんかん、アルツハイマー病、老年性認知症、全般的認知的機能障害、学習障害および記憶障害 (向知性薬として)、禁断症状、アルコール - および / またはドラッグ - および / または薬物 - 乱用またはアルコール - および / またはドラッグ - および / または薬物 - 依存症、性機能障害、心血管疾患、低血圧、高血圧、耳鳴り、そう痒症、偏頭痛、聴覚異常、腸運動の欠如、食物摂取障害、食欲不振症、肥満症、運動器障害、下痢、悪液質または尿失禁の治療のための、あるいは筋弛緩薬、抗けいれん剤または麻酔剤としての、あるいはオピオイド鎮痛薬もしくは麻酔剤を用いた治療における併用投与のための、利尿または抗ナトリウム排泄増加、不安緩解のための、運動活性の調節のための、神経伝達物質の放出の調整およびこれに伴う神経組織変性疾患の治療のための、禁断症状の治療のための、あるいはオピオイド依存性の可能性の軽減のための医薬の製造への、個々の立体異性体又はこれらの混合物、その遊離化合物またはその生理学的に許容し得る塩の形にある請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

30

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 μ - オピオイド受容体および ORL 1 受容体への親和性を示す置換シクロヘキサン誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬ならびに医薬製造へのこの化合物の使用に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

μ - オピオイド受容体および O R L 1 受容体への親和性を示すシクロヘキサノ誘導体は従来技術で公知である。これに関連して例えばきわめて広範囲に特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9、特許文献 10、特許文献 11、特許文献 12、特許文献 13、特許文献 14、特許文献 15、特許文献 16、特許文献 17、特許文献 18、特許文献 19、特許文献 20、特許文献 21、特許文献 22、特許文献 23、特許文献 24、特許文献 25、特許文献 26、特許文献 27、特許文献 28 および特許文献 29 を参照することができる。

【 0 0 0 3 】

しかしながら、これら公知の化合物はどの点においても満足がいかず、そして匹敵するかもしくはより良好な性質を有する更なる化合物が要求される。

10

【 0 0 0 4 】

このようにこれら公知の化合物は適当な結合アッセイで、h E R G - イオンチャネル、L 型カルシウムイオンチャネル（フェニルアルキルアミン -、ベンゾチアゼピン -、ジヒドロピリジン活性部位）、ないしは B T X アッセイ（バトラコトキシン）におけるナトリウムチャネルに対するある一定の親和性をときおり示し、このことはそれぞれ心血管系の副作用についての前兆として示されることができる。さらに数多くの公知の化合物は水性媒体中でわずかな溶解度しか示さず、このことは生物学的利用率にとりわけ不利な影響を及ぼす可能性がある。さらにこれら公知の化合物の化学的な安定性はしばしば不十分でしかない。例えばこれら化合物はときおり不十分な p H 安定性、U V 安定性もしくは酸化安定性を示し、このことは貯蔵安定性ならびに経口的な生物学的利用率にとりわけ不利な影響を及ぼす可能性がある。さらにこれら公知の化合物は部分的に不利な P K / P D（薬動学 / 薬力学）プロファイルを示し、このことは例えば長すぎる作用期間で明らかとなりうる。

20

【 0 0 0 5 】

公知の化合物の代謝安定性にも改善が必要であると思われる。代謝安定性が改善されたということは、生物学的利用率が高いということを意味する。薬物の摂取および排泄に關与する輸送体分子との相互作用が弱いかもしれないことも、生物学的利用率が改善されており、そして場合によっては薬剤相互作用がわずかであることの示唆とみなすことができる。さらに薬物の分解および排泄に關与する酵素との相互作用もできるだけわずかであることが好ましい、というのもこのような試験結果が、薬剤相互作用が場合によってはわずかであるかまたはまったくないことが期待されうることを同様に指し示すからである。

30

【 0 0 0 6 】

さらに上記公知化合物はときおり副作用、殊に不快気分、鎮静、利尿、の原因となる - オピオイド受容体に対するわずかな選択性しか示さない。さらに公知化合物はときおり、他の副作用、殊に呼吸抑制、便秘および嗜癮性、と関連しているように思われる μ - オピオイド受容体への著しく高い親和性を示す。

【 0 0 0 7 】

特許文献 30 は N K - 1 受容体拮抗薬開示している。

40

【 0 0 0 8 】

非特許文献 1、非特許文献 2 および非特許文献 3 ではそれぞれ特に g e m 置換シクロヘキシル - 1, 4 - ジアミンが開示されているが、しかしながらこれらアミンではアミノ基が例外なく水素原子で置換されている。

【 0 0 0 9 】

特許文献 31 では特に 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - p - トリルシクロヘキシルアセタートが開示されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 0 】

50

- 【特許文献1】国際公開第2002/090317号パンフレット
- 【特許文献2】国際公開第2002/90330号パンフレット
- 【特許文献3】国際公開第2003/008370号パンフレット
- 【特許文献4】国際公開第2003/008731号パンフレット
- 【特許文献5】国際公開第2003/080557号パンフレット
- 【特許文献6】国際公開第2004/043899号パンフレット
- 【特許文献7】国際公開第2004/043900号パンフレット
- 【特許文献8】国際公開第2004/043902号パンフレット
- 【特許文献9】国際公開第2004/043909号パンフレット
- 【特許文献10】国際公開第2004/043949号パンフレット 10
- 【特許文献11】国際公開第2004/043967号パンフレット
- 【特許文献12】国際公開第2005/063769号パンフレット
- 【特許文献13】国際公開第2005/066183号パンフレット
- 【特許文献14】国際公開第2005/110970号パンフレット
- 【特許文献15】国際公開第2005/110971号パンフレット
- 【特許文献16】国際公開第2005/110973号パンフレット
- 【特許文献17】国際公開第2005/110974号パンフレット
- 【特許文献18】国際公開第2005/110975号パンフレット
- 【特許文献19】国際公開第2005/110976号パンフレット
- 【特許文献20】国際公開第2005/110977号パンフレット 20
- 【特許文献21】国際公開第2006/018184号パンフレット
- 【特許文献22】国際公開第2006/108565号パンフレット
- 【特許文献23】国際公開第2007/079927号パンフレット
- 【特許文献24】国際公開第2007/079928号パンフレット
- 【特許文献25】国際公開第2007/079930号パンフレット
- 【特許文献26】国際公開第2007/079931号パンフレット
- 【特許文献27】国際公開第2007/124903号パンフレット
- 【特許文献28】国際公開第2008/009415号パンフレット
- 【特許文献29】国際公開第2008/009416号パンフレット
- 【特許文献30】国際公開第01/87838号パンフレット 30
- 【特許文献31】独国特許出願公開第28 39 891号明細書
- 【非特許文献】
- 【0011】
- 【非特許文献1】J. Med. Chem. 1996, 9, 911-920
- 【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2411-2417
- 【非特許文献3】Tetrahedron 2006, 62, 5536-5548
- 【非特許文献4】Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69
- 【非特許文献5】Carreira et al. Angew. Chem. Int. Ed. , 46, 2006, 4519 40
- 【非特許文献6】Williams et al. J. Org. Chem. 1980, 45, 5082
- 【非特許文献7】Shiner et al. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 436
- 【非特許文献8】Xia et al. Org. Lett. 2005, 7, 1315
- 【非特許文献9】F. Messina et al. / Tetrahedron: Asymmetry 11(2000)1681-1685
- 【非特許文献10】Protective Groups in Organic Synthesis by Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Wiley Blackwell; 4th Edition 50

【非特許文献11】Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940

【非特許文献12】Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822

【非特許文献13】Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102

【非特許文献14】Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412

【非特許文献15】Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430

【非特許文献16】Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386-5389

【非特許文献17】Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184

【非特許文献18】Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094

【非特許文献19】Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236

【非特許文献20】Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239

【非特許文献21】Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250

【非特許文献22】Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819

【非特許文献23】Ma et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525

【非特許文献24】Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5-8

【非特許文献25】Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824

【非特許文献26】Kim, S. H. and Chung, J. M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の課題は、薬学的な目的に适当であり、そして従来技術の化合物に対する利点を有する化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

この課題は特許請求項の対象によって解決される。

【0014】

μ-オピオイド受容体およびORL1受容体への親和性を示す置換シクロヘキサン誘導体を製造できることが意外にも見いだされた。

【0015】

本発明は、一般式(1)、

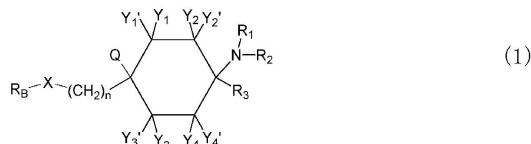
10

20

30

40

【化 1】



(式中、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' は、それぞれ互いに無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_1$ 、 $-S(=O)_1-R_0$ 、 $-S(=O)_1-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ より成る群から選ばれ；好ましくは、それぞれ互いに無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ および $-C_{1-8}$ -アリファト (Aliphatic) より成る群から選ばれるか；あるいは Y_1 と Y_1' 、または Y_2 と Y_2' 、または Y_3 と Y_3' 、または Y_4 と Y_4' は共に $=O$ を表わし；

Q は $-R_0$ 、 $-C(=O)-R_0$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ または $-C(=NH)-R_0$ を表わし；

R_0 はそれぞれ無関係に $-C_{1-8}$ -アリファト、 $-C_{3-12}$ -シクロアリファト、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ -アリファト- C_{3-12} -シクロアリファト、 $-C_{1-8}$ -アリファト-アリール、 $-C_{1-8}$ -アリファト-ヘテロアリール、 $-C_{3-8}$ -シクロアリファト- C_{1-8} -アリファト、 $-C_{3-8}$ -シクロアリファト-アリールもしくは $-C_{3-8}$ -シクロアリファト-ヘテロアリールを表わし；

R_1 および R_2 は互いに無関係に $-H$ もしくは $-R_0$ を表わすか；あるいは R_1 と R_2 は共に 1 個の環を形成し、そして $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-6-$ を表わすが；但し、 R_1 および R_2 は好ましくは両方同時には $-H$ を表わさず；

R_3 は $-R_0$ を表わし；

R_4 はそれぞれ無関係に $-H$ 、 $-R_0$ もしくは $-C(=O)R_0$ を表わし；

n は 0 ~ 12 の整数、特に 0、を表わし；

X は $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-NR_A-$ 、特に $-NR_A-$ 、を表わし；

R_A は $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-S(=O)_0-2R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ または $-C(=O)N(R_0)_2$ を表わし；

R_B は $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-S(=O)_1-2R_0$ 、 $-S(=O)_1-2OR_0$ 、 $-S(=O)_1-2NH_2$ 、 $-S(=O)_1-2NHR_0$ もしくは $-S(=O)_1-2N(R_0)_2$ を表わすか；あるいは R_A と R_B は共に 1 個の環を形成し、そして $-(CH_2)_2-5-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ を表わすが；但し、 X が $-O-$ を表わし、そして同時に n が 0 を表わす場合には R_B は $-H$ を表わさず；

その際、

「アリファト」はそれぞれ、分枝状又は非分枝状の、飽和もしくは一価ないしは多価不飽和の、非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の脂肪族炭化水素基であり；

「シクロアリファト」はそれぞれ飽和もしくは一価ないしは多価不飽和の、非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の脂環式の単環状又は多環状炭化水素基であり、この炭化水素基の環炭素原子の数が好ましくは記載された範囲内であり（つまり「 C_{3-8} 」シクロアリファトは好ましくは 3、4、5、6、7 もしくは 8 個の環炭素原子を有し）；

その際、「アリファト」および「シクロアリファト」について「モノ置換又はポリ置換」とは、互いに無関係に、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ より成る群から選ばれた置換基による1個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換、例えばモノ、ジ、トリ置換または完全な置換のことであり；

10

「アリール」はそれぞれ無関係に、少なくとも1つの芳香環を有するがこの環にヘテロ原子を含まない炭素環系を表わし、その際、アリール基は場合によっては更なる飽和、(部分的に)不飽和もしくは芳香族の環系と縮合していてもよく、そしていずれのアリール基も非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく、その際、アリール置換基は同じでも異なっているともよく、そしてアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく；

「ヘテロアリール」は1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を有する5、6もしくは7員環の芳香族基を表わし、その際、ヘテロ原子は同じかもしくは異なって窒素、酸素もしくは硫黄であり、そしてヘテロ環は非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく；その際、ヘテロ環における置換の場合には置換基は同じかもしくは異なっているともよく、そしてヘテロアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく；そしてその際、ヘテロ環は二環系もしくは多環系の部分であってもよく；

20

その際、「アリール」および「ヘテロアリール」に関して「モノ置換又はポリ置換の」とは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O^-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ より成る群から選ばれた置換基による環系の1個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換のことであり；その際、場合によっては存在するN環原子はそれぞれ酸化されていてもよい(N-オキシド)；

30

で示される、

4-(ジメチルアミノ)-1-メチル-4-p-トリルシクロヘキシルアセタートおよびその塩を特に除く、個々の立体異性体又はこれらの混合物、遊離化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩および/または溶媒和化合物の形の化合物に関する。

40

【0016】

種々の基、例えば Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' 、の統合ならびに置換基、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、の基の統合の場合には、2個以上の基、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、についての置換基、例えば R_0 、は1つの物質内で異なる意味を有しているともよい。

【0017】

本発明による化合物はORL1受容体および μ -オピオイド受容体への良好な結合を示す。

【0018】

50

好ましい実施形態の場合には本発明による化合物は少なくとも 0.1 の $ORL1/\mu$ 親和性比を有する。この $ORL1/\mu$ 比は $1/[K_i(ORL1)/K_i(\mu)]$ とは異なる。特に好ましくは $ORL1/\mu$ 比は、少なくとも 0.2 または少なくとも 0.5 、好ましくは少なくとも 1.0 または少なくとも 2.0 、なお好ましくは少なくとも 3.0 または少なくとも 4.0 、最も好ましくは少なくとも 5.0 または少なくとも 7.5 、さらにとりわけ少なくとも 10 または少なくとも 15 である。好ましい実施形態の場合には $ORL1/\mu$ 比は $0.1 \sim 30$ 、特に $0.1 \sim 25$ の範囲内である。

【0019】

その他の好ましい実施の形態の場合には本発明による化合物は 30 以上、好ましくは少なくとも 50 、なお好ましくは少なくとも 100 、最も好ましくは少なくとも 200 、さらにとりわけ少なくとも 300 、の $ORL1/\mu$ 親和性比を有する。

10

【0020】

本発明による化合物は好ましくは最大 500 nM 、より好ましくは最大 100 nM 、一層好ましくは 50 nM 、最も好ましくは最大 10 nM 、さらにとりわけ最大 1.0 nM の μ -オピオイド受容体における K_i 値を有する。

【0021】

μ -オピオイド受容体における K_i 値を測定する方法は当業者に公知である。好ましくはこの測定は実施例との関連で記載するとおりに実施される。

【0022】

本発明による化合物は好ましくは最大 500 nM 、より好ましくは最大 100 nM 、一層好ましくは 50 nM 、最も好ましくは最大 10 nM 、さらにとりわけ最大 1.0 nM の $ORL1$ 受容体における K_i 値を有する。

20

【0023】

$ORL1$ 受容体における K_i 値を測定する方法は当業者に公知である。好ましくはこの測定は実施例との関連で記載するとおりに実施される。

【0024】

意外にも、 $1/[K_i(ORL1)/K_i(\mu)]$ によって定義される μ に対する $ORL1$ の比が $0.1 \sim 30$ 、特に $0.1 \sim 25$ 、の範囲内である $ORL1$ -および μ -オピオイド受容体に対する親和性を有する化合物が他のオピオイド受容体リガンドに比して次の顕著な利点を有する薬理学的プロファイルを示すことが明らかとなった：

30

【0025】

1. 本発明による化合物は、常用の第3段階オピオイドにときおり匹敵する急性痛モデルにおける効果を示す。しかし同時にこの化合物は、典型的な μ -オピオイドに比して顕著に良好な適合性が特徴である。

【0026】

2. 常用の第3段階オピオイドに対して本発明による化合物はモノ-およびポリニューロパシー痛みのモデルにおける顕著に高い効果を示し、このことは $ORL1$ -オピオイドと μ -オピオイドの成分の相乗作用に原因を求めることができる。

【0027】

3. 常用の第3段階オピオイドに対して本発明による化合物は神経障害性の動物において抗アロディニアないしは抗痛覚過敏の作用および抗侵害効果の十分な、好ましくは完全な、分離を示す。

40

【0028】

4. 常用の第3段階オピオイドに対して本発明による化合物は慢性炎症痛（とりわけカラゲナン-もしくは $CF A$ 誘発の痛覚過敏、内臓炎症痛）についての動物モデルにおいて急性痛に対する顕著な作用の増大を示す。

【0029】

5. 常用の第3段階オピオイドに対して μ -オピオイドに典型的な副作用（とりわけ呼吸抑制、オピオイド誘発性の痛覚過敏、身体的依存/禁断、精神的依存/中毒）が本発明による化合物の場合には治療有効量範囲内で顕著に軽減されているか、ないしは好ましくは観

50

測不可能である。

【0030】

したがって、一方で軽減された μ -オピオイド副作用と他方で慢性痛、特に神経因性疼痛、における高められた効果という理由からORL1/ μ -アゴニスト混合物は、純粋な μ -オピオイドに対する顕著に拡大された安全距離が特徴である。このことから痛み状態、特に慢性痛、殊に神経因性疼痛、の処理における顕著に拡大された「治療の窓」が得られる。

【0031】

好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' は-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NH₂、-NH-C₁₋₆-アリファト、-NH-C₃₋₈-シクロアリファト、-NH-C₁₋₆-アリファト-OH、-N(C₁₋₆-アリファト)₂、-N(C₃₋₈-シクロアリファト)₂、-N(C₁₋₆-アリファト-OH)₂、-NO₂、-NH-C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-NH-C₁₋₆-アリファト-アリール、-NH-C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-SH、-S-C₁₋₆-アリファト、-S-C₃₋₈-シクロアリファト、-S-C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-S-C₁₋₆-アリファト-アリール、-S-C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-S-アリール、-S-ヘテロアリール、-OH、-O-C₁₋₆-アリファト、-O-C₃₋₈-シクロアリファト、-O-C₁₋₆-アリファト-OH、-O-C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-O-C₁₋₆-アリファト-アリール、-O-C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール(Heretoryl)、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-C(=O)C₁₋₆-アリファト、-O-C(=O)C₃₋₈-シクロアリファト、-O-C(=O)C₁₋₆-アリファト-OH、-O-C(=O)C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-O-C(=O)C₁₋₆-アリファト-アリール、-O-C(=O)C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-O-C(=O)アリール、-O-C(=O)ヘテロアリール、-C₁₋₆-アリファト、-C₃₋₈-シクロアリファト、-C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-C₁₋₆-アリファト-アリール、-C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-アリール、-ヘテロアリール、-C(=O)C₁₋₆-アリファト、-C(=O)C₃₋₈-シクロアリファト、-C(=O)C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-C(=O)C₁₋₆-アリファト-アリール、-C(=O)C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-C(=O)アリール、-C(=O)ヘテロアリール、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆-アリファト、-CO₂-C₃₋₈-シクロアリファト、-CO₂-C₁₋₆-アリファト-C₃₋₈-シクロアリファト、-CO₂-C₁₋₆-アリファト-アリール、-CO₂-C₁₋₆-アリファト-ヘテロアリール、-CO₂-アリール、-CO₂-ヘテロアリールから成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されているか；あるいは Y_1 と Y_1' 、または Y_2 と Y_2' 、または Y_3 と Y_3' 、または Y_4 と Y_4' は共に=Oを表わす。好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' は-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NH₂および-OHから成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている。

【0032】

本発明の好ましい実施形態の場合には基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' の1つが-Hではなく、そして残りの基が-Hを表わす。

【0033】

特に好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' はそれぞれ-Hを表わす。

【0034】

好ましくはQは-R₀、-C(=O)R₀または-C(=NH)R₀を表わす。特に好ましくはQは-C₁₋₈-アリファト、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₈-アリファト-アリール、-C₁₋₈-アリファト-ヘテロアリール、-C(=O)-C₁₋

10

20

30

40

50

$_8$ - アリファト、 $-C(=O)$ - アリール、 $-C(=O)$ - ヘテロアリール、 $-C(=O)$ - C_{1-8} - アリファト - アリール、 $-C(=O)$ - C_{1-8} - アリファト - ヘテロアリール、 $-C(=NH)$ - C_{1-8} - アリファト、 $-C(=NH)$ - アリール、 $-C(=NH)$ - ヘテロアリール、 $-C(=NH)$ - C_{1-8} - アリファト - アリール、または $-C(=NH)$ - C_{1-8} - アリファト - ヘテロアリールを表わす。

【0035】

特に好ましくはQは $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリール、 $-C(=O)$ - ヘテロアリールまたは $-C(=NH)$ - ヘテロアリールを表わす。

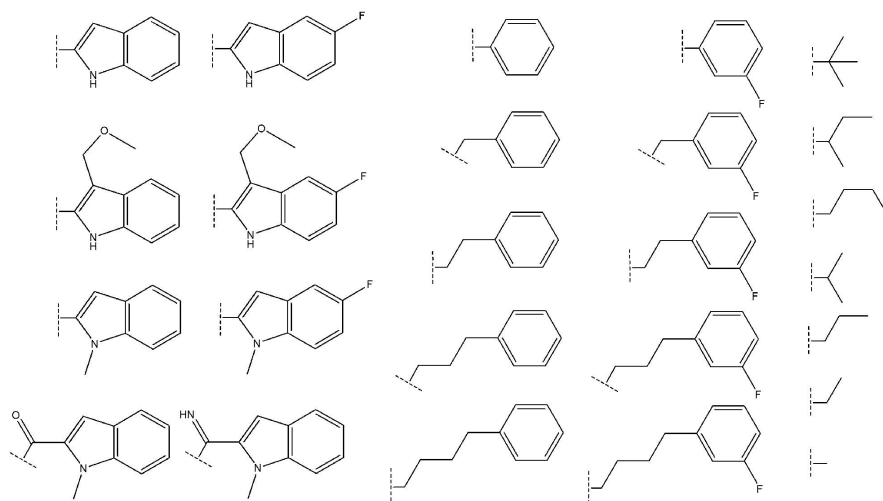
【0036】

その場合には $-$ アリールおよび $-$ ヘテロアリールはそれぞれ非置換であってもよいし、特に $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-OH$ 、 $-OC_{1-8}$ - アリファト、 $-C_{1-8}$ - アリファト - $O-C_{1-8}$ - アリファト (例えば $-CH_2-O-CH_3$)、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリールおよび $-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリールから成る群から互いに無関係に選択された置換基で、モノ置換又はポリ置換されていてもよい。

【0037】

本発明の好ましい実施形態の場合にはQは $-C_{1-8}$ - アルキル、 $-$ フェニル、 $-$ ベンジル、 $-$ ピロリル、 $-$ フリル、 $-$ チエニル、ピリジル、 $-$ インドリル、 $-$ ベンゾフリルおよび $-$ ベンゾチエニルより成る群から選ばれ、その際、これらはそれぞれ非置換であってもよいし、特に $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-OH$ 、 $-OC_{1-8}$ - アリファト、 $-C_{1-8}$ - アリファト - $O-C_{1-8}$ - アリファト、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリールおよび $-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリール (例えば $-$ エチル - 4 - ピリジル) から成る群から互いに無関係に選択された置換基で、モノ置換又はポリ置換されていてもよい。特に好ましくはQは：

【化2】



より成る群から選ばれる。

【0038】

R_0 は好ましくはそれぞれ無関係に $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-C_{3-12}$ - シクロアリファト、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ - アリファト - C_{3-12} - シクロアリファト、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリールまたは $-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリールを表わす。その場合には $-C_{1-8}$ - アリファト - C_{3-12} - シクロアリファト、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリールまたは $-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリールは、基 $-C_{3-12}$ - シクロアリファト、 $-$ アリールもしくは $-$ ヘテロアリールがそれぞれ二価の架橋 $-C_{1-8}$ - アリファト - を介して結合していることを意味している。

C_{1-8} - アリファト - アリールの好ましい例は $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-C_6H_5$ 、および $-CH=CH-C_6H_5$ である。

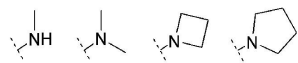
【0039】

好ましくは R_1 および R_2 は互いに無関係に H ； $-C_{1-6}$ - アリファト； $-C_{3-8}$ - シクロアリファト、 $-C_{1-6}$ - アリファト - アリール、 $-C_{1-6}$ - アリファト - C_{3-8} - シクロアリファトまたは $-C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリールを表わすか；あるいは基 R_1 と R_2 は共に 1 個の環を形成し、そして $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ または $-(CH_2)_3-$ を表わすが、但し、 R_1 および R_2 は好ましくは両方同時には $-H$ を表わさない。好ましくは R_1 および R_2 は互いに無関係に $-H$ ； $-C_{1-5}$ - アリファトを表わすか；あるいは基 R_1 と R_2 は共に 1 個の環を形成し、そして $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ を表わし、その際、 R_4 は好ましくは $-H$ または $-C_{1-5}$ - アリファトを表わすが、但し、 R_1 および R_2 は好ましくは両方同時には $-H$ を表わさない。特に好ましくは、 R_1 および R_2 が互いに無関係に $-CH_3$ または $-H$ を表し、その際、 R_1 および R_2 が同時には $-H$ を表わさないか；あるいは R_1 と R_2 が共に 1 個の環を形成し、そして $-(CH_2)_3-$ を表わす化合物である。殊に好ましくは、 R_1 および R_2 が $-CH_3$ を表わすか、 R_1 が $-H$ を表わし、そして R_2 が $-CH_3$ を表わす化合物である。

【0040】

特に好ましくは R_1 および R_2 は、 R_1 および R_2 が結合した窒素原子とともに次の官能基の 1 つを形成する：

【化 3】



好ましくは R_3 は $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-C_{3-8}$ - シクロアリファト、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリールを表わすか；あるいはそれぞれ $-C_{1-3}$ - アリファト - 基を介して結合した $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリールまたは $-C_{3-8}$ - シクロアリファトを表わす。

【0041】

特に好ましくは R_3 は、それぞれ非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の $-$ エチル、 $-$ プロピル、 $-$ ブチル、 $-$ ペンチル、 $-$ ヘキシル、 $-$ ヘプチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-$ フェニル、 $-$ ベンジル、 $-$ ナフチル、 $-$ アントラセニル、 $-$ チオフェニル、 $-$ ベンゾチオフェニル、 $-$ フリル、 $-$ ベンゾフラニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ インドリル、 $-$ インダニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ ピロリル、 $-$ ピリジル、 $-$ ピリミジニルまたは $-$ ピラジニル；それぞれ非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の、枝なし飽和 $-C_{1-3}$ - アリファト - 基を介して結合した $-C_{5-6}$ - シクロアリファト、 $-$ フェニル、 $-$ ナフチル、 $-$ アントラセニル、 $-$ チオフェニル、 $-$ ベンゾチオフェニル、 $-$ ピリジル、 $-$ フリル、 $-$ ベンゾフラニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ インドリル、 $-$ インダニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ ピロリル、 $-$ ピリミジニル、 $-$ トリアゾリルもしくは $-$ ピラジニルを表わす。

【0042】

より好ましくは R_3 は、それぞれ非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の $-$ プロピル、 $-$ ブチル、 $-$ ペンチル、 $-$ ヘキシル、 $-$ フェニル、 $-$ フリル、 $-$ チオフェニル、 $-$ ナフチル、 $-$ ベンジル、 $-$ ベンゾフラニル、 $-$ インドリル、 $-$ インダニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ ベンゾジオキサニル、 $-$ ピリジル、 $-$ ピリミジニル、 $-$ ピラジニル、 $-$ トリアゾリルまたは $-$ ベンゾチオフェニル；それぞれ非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の、枝なし飽和 $-C_{1-3}$ - アリファト - 基を介して結合した $-$ フェニル、 $-$ フリルまたは $-$ チオフェニルを表わす。

【0043】

なお一層好ましくは R_3 はそれぞれ置換もしくは非置換の $-$ プロピル、 $-$ ブチル、 $-$ ペ

ンチル、-ヘキシル、-フェニル、-フェネチル、-チオフェニル、-ピリジル、-トリアゾリル、-ベンゾチオフェニルまたは-ベンジル、特に好ましくは-プロピル、-3-メトキシプロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、-フェニル、-3-メチルフェニル、-3-フルオロフェニル、-ベンゾ[1,3]-ジオキソリル、-チエニル、-ベンゾチオフェニル、-4-クロロベンジル、-ベンジル、-3-クロロベンジル、-4-メチルベンジル、-2-クロロベンジル、-4-フルオロベンジル、-3-メチルベンジル、-2-メチルベンジル、-3-フルオロベンジル、-2-フルオロベンジル、-1-メチル-1,2,4-トリアゾリルまたは-フェネチルを表わす。

【0044】

殊に好ましくは R_3 は-ブチル、-エチル、-3-メトキシプロピル、-ベンゾチオフェニル、-フェニル、-3-メチルフェニル、-3-フルオロフェニル、-ベンゾ[1,3]-ジオキソリル、-ベンジル、-1-メチル-1,2,4-トリアゾリル、-チエニルまたは-フェネチルを表わす。

10

【0045】

最も好ましくは R_3 はそれぞれ非置換もしくは環にてモノ置換又はポリ置換の-フェニル、-ベンジルまたは-フェネチル；非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の- C_{1-5} -アリファト、- C_{4-6} -シクロアリファト、-ピリジル、-チエニル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾリルまたは-ベンゾイミダゾリルを表わす。

【0046】

とりわけ好ましくは R_3 は非置換もしくは-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅もしくは-N(CH₃)₂でモノ置換又はポリ置換された-フェニル、-ベンジル、-フェネチル、-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾリル、-ベンゾイミダゾリルまたは-ベンジル；それぞれ非置換または-OH、-OCH₃もしくは-OC₂H₅でモノ置換又はポリ置換された-エチル、-n-プロピル、-2-プロピル、-アリル、-n-ブチル、-イソブチル、-s-ブチル、-t-ブチル、-n-ペンチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、-n-ヘキシル、-シクロペンチルまたは-シクロヘキシルを表わし、この場合、好ましくは-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾリルおよび-ベンゾイミダゾリルは非置換である。

20

30

【0047】

とりわけ好ましくは R_3 は、非置換もしくは-F、-Cl、-CN、-CH₃で一置換された-フェニル；-チエニル；非置換または-OCH₃、-OHもしくは-OC₂H₅、殊に-OCH₃、でモノ置換又はポリ置換された-エチル、-n-プロピルまたは-n-ブチルを表わす。

【0048】

好ましくは R_4 は-H、- C_{1-5} -アリファト、- C_{3-8} -シクロアリファト、-アリール、-ヘテロアリール、- C_{1-6} -アリファト-アリール、- C_{1-6} -アリファト- C_{3-8} -シクロアリファト、- C_{1-6} -アリファト-ヘテロアリール、-C(=O)アリール、-C(=O)ヘテロアリールまたは-C(=O) C_{1-6} -アリファト、特に-Hまたは- C_{1-5} -アリファト、を表わす。

40

【0049】

好ましくはnは0~6の整数、より好ましくは0、1、2または3、なお一層好ましくは0または1を表わし、特に好ましくはn=0である。

【0050】

好ましくは R_B は-H、- C_{1-6} -アリファト、- C_{3-8} -シクロアリファト、- C_{1-6} -アリファト- C_{3-8} -シクロアリファト、- C_{1-6} -アリファト-アリール、- C_{1-6} -アリファト-ヘテロアリール、-アリール、-ヘテロアリール、-C(=O)H、-C(=O) C_{1-6} -アリファト、-C(=O) C_{3-8} -シクロアリファト、-C(=O) C_{1-6} -アリファト- C_{3-8} -シクロアリファト、-C(=O)C

50

$1-6$ - アリファト - アリール、 $-C(=O)C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-C(=O)-C_{3-8}$ - シクロアリファト - アリール、 $-C(=O)-C_{3-8}$ - シクロアリファト - ヘテロアリール、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリール、
 $-C(=O)OH$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ - アリファト、 $-CO_2-C_{3-8}$ - シクロアリファト、
 $-CO_2-C_{1-6}$ - アリファト - アリール、 $-CO_2-C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-CO_2$ - アリール、 $-CO_2$ - ヘテロアリール、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ - アリファト、
 $-C(=O)NHC_{3-8}$ - シクロアリファト、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ - アリファト - アリール、
 $-C(=O)NHC_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-C(=O)NH$ アリール、 $-C(=O)NH$ ヘテロアリール、
 $-C(=O)N(C_{1-6}$ - アリファト) $_2$ 、 $-C(=O)N(C_{3-8}$ - シクロアリファト) $_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ - アリファト - アリール) $_2$ 、
 $-C(=O)N(C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (アリール) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (ヘテロアリール) $_2$ 、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ - アリファト、 $-S(=O)_{1-2}-C_{3-8}$ - シクロアリファト、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ - アリファト - アリール、 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{3-8}$ - シクロアリファト - アリール、 $-S(=O)_{1-2}-C_{3-8}$ - シクロアリファト - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}$ - アリール、 $-S(=O)_{1-2}$ - ヘテロアリール、 $-S(=O)_{1-2}-OC_{1-6}$ - アリファト、
 $-S(=O)_{1-2}-OC_{3-8}$ - シクロアリファト、 $-S(=O)_{1-2}-OC_{1-6}$ - アリファト - アリール、
 $-S(=O)_{1-2}-OC_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-S(=O)_{1-2}-O$ アリール、 $-S(=O)_{1-2}-O$ ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-NH_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}-NHC_{1-6}$ - アリファト、 $-S(=O)_{1-2}-NHC_{3-8}$ - シクロアリファト、
 $-S(=O)_{1-2}-NHC_{1-6}$ - アリファト - アリール、 $-S(=O)_{1-2}-NHC_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-NH$ アリール、 $-S(=O)_{1-2}-NH$ - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-N(C_{1-6}$ - アリファト) $_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}-N(C_{3-8}$ - シクロアリファト) $_2$ 、
 $-S(=O)_{1-2}-N(C_{1-6}$ - アリファト - アリール) $_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}-N(C_{1-6}$ - アリファト - ヘテロアリール) $_2$ 、
 $-S(=O)_{1-2}-N$ (アリール) $_2$ または $-S(=O)_{1-2}-N$ (ヘテロアリール) $_2$ を表わす。

【0051】

特に好ましくは R_B は $-H$ 、 $-C_{1-8}$ - アリファト、 $-C_{1-8}$ - アリファト - アリール、
 $-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-C(=O)-C_{1-8}$ - アリファト、 $-C(=O)-C_{1-8}$ - アリファト - アリール、
 $-C(=O)-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-C(=O)-C_{3-8}$ - シクロアリファト - アリール、
 $-C(=O)-C_{3-8}$ - シクロアリファト - ヘテロアリール、 $-C(=O)NH-C_{1-8}$ - アリファト、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-8}$ - アリファト、 $-S(=O)_{1-2}$ - アリール、 $-S(=O)_{1-2}$ - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-8}$ - アリファト - アリール、 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-8}$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-S(=O)_{1-2}-C_{3-8}$ - シクロアリファト - アリールまたは $-S(=O)_{1-2}-C_{3-8}$ - シクロアリファト - ヘテロアリールを表わす。

【0052】

好ましくは X は $-O$ - または $-NR_A$ - 、特に好ましくは $-NR_A$ - 、を表わす。

【0053】

X が $-O$ - ならば、 R_B は好ましくは $-H$ ではない。 R_B が $-H$ ならば、 n は好ましく

10

20

30

40

50

は 1、2、3 または 4 である。X が - O - ならば、n は好ましくは 0 または 1 を表わし、そして R_B は好ましくは - C₁₋₈ - アリファトまたは - C₁₋₈ - アリファト - アリールを表わす。

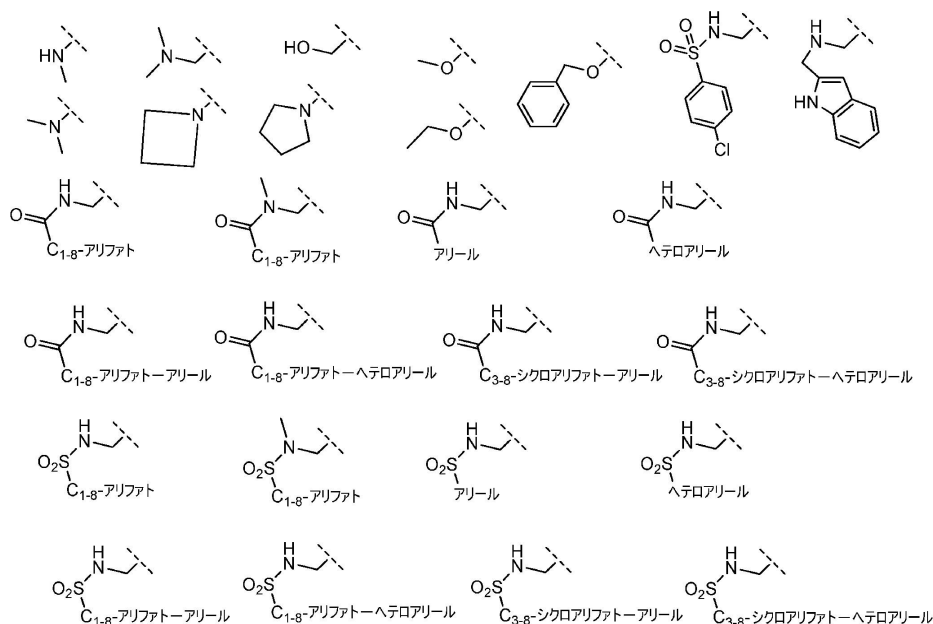
【0054】

X が - NR_A - ならば、R_A は - H、- R₀、- S(=O)₀₋₂R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀ または - C(=O)N(R₀)₂；特に - H または - R₀（とりわけ - C₁₋₈ - アリファト）；殊に - H または - CH₃ を表わすか；あるいは R_A は R_B と共に 1 個の環を形成し、そして - (CH₂)₃₋₄ - を表わす。

【0055】

好ましくは基「R_B - X - (CH₂)_n -」は

【化 4】

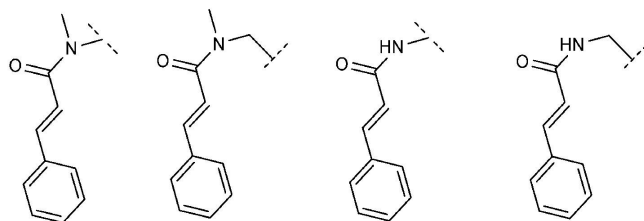


を表わす。

【0056】

基 - (CH₂)_n - NH - C(=O) - C₁₋₈ - アリファト - アリールの好ましい代表を次に示す：

【化 5】



本発明による化合物の好ましい実施形態の場合には R_A = R_B である。本発明による化合物のその他の好ましい実施形態の場合には R_A ≠ R_B である。

【0057】

本発明による化合物の特に好ましい実施形態の場合には n = 0 であり、そして X は - NR_A - を表わす。その場合、それは一般式 (1.1)、

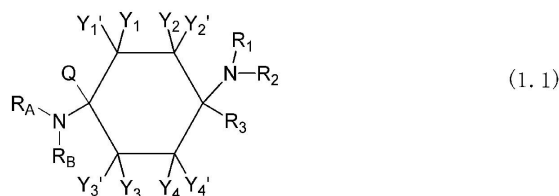
10

20

30

40

【化 6】



式中、2つのアミノ基の少なくとも1つ、好ましくは2つのアミノ基、が同時には2つの水素基で置換されえない、

で示されるジェミナルジ置換1,4-ジアミンである。

10

【0058】

説明するということを目的として炭化水素基は一方で脂肪族炭化水素基および他方で芳香族炭化水素基に分けられる。

【0059】

脂肪族炭化水素基自体は非環式の脂肪族炭化水素基(=「アリファト」)と環状脂肪族炭化水素基、即ち脂環式炭化水素基、(=「シクロアリファト」)に分けられる。シクロアリファトは単環式であってもよいし、多環式であってもよい。脂環式炭化水素基(「シクロアリファト」)には純粋な脂肪族炭素環式化合物ならびに脂肪族複素環式化合物が含まれる、即ち、- 詳細に明言されない限り - 「シクロアリファト」には純粋な脂肪族炭素環式化合物(例えばシクロヘキシル)、純粋な脂肪族複素環式化合物(例えばピペリジルまたはピペラジル(Piperazyl))ならびに非芳香族系、多環式系、場合によっては混合系(例えばデカリニル(Decaliny l)、デカヒドロキノリニル)が含まれる。

20

【0060】

芳香族炭化水素自体は、炭素環式の芳香族炭化水素(=「アリール」)と複素環式の芳香族炭化水素(=「ヘテロアリール」)に分けられる。

【0061】

多環式の、少なくとも部分芳香族の系への割当て(Zuordnung)は、多環式系の少なくとも1つの芳香環が環中に少なくとも1つのヘテロ原子(通常N、OまたはS)を有するかどうかを基準とすることが好ましい。少なくとも1つのこのようなヘテロ原子がこの環中に存在する場合には、(場合によっては多環式系の付加的に存在する環としてヘテロ原子を有するかもしくは有していない炭素環式の芳香族もしくは非芳香族環が存在している場合でさえ)好ましくは「ヘテロアリール」であり;多環式系の場合によっては複数の芳香環のいずれにおいてもこのようなヘテロ原子が存在しない場合には、(場合によっては付加的に存在する多環式系の非芳香環中に環ヘテロ原子が存在する場合でさえ)好ましくは「アリール」である。

30

【0062】

したがって環状置換基の範囲内では好ましくは次の優先順位が上記割当てにおいて有効である:ヘテロアリール>アリール>シクロアリファト。

【0063】

説明するということを目的として一価と多価、例えば二価の炭化水素基を概念的には区別しない、つまり「C₁₋₃-アリファト」には、文脈に応じて、例えば-C₁₋₃-アルキル、-C₁₋₃-アルケニルおよび-C₁₋₃-アルキニルも含まれるし、例えば-C₁₋₃-アルキレン-、-C₁₋₃-アルケニレン-およびC₁₋₃-アルキニレン-も含まれる。

40

【0064】

好ましくはアリファトはそれぞれ、分枝状又は非分枝状の、飽和もしくは一価ないしは多価不飽和の、非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の脂肪族炭化水素基である。アリファトがモノ置換又はポリ置換されている限り、この置換基は、それぞれ互いに無関係に、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-R₀、-C(=O

50

R_0 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}-\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$ より成る群から選ばれる。したがって「アリファト」には枝分れしていてもよいし、直鎖であってもよい非環式の飽和もしくは不飽和の炭化水素基、即ちアルカニル、アルケニルおよびアルキニルが含まれる。その場合にはアルケニルは少なくとも1つのC=C-二重結合を有し、そしてアルキニルは少なくとも1つのC≡C-三重結合を有する。好ましい非置換の一価アリファトには $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ が含まれるが； $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ も含まれる。好ましい非置換の二価アリファトには $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が含まれるが； $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ および $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ も含まれる。好ましい置換された一価アリファトには $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ が含まれる。好ましい置換された二価アリファトには $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOHCH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ が含まれる。特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピルおよびn-ブチルである。

【0065】

好ましくはシクロアリファトはそれぞれ、飽和もしくは一価ないしは多価不飽和の、非置換もしくはモノ置換又はポリ置換の脂肪族（即ち非芳香族）の、単環状又は多環状炭化水素基である。炭化水素基の環炭素原子の数が好ましくは記載された範囲内である（つまり「 C_{3-8} 」シクロアリファトは好ましくは3、4、5、6、7もしくは8個の環炭素原子を有する）。説明するということを目的として「 C_{3-8} シクロアリファト」は好ましくは、飽和もしくは不飽和だが非芳香族で、場合によっては1個もしくは2個の炭素原子が互いに無関係にヘテロ原子S、NまたはOで置換されている3、4、5、6、7もしくは8個の環炭素原子を有する環状炭化水素である。シクロアルキルがモノ置換又はポリ置換されている限り、この置換基は、それぞれ互いに無関係に、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}-\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$ より成る群から選ばれる。好ましくは C_{3-8} シクロアリファトはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニル、しかしまたテトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラ

ジニル、ピラゾリノニルおよびピロリジニルより成る群から選ばれる。

【0066】

好ましくは、「アリファト」ないしは「シクロアリファト」について「モノ置換又はポリ置換」とは - F、- Cl、- Br、- I、- OH、- OC₁₋₆-アルキル、- OC(=O)C₁₋₆-アルキル、- SH、- NH₂、- NHC₁₋₆-アルキル、- N(C₁₋₆-アルキル)₂、- C(=O)OC₁₋₆-アルキルまたは - C(=O)OH による 1 個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換、例えばモノ、ジ、トリ又はテトラ置換、のことをいう。好ましくは、「置換されたアリファト」または「置換されたシクロアリファト」が - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- CH₃、- C₂H₅、- NH₂、- NO₂、- SH、- CF₃、- OH、- OCH₃、- OC₂H₅ または - N(CH₃)₂ で置換されたアリファトまたはシクロアリファトを表わす化合物である。特に好ましい置換基は - F、- Cl、- OH、- SH、- NH₂ および - C(=O)OH である。

10

【0067】

多置換された基とは、異なるかもしくは同じ原子にて多置換された、例えばジ又はトリ置換された、例えば - CF₃ または - CH₂CF₃ の場合のように同じ C 原子でかあるいは - CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ の場合のように異なる箇所でトリ置換された、基のことと理解することができる。多置換は同じ置換基によって行なわれてもよいし、異なる置換基によって行なわれてもよい。場合によっては置換基自体もまた置換されていてもよく；例えば - O アリファトには、とりわけ - OCH₂CH₂O-CH₂CH₂-OH も含まれる。アリファトまたはシクロアリファトが - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- CH₃、- C₂H₅、- NH₂、- NO₂、- SH、- CF₃、- OH、- OCH₃、- OC₂H₅ または - N(CH₃)₂ で置換されている場合が好ましい。アリファトまたはシクロアリファトが - OH、- OCH₃ または - OC₂H₅ で置換されている場合が殊に好ましい。

20

【0068】

好ましくはアリールはそれぞれ無関係に、少なくとも 1 つの芳香環を有するがこの環にヘテロ原子を含まない炭素環系を表わし、その際、アリール基は場合によっては更なる飽和、(部分的に)不飽和もしくは芳香族の環系と縮合していてもよく、そしていずれのアリール基も非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく、その際、アリール置換基は同じでも異なっているてもよく、そしてアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよい。好ましいアリールはフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオランテニル、フルオレニル、インダニルおよびテトラリニルである。特に好ましくはフェニルおよびナフチルである。アリールがモノ置換又はポリ置換されている限り、このアリール置換基は同じでも異なっているてもよく、アリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく、そしてそれぞれ互いに無関係に、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、=O、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)-NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O-、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)-NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHC(=O)R₀、- NHC(=O)OR₀、- NHC(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀、- NH-C(=O)N(R₀)₂、- Si(R₀)₃、- PO(OR₀)₂ より成る群から選ばれる。好ましい置換アリールは 2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,3-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、2,3-ジクロロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2,3-ジメトキシ-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、3,4-ジメトキシ-フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル

30

40

50

- フェニル、4 - メチル - フェニル、2, 3 - ジメチル - フェニル、2, 4 - ジメチル - フェニルおよび 3, 4 - ジメチル - フェニルである。

【0069】

好ましくはヘテロアリールは1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を有する5、6もしくは7員環の芳香族基を表わし、その際、ヘテロ原子は同じかもしくは異なって窒素、酸素もしくは硫黄であり、そしてヘテロ環は非置換もしくはモノ置換又はポリ置換であってもよく；その際、ヘテロ環における置換の場合には置換基は同じかもしくは異なってもよく、そしてヘテロアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく；そしてその際、ヘテロ環は二環系もしくは多環系の部分であってもよい。好ましくは、結合がヘテロアリール基のいずれの任意かつ可能な環構成要素を介して行われてもよい、ピロリル、インドリル、フリル（フラニル）、ベンゾフラニル、チエニル（チオフェニル）、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニルまたはオキサジアゾリルより成る群から選ばれた「ヘテロアリール」である。ヘテロアリールがモノ置換又はポリ置換されている限り、このヘテロアリール置換基は同じでも異なってもよく、ヘテロアリールのあらゆる任意かつ可能な位置にあってもよく、そしてそれぞれ互いに無関係に - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、= O、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)-NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O-、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)-N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NH-C(=O)R₀、- NHC(=O)OR₀、- NHC(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀、- NH-C(=O)N(R₀)₂、- Si(R₀)₃、- P(O(OR₀)₂)₂より成る群から選ばれる。

【0070】

「アリール」または「ヘテロアリール」について「モノ置換又はポリ置換」とは1個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換、例えばモノ、ジ、トリ、テトラもしくはペンタ置換、のことをいう。

【0071】

特に好ましくはアリールおよびヘテロアリールの置換基は、それぞれ互いに無関係に、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- CHO、- CO₂H、- NH₂、- NO₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- SH、- SR₀、- OH、- OR₀、- C(=O)R₀、- CO₂R₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₂NH₂、- SO₃H、= Oまたは - R₀より成る群から選ばれる。好ましい置換基は - F、- Cl、- Br、- I、- OH、- OC₁₋₆-アルキル、- O-C(=O)-C₁₋₆-アルキル、- SH、- NH₂、- NHC₁₋₆-アルキル、- N(C₁₋₆-アルキル)₂、- C(=O)OC₁₋₆-アルキルまたは - C(=O)OHである。好ましくは、「置換されたアリール」または「置換されたヘテロアリール」が - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- CH₃、- C₂H₅、- NH₂、- NO₂、- SH、- CF₃、- OH、- OCH₃、- OC₂H₅または - N(CH₃)₂で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表わす化合物である。特に好ましい置換基は - F、- Cl、- OH、- SH、- NH₂および - C(=O)OHである。

【0072】

本発明による化合物はその個々の立体異性体又はこれらの混合物、遊離化合物および /

10

20

30

40

50

またはその生理学的に許容し得る塩および／または溶媒和化合物の形で存在してもよい。

【0073】

本発明による化合物は置換パターン (Substitutionsmuster) に応じてキラルであってもよいし、アキラルであってもよい。

【0074】

本発明による化合物はシクロヘキサン環についての置換に応じて、1, 4位における置換パターン (1位: $>C(NR_1R)R_3$; 4位: $>CQ((CH_2)_nXR_B)$) をシン/アンチと呼ぶこともできる異性体であってもよい。「シン/アンチ異性体」は立体異性体 (立体配置異性体) のサブグループである。

【0075】

好ましい実施の形態の場合にはシン異性体のジアステレオマー過剰率は少なくとも50% de、より好ましくは少なくとも75% de、一層好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、さらにとりわけ少なくとも99% deである。他の好ましい実施の形態の場合にはアンチ異性体のジアステレオマー過剰率は少なくとも50% de、より好ましくは少なくとも75% de、一層好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、さらにとりわけ少なくとも99% deである。

【0076】

異性体 (ジアステレオマー) を分離するための適当な方法は当業者に公知である。例としてカラムクロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーおよび結晶法を挙げることができる。

【0077】

本発明による化合物がキラルである場合には、この化合物は好ましくはラセミ体としてかまたはエナンチオマーの富化された形で存在する。好ましい実施の形態の場合にはS-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率 (ee) は少なくとも50% ee、より好ましくは少なくとも75% ee、一層好ましくは少なくとも90% ee、最も好ましくは少なくとも95% ee、さらにとりわけ少なくとも99% eeである。他の好ましい実施の形態の場合にはR-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率 (ee) は少なくとも50% ee、より好ましくは少なくとも75% ee、一層好ましくは少なくとも90% ee、最も好ましくは少なくとも95% ee、さらにとりわけ少なくとも99% eeである。

【0078】

エナンチオマーを分離するための適当な方法は当業者に公知である。例としてキラル固定相での分取高速液体クロマトグラフィーおよびジアステレオマー中間体への変換を挙げることができる。ジアステレオマー中間体への変換は、例えばエナンチオマー純粋なキラル酸を用いた酸化として行うことができる。このようにして生成されたジアステレオマーの分離後にこの塩は再びその遊離塩基または他の塩に変換することができる。

【0079】

詳細に明言されない限り、本発明による化合物へのいずれの参照指示にも全ての異性体 (例えば立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー) が任意の混合比で含まれる。

【0080】

詳細に明言されない限り、本発明による化合物へのいずれの参照指示にもその遊離化合物 (即ち塩として存在していない形) および全ての生理学的に許容し得る塩が含まれる。

【0081】

説明するということを目的として本発明による化合物の生理学的に許容し得る塩は、生理学的に - 殊にヒトおよび／または哺乳類への適用の場合に - 認容性である、アニオンとの、または無機ないしは有機の酸とのいずれかの化合物の酸との塩として存在する。

【0082】

特定の酸の生理学的に許容し得る塩の例は次のものの酸である: 塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサン-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-、3-もしくは4

10

20

30

40

50

- アミノ安息香酸、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸、 - リボ酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸および/またはアスパラギン酸。特に好ましくは塩酸塩、クエン酸塩およびヘミクエン酸塩である。

【0083】

カチオンまたは塩基との生理学的に許容し得る塩は、生理学的に - 殊にヒトおよび/または哺乳類への適用の場合に - 認容性である、 - 少なくとも1つの、特に無機の、カチオンとのアニオンとしてのいずれもの化合物の塩である。特に好ましくはアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、しかしまたアンモニウム塩、しかしとりわけ(モノ-)もしくは(ジ-)ナトリウム塩、(モノ-)もしくは(ジ-)カリウム塩、マグネシウム塩またはカルシウム塩である。

10

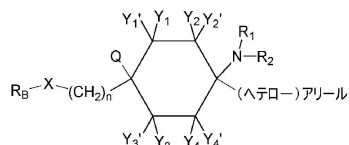
【0084】

次に本発明による化合物の好ましいそれぞれの実施形態を説明する。詳細に明言されない限り、置換基のそれぞれ前述の全ての定義(即ち、例えば $R_0 \sim R_4$ について $Y_1 \sim Y_4$ 、 Q など)が有効であり、そのそれぞれの好ましい実施形態は同じであり、そしてしたがって繰り返さない。

【0085】

一般式(1)の本発明による化合物の好ましい実施形態は、一般式(2)：

【化7】



20

式中、

(ヘテロ-)アリールが、それぞれ非置換かまたはモノ置換又はポリ置換され、その際、置換基が好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NH-R₀、- C(=O)-N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O-、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHC(=O)R₀、- NHC(=O)OR₀、- NH-C(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀ および - NHC(=O)N(R₀)₂；より好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CF₃、- CN および - NO₂ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている、ヘテロアリールまたはアリール、特にフェニル、を表わす、を有する。

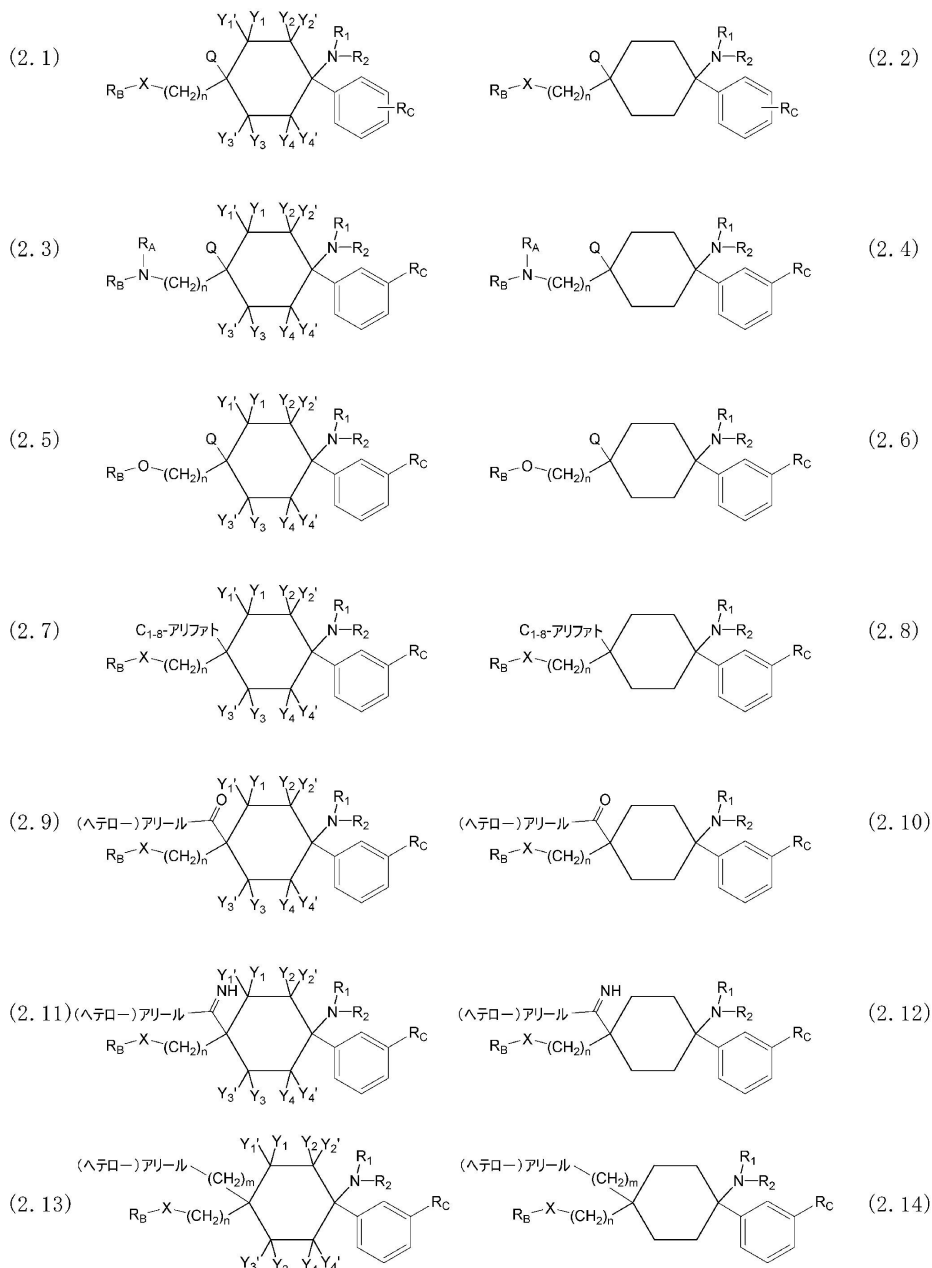
30

【0086】

一般式(2)の本発明による化合物の特に好ましい実施形態は、次の一般式(2.1)、(2.2)、(2.3)、(2.4)、(2.5)、(2.6)、(2.7)、(2.8)、(2.9)、(2.10)、(2.11)、(2.12)、(2.13)または(2.14)を有する：

40

【化 8】



式中、

R_C は - H、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CF₃、- OH または - OCH₃ を表わし；そして、存在する場合に限り、
 (ヘテロ-)アリアルは、それぞれ非置換かまたはモノ置換又はポリ置換され、その際、置換基は好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、- R₀、
 - C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、
 - C(=O)NH-R₀、- C(=O)-N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O、
 - OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、
 - OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、
 - SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、
 - N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHC(=O)R₀、
 - NHC(=O)-OR₀、- NH-C(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀ および
 - NHC(=O)N(R₀)₂；より好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CF₃、
 - CN および - NO₂ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている、
 ヘテロアリアルまたはアリアル、特にフェニル、- ベンジルまたは - 2-インドリル、を
 表わし、そして

10

20

30

40

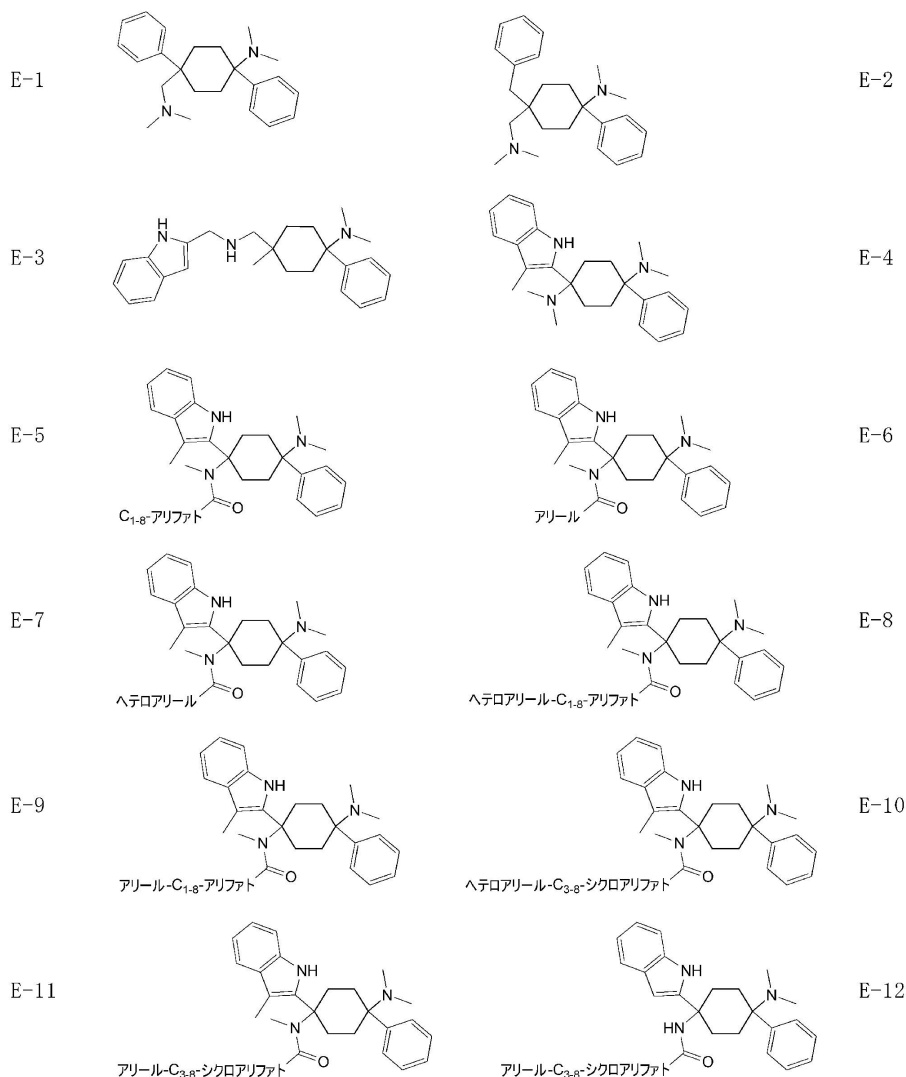
50

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 を表わす。

【 0 0 8 7 】

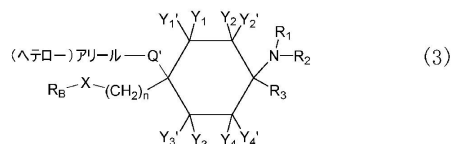
一般式 (2 . 1 4) の化合物の好ましい代表は例えば次の化合物 E - 1 ~ E - 1 2 である：

【化 9】



一般式 (1) の本発明による化合物の好ましい実施形態は、一般式 (3) :

【化 1 0】



式中、

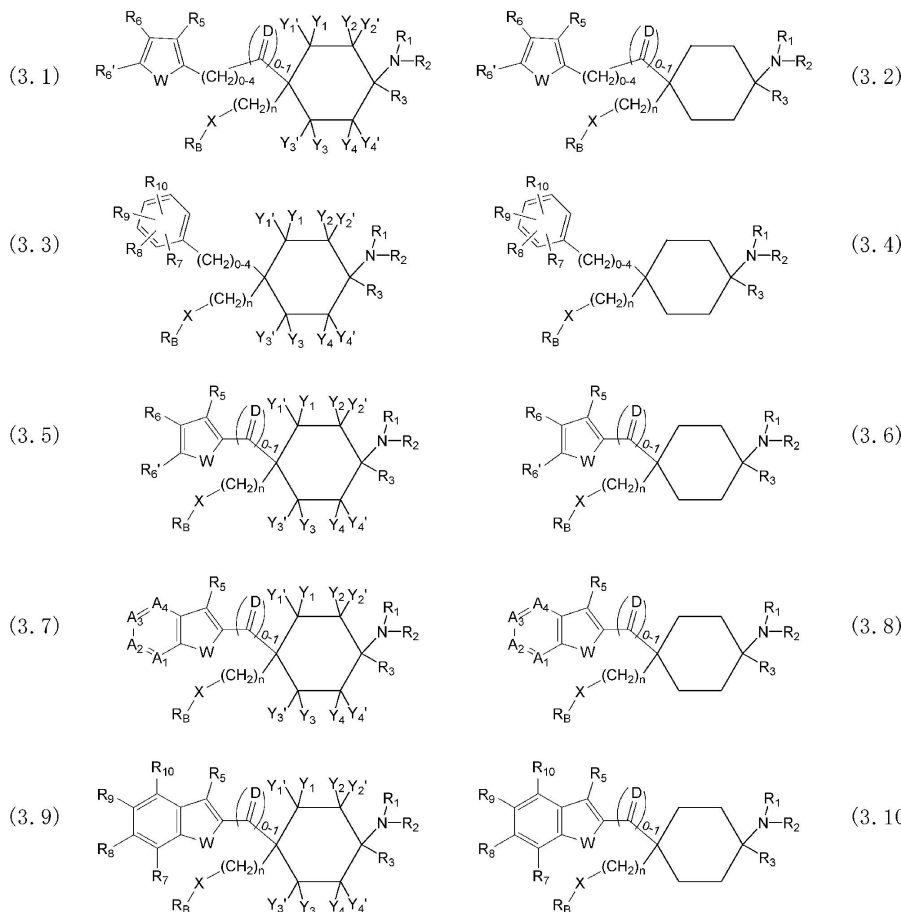
Q' は - (C H ₂) _{0 - 4} - 、 - C (= O) - または - C (= N H) - を表わし；そして (ヘテロ -) アリールが、それぞれ非置換かまたはモノ置換又はポリ置換され、その際、置換基が好ましくは - F、- C l、- B r、- I、- C N、- N O ₂、- C H O、- R ₀、- C (= O) R ₀、- C (= O) H、- C (= O) O H、- C (= O) O R ₀、- C (= O) N H ₂、- C (= O) N H - R ₀、- C (= O) - N (R ₀) ₂、- O H、- O (C H ₂) _{1 - 2} O -、- O R ₀、- O C (= O) H、- O C (= O) R ₀、- O C (= O) O R ₀、- O C (= O) N H R ₀、- O C (= O) N (R ₀) ₂、- S H、- S R ₀、- S O ₃ H、- S (= O) _{1 - 2} - R ₀、- S (= O) _{1 - 2} N H ₂、- N H ₂、- N H R ₀、- N (R ₀) ₂、- N ⁺ (R ₀) ₃、- N ⁺ (R ₀) ₂ O ⁻、- N H C (= O) R ₀、- N H C (= O) - O R ₀、- N H - C (= O) N H ₂、- N H C (= O) N H R ₀

および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$; より好ましくは $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{NO}_2$ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている、ヘテロアリアルまたはアリアル、特にフェニル、を表わす、を有する。

【0088】

一般式(3)の本発明による化合物の特に好ましい実施形態は、次の一般式(3.1)、(3.2)、(3.3)、(3.4)、(3.5)、(3.6)、(3.7)または(3.8)を有する：

【化11】



式中、存在する場合に限り、

Dは $=\text{O}$ または $=\text{NH}$ を表わし；

Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_{11}-$ 、 $-\text{CR}_{12}=\text{CR}_{13}-$ 、 $-\text{CR}_{12}=\text{N}-$ または $-\text{N}=\text{CR}_{13}-$ ；特に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}_{11}-$ ；殊に $-\text{NR}_{11}-$ を表わし；

R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれ互いに無関係に $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}-\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ を表わすか；あるいは R_5 と R_6 、または R_6 と R_6' 、または R_6' と R_{12} は、場合によっては、N、SおよびOから相互に無関係に選択された1個もしくは2個の複素環原子を有する5もしくは6員の、飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族の、非置換もし

10

20

30

40

50

くはモノ置換又はポリ置換の1個の環を共に形成し；

A_1 は - N = または - C R₇ = を表わし、

A_2 は - N = または - C R₈ = を表わし、

A_3 は - N = または - C R₉ = を表わし、

A_4 は - N = または - C R₁₀ = を表わすが；但し、基 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 の最大2個、好ましくは基 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 の0、1または2個、は - N = を表わし；

R₇、R₈、R₉ および R₁₀ はそれぞれ互いに無関係に - H、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- CF₃、- OR₁₄、- SR₁₄、- SO₂R₁₄、- CN、- COOR₁₄、- CONR₁₄、- NR₁₅R₁₆、= O または - R₀；特に - F、- Cl、- Br、- I、- CF₃、- CN または - NO₂ を表わし；

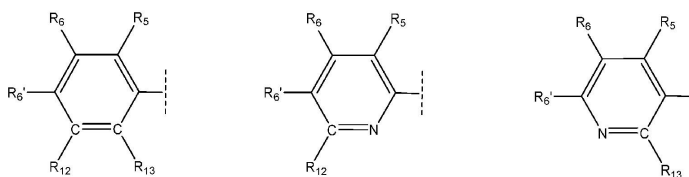
R₁₄ はそれぞれ無関係に - H または - R₀ を表わし；

R₁₅ および R₁₆ は互いに無関係に - H または - R₀ を表わすか；あるいは R₁₅ と R₁₆ は共に - CH₂CH₂OCH₂CH₂-、- CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- または - (CH₂)₃₋₆- を表わす。

【0089】

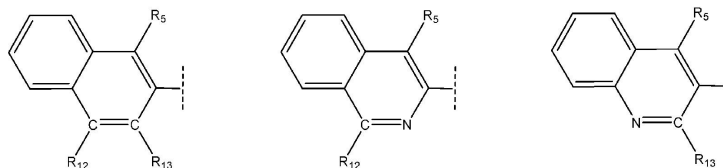
W が例えば - C R₁₂ = C R₁₃ -、- C R₁₂ = N - または - N = C R₁₃ - を表わす場合には、好ましくは次の官能基が生じる：

【化12】



R₆ と R₆' が共に例えば、複素環原子を有していない6員の芳香環を形成する場合には、それぞれ次の官能基が生じる：

【化13】



場合によっては R₅ と R₆、または R₆ と R₆'、または R₆' と R₁₂ によって共に形成された5もしくは6員の、飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族の環は、N、S および O から相互に無関係に選択された1個もしくは2個の複素環原子を有してもよい。さらにこの形成された環は非置換かまたはモノ置換又はポリ置換であってもよく、その際、置換基は好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)-N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O-、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHC(=O)R₀、- NHC(=O)-OR₀、- NH-C(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀ および - NHC(=O)N(R₀)₂；より好ましくは - F、- Cl、- Br、- I、- CF₃、- CN および - NO₂ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている。

【0090】

好ましくは R₅ は - H、- F、- Cl または - R₀；より好ましくは - H、- F、- C₁₋₈-アリファート、- C₁₋₈-アリファート-アリール、- C₁₋₈-アリファート-ヘテロアリールまたは - C₁₋₈-アリファート-O-C₁₋₈-アリファート（例えば - CH

$_2\text{OCH}_3$)を表わす。

【0091】

好ましくは R_6 と R_6' は共に、6員の、飽和、部分的に不飽和もしくは芳香族の環を形成し、この環は場合によってはN、SおよびOから相互に無関係に選択された1個もしくは2個の複素環原子を有してもよい。この形成された環は非置換かまたはモノ置換又はポリ置換であってもよく、その際、置換基は好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)-OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ ；より好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている。

10

【0092】

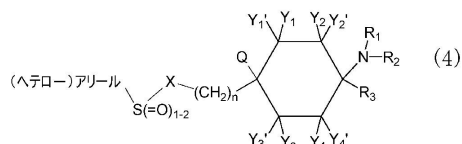
R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は好ましくは $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-R_0$ および $-OR_0$ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている。特に好ましくは R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は $-$ 存在する場合に限り $-$ それぞれ $-H$ である。

20

【0093】

一般式(1)の本発明による化合物の好ましい実施形態は、一般式(4)：

【化14】



式中、

(ヘテロ-)アリアルが、それぞれ非置換かまたはモノ置換又はポリ置換され、その際、置換基が好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH-R_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)-OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ ；より好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から成る群からそれぞれ互いに無関係に選択されている、ヘテロアリアルまたはアリアル、特にフェニル、を表わす、を有する。

30

40

【0094】

本発明による化合物は置換基によって、例えば R_1 、 R_2 および R_3 によって定義されており(第1世代の置換基)、この置換基自体も場合によっては置換されている(第2世代の置換基)。定義に応じてこの置換基の置換基自体も新たに置換されていてもよい(第3世代の置換基)。例えば $Y_1 = -R_0$ 、式中、 $R_0 = -C_{1-8}$ -アリファト(第1世代の置換基)の場合には、 $-C_{1-8}$ -アリファト自体も例えば $-OR_0$ 、式中、 $R_0 =$ -アリアル(第2世代の置換基)で置換されていてもよい。これにより官能基 $-C_{1-8}$ -アリファト-オアリアルが得られる。そして-アリアル自体も、例えば $-Cl$ で、新たに置換されていてもよい(第3世代の置換基)。そしてこれにより全体として官能基 $-C$

50

$1 - 8$ - アリファト - Oアリアル - C1 が得られる。

【0095】

しかしながら、好ましい実施形態の場合には第3世代の置換基は新たに置換されていることはありえない、即ち、その場合には第4世代の置換基はない。

【0096】

他の好ましい実施形態の場合には第2世代の置換基は新たに置換されていることはありえない、即ち、その場合には第3世代の置換基がすでにない。換言すれば、この実施の形態の場合には R_0 から Y_4 ' までについての官能基はそれぞれ場合によっては置換されていてもよいが、しかしながら、さらにそれら置換基自体が新たに置換されていることはありえない。

10

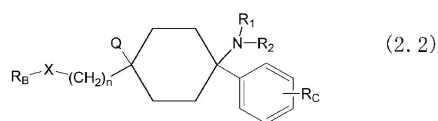
【0097】

他の好ましい実施形態の場合には第1世代の置換基がすでに新たに置換されていることはありえない、即ち、その場合には第2世代の置換基も第3世代の置換基も存在しない。換言すれば、この実施の形態の場合には R_0 から Y_4 ' までについての官能基はそれぞれ置換されていることはありえない。

【0098】

一般式(1)の化合物の本発明によれば特に好ましい実施形態は一般式(2.2)、

【化15】



20

式中、

Qは - C_{1 - 8} - アリファト (特に - C_{1 - 8} - アルキル)、- アリアル (特に - フェニル)、- C_{1 - 8} - アリファト - アリアル (特に - C_{1 - 8} - アルキル - フェニル)、- ヘテロアリアル (特に - インドリル)、- C(=O) - ヘテロアリアル (特に - C(=O) - インドリル) または - C(=NH) - ヘテロアリアル (特に - C(=NH) - インドリル) を表わし；

R₁ は - CH₃ を表わし；

R₂ は - H または - CH₃ を表わすか；あるいは

30

R₁ と R₂ は共に1個の環を形成し、そして - (CH₂)_{3 - 4} - を表わし；

Xは - O - または - NR_A - を表わし；

R_A は - H または - C_{1 - 8} - アリファト (特に - C_{1 - 8} - アルキル) を表わし；

R_B は - H、- C_{1 - 8} - アリファト (特に - C_{1 - 8} - アルキル)、- C_{1 - 8} - アリファト - アリアル (特に - C_{1 - 8} - アルキル - フェニル)、- C_{1 - 8} - アリファト - ヘテロアリアル (特に - C_{1 - 8} - アルキル - インドリル)、- C(=O) - C_{1 - 8} - アリファト (特に - C(=O) - C_{1 - 8} - アルキル)、- C(=O) - C_{1 - 8} - アリファト - アリアル (特に - C(=O) - ベンジル)、- C(=O) - C_{1 - 8} - アリファト - ヘテロアリアル (特に - C(=O) - C_{1 - 8} - アルキル - インドリル)、- C(=O) - C_{3 - 8} - シクロアリファト - アリアル (特に - C(=O) - シクロプロピル - アリアル)、- C(=O) - C_{3 - 8} - シクロアリファト - ヘテロアリアル (特に - C(=O) - シクロプロピル - ヘテロアリアル)、- C(=O)NH - C_{1 - 8} - アリファト (特に - C(=O)NH - C_{1 - 8} - アルキル)、- S(=O)_{1 - 2} - C_{1 - 8} - アリファト (特に - S(=O)₂ - C_{1 - 8} - アルキル)、- S(=O)_{1 - 2} - アリアル (特に - S(=O)₂ - フェニル)、- S(=O)_{1 - 2} - ヘテロアリアル、- S(=O)_{1 - 2} - C_{1 - 8} - アリファト - アリアル、- S(=O)_{1 - 2} - C_{1 - 8} - アリファト - ヘテロアリアル、- S(=O)_{1 - 2} - C_{3 - 8} - シクロアリファト - アリアル (特に - S(=O)₂ - シクロプロピル - アリアル) または - S(=O)_{1 - 2} - C_{3 - 8} - シクロアリファト - ヘテロアリアル (特に - S(=O)₂ - シクロプロピル - ヘテロアリアル) を表わすか；あるいは R_A と R_B は共に1個の環を形成し、そして - (CH₂)_{3 - 4}

40

50

- を表わすが；但し、X が - O - を表わし、そして同時に n が 0 を表わす場合には R_B は - H を表わさず；

R_C は - H、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CF₃、- OH または - OCH₃ を表わし；そして

n は 0、1、2、3 または 4 を表わし；

その際、アリファト、アリアルおよびヘテロアリアルはそれぞれ非置換もしくはモノ置換又はポリ置換されている、

で示される化合物である。

【0099】

殊に好ましくは、次の群からの化合物である：

1 - (イミノ(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - N1, N1, N4, N4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンビス(2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート)；

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)シクロヘキシル)(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メタノン；

1 - (イミノ(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - N1, N1, N4, N4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンビス(2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート)；

1, 4 - ビス(ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシル)(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メタノン；

4 - (イミノ(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - N, N - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)シクロヘキサンアミン；

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)シクロヘキシル)(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メタノン；

N1, N1, N4 - トリメチル - 1, 4 - ジフェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン；

N1, N1, N4, N4 - テトラメチル - 1, 4 - ジフェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン；

1 - ベンジル - N1, N1, N4, N4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン；

4 - メトキシ - 4 - (3 - (メトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - N, N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート；

4 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - (メトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - N, N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン；

4 - エトキシ - 4 - (3 - (メトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) - N, N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート；

N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル)メチル)アセトアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート；

4 - クロロ - N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル)メチル)ベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート；

N - ((1 - ブチル - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシル)メチル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート；

N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルブチル)シクロヘキシル)メタノール；

N(4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N, N - ジメチル - 1, 4 - ジフェニルシクロヘキサンアミン；

4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N , N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン ;

4 - (((1 H - インドール - 2 - イル)メチルアミノ)メチル) - N , N , 4 - トリメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン ;

N 1 , N 1 , N 4 , N 4 - テトラメチル - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ;

N - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニルシクロヘキシル) - N - メチルシナムアミド ;

N - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニルシクロヘキシル) - N - メチルアセトアミド ;

[4 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノメチル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

(E) - N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - アセトアミド (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - メタンスルホン酸アミド (極性ジアステレオマー)

(E) - N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - アセトアミド (極性ジアステレオマー)

3 - ベンジル - 1 - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 1 - メチル - 尿素 (非極性ジアステレオマー)

3 - ベンジル - 1 - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 1 - メチル - 尿素 (極性ジアステレオマー)

1 - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 3 - エチル - 1 - メチル - 尿素 (非極性ジアステレオマー)

1 - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 3 - エチル - 1 - メチル - 尿素 (極性ジアステレオマー)

(4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - メチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン (極性ジアステレオマー)

(1 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - メチル - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (ジメチルアミノメチル) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

ジメチル - (4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - アミン (非極性ジアステレオマー)

ジメチル - (4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - フェニル - 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

10

20

30

40

50

(E) - N - [[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - シクロヘキシル] - メチル] - 3 - フェニル - アクリルアミド (極性ジアステレオマー)

(E) - N - [[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - シクロヘキシル] - メチル] - 3 - フェニル - アクリルアミド (非極性ジアステレオマー)

(E) - N - [[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - シクロヘキシル] - メチル] - 2 - フェニル - エテンスルホン酸アミド (非極性ジアステレオマー)

(E) - N - [[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - シクロヘキシル] - メチル] - 2 - フェニル - エテンスルホン酸アミド (極性ジアステレオマー)

(1 - ブチル - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

(1 - ブチル - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (ブチル - メチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (ブチル - メチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

N - [4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - N - メチル - 2 , 2 - ジフェニル - アセトアミド (極性ジアステレオマー)

ジメチル - [4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - アミンジヒドロクロリド (極性ジアステレオマー)

ジメチル - [4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - アミン

[4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - メタンスルホン酸アミド (非極性ジアステレオマー)

(4 - ブチル - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

(4 - ブチル - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(E) - N - [4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (非極性ジアステレオマー)

(E) - N - [4 - (シクロペンチル - メチル) - 4 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (極性ジアステレオマー)

10

20

30

40

50

-)
- 2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - 酢酸 (極性ジアステレオマー)
- 2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - 酢酸 (非極性ジアステレオマー)
- [1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- [1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- ジメチル - [4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - アミン (非極性ジアステレオマー) 10
- ジメチル - [4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- [4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー) 20
- [4 - [(1 H - インドール - 3 - イル - メチルアミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- [4 - [(1 H - インドール - 3 - イル - メチルアミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - [(1 H - インドール - 3 - イル - メチル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- [4 - [(1 H - インドール - 3 - イル - メチル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- [3 - [[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - メチル - メチル - アミノ] - メチル] - 1 H - インドール - 1 - イル] - メタノール (極性ジアステレオマー) 30
- (E) - N - [4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (極性ジアステレオマー)
- [4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- ベンジル - [4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - アミン ; 2 - ヒドロキシ - プロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボン酸 40
- ジメチル - [4 - [メチル - (ピリジン - 3 - イル - メチル) - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - アミン (極性ジアステレオマー)
- [4 - [[4 , 6 - ビス (メチルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)
- [4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー) 50

N - [4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - N - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド (非極性ジアステレオマー)

ジメチル - [4 - [メチル - (ピリジン - 3 - イル - メチル) - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 , 6 - ビス (メチルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

10

N - [4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - N , 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (極性ジアステレオマー)

N - [4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - N , 1 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸アミド (非極性ジアステレオマー)

[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) シクロヘキサミン (非極性ジアステレオマー)

20

4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) シクロヘキサミン (極性ジアステレオマー)

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンズアミド (極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 , 6 - ビス (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

30

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - メチル] - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - メチル] - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 , 6 - ビス (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 4 - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド (非極性ジアステレオマー)

40

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 4 - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - [(4 - メトキシフェニル) - メチル] - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - [(4 - メトキシフェニル) - メチル] - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

50

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

ジメチル - [4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - アミン (非極性ジアステレオマー)

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - [[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - メチル] - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - [[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - メチル] - アミン (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 3 - フルオロ - N - メチル - ベンズアミド (非極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - 3 - フルオロ - N - メチル - ベンズアミド (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - エタノール (極性ジアステレオマー)

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド (極性ジアステレオマー)

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - N - メチル - アセトアミド (極性ジアステレオマー)

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - N , N - ジメチル - アセトアミド (非極性ジアステレオマー)

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - N - メチル - アセトアミド (非極性ジアステレオマー)

[4 - ジメチルアミノ - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

2 - [[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミノ] - エタノール (非極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 , 6 - ビス (ジメチルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

ジメチル - [4 - [メチル - (4 - メチルアミノ - 6 - ピペリジン - 1 - イル - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - アミン (極性ジアステレオマー)

4 - [[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミノ] - ブタン - 1 - オール (極性ジアステレオマー)

10

20

30

40

50

3 - [[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - メチル - カルバモイル] - プロピオン酸 (極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - フェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

10

[4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - メチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - メチルアミノ - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

20

ジメチル - [4 - メチルアミノ - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1 - チオフエン - 2 - イル - シクロヘキシル] - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [(4 - アニリノ - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (イソプロピル - メチル - アミノ) - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

30

[4 - [(4 - アニリノ - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (ベンジルアミノ) - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [(4 - ブチルアミノ - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

40

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(1 , 4 - ジフェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(1 , 4 - ジフェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

50

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル] - メチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

(1 , 4 - ジフェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(1 , 4 - ジフェニル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (ベンジルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

ジメチル - [4 - [メチル - (4 - ピペリジン - 1 - イル - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [(4 - ブチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [(4 - アニリノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (イソプロピル - メチル - アミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - [[4 - (t - ブチルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロヘキシル - メチルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - (シクロペンチルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - アニリノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

[1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

[4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

[4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - シクロヘキサカルボン酸アミド (極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸アミド (極性ジアステレオマー)

シクロヘキシル - メチル - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミン (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - メチル) - アミン (極性ジアステレオマー)

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N , 1 - ジメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド (極性ジアステレオマー)

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - [(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル] - アミン (極性ジアステレオマー)

およびこれらの生理学的に許容し得る塩および / または溶媒和化合物。

10

20

30

40

50

【0100】

本発明による化合物は、例えば種々の疾患に関連して重要なORL1受容体に作用するので、医薬中の薬剤学的作用物質として適当である。

【0101】

したがって本発明のもう一つの対象は、少なくとも1種の本発明による化合物及び場合によっては適当な添加剤および/または助剤および/または場合によっては他の作用物質を含有する医薬に関する。

【0102】

本発明による化合物はORL1受容体に対して、特許文献3による化合物と比較可能な親和性を示す。しかしながら、この化合物と比較して本発明による化合物は副作用、例えば不快気分、鎮静および利尿、の原因となる - オピオイド受容体に対するより高い選択性を示す。さらに本発明による化合物はORL1/ μ 親和性の好ましい比において μ -オピオイド受容体への調和のとれた、強すぎない親和性を示す。このことは利点である、というのも μ -オピオイド受容体は副作用、殊に呼吸抑制、便秘および嗜癖性、と関連があるとみなされるからである。したがって本発明による化合物は特に医薬開発に適当である。

10

【0103】

本発明による医薬は少なくとも1種の本発明による化合物のほかに場合によっては適当な添加剤および/または助剤、例えばまた担持材料、賦形剤、溶剤、希釈剤、着色料および/または結合剤を含有し、そして注射剤溶液、滴下剤(Tropfen)または植物液剤(Saefte)の形の液体の剤形として、顆粒剤、錠剤、ペレット剤、貼付剤、カプセル剤、硬膏剤/液体絆創膏(Spruehpflaster)またはエーロゾルの形の半固体の剤形として投与することができる。助剤その他の選択ならびにその使用量は、この医薬を適用しようとするのが経口的なのか、非経口的なのか、静脈内的なのか、腹腔内的なのか、皮内的なのか、筋肉内的なのか、鼻腔内的なのか、口腔的なのか、直腸的なのか、例えば皮膚、粘膜もしくは眼への、局所的なのかに依存する。経口的適用には錠剤、糖衣錠、カプセル剤、顆粒剤、滴下剤、植物液剤及びシロップ剤の形、非経口的、局所的及び吸入的適用には溶液、懸濁液、容易に還元可能な乾燥製剤並びにスプレー剤の形の製剤が適当である。場合によっては皮膚浸透を促進する薬剤が添加された、デポー剤中、溶解させた形または硬膏剤中の、本発明による化合物は適当な経皮的な適用製剤である。経口もしくは経皮的に適用可能な剤形は、本発明による化合物を遅延させて放出してもよい。本発明による化合物は非経口的な長期デポー形態、例えば植込み錠または埋め込まれたポンプの形で適用することができる。原則的には、本発明による医薬に当業者に公知の他のさらなる作用物質が添加されてもよい。

20

30

【0104】

患者に投与すべき作用物質量は患者の体重、適用方法、適応症および疾患の重度に依存して変動する。通常、少なくとも1種の本発明による化合物0.00005~50mg/kg、特に0.001~0.5mg/kgが適用される。

【0105】

本発明による医薬の全ての上記の形にとって特に好ましくは、医薬が少なくとも1種の本発明による化合物のほかにさらにもう1種の作用物質、とりわけオピオイド、特に強オピオイド、殊にモルヒネ、または麻酔剤、特にヘキシバルピタールまたはハロタン、を含有する場合である。

40

【0106】

医薬の好ましい形態の場合には、含有されている本発明による化合物は純粋なジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーとして存在する。

【0107】

ORL1受容体はとりわけ痛みの発生において同定された。したがって本発明による化合物は痛み、特に急性痛、神経因性疼痛もしくは慢性痛、の治療のための医薬の製造に使用することができる。

50

【 0 1 0 8 】

したがって本発明のさらなる対象は、痛み、特に急性痛、内臓痛、神経因性疼痛もしくは慢性痛、の治療のための医薬の製造への本発明による化合物の使用に関する。

【 0 1 0 9 】

本発明のもう一つの対象は、不安状態、ストレスおよびストレスに伴う症候群、鬱病、てんかん、アルツハイマー病、老年性認知症、全般性認知的機能障害、学習障害および記憶障害（向知性薬として）、禁断症状、アルコール - および / またはドラッグ - および / または薬物 - 乱用および / または - 依存症、性機能障害、心血管疾患、低血圧、高血圧、耳鳴り（*Tinnitus*）、そう痒症、偏頭痛、聴覚異常、腸運動の欠如（*mangelnder Darmmotilität*）、食物摂取障害、食欲不振症、肥満症、運動器官障害（*lokomotorischen Störungen*）、下痢、悪液質、尿失禁の治療のための、ないしは筋弛緩薬（*Muskelrelaxanz*）、抗けいれん剤または麻酔剤としての、ないしはオピオイド鎮痛薬もしくは麻酔剤を用いた治療における併用投与のための、利尿または抗ナトリウム排泄増加（*Antinatriuresis*）、不安緩解のための、運動活性の調節のための、神経伝達物質の放出（*Neurotransmitter-Ausschüttung*）の調整およびこれに伴う神経組織変性疾患の治療のための、禁断症状の治療のための、および / またはオピオイド依存性の可能性（*Suchtpotential*s）の軽減のための医薬の製造への本発明による化合物の使用に関する。

【 0 1 1 0 】

その際には、使用される化合物が純粋なジアステレオマーおよび / またはエナンチオマーとしてか、ラセミ体としてかあるいはジアステレオマーおよび / またはエナンチオマーの非等モルもしくは等モルの混合物として存在する場合が上記の使用の一つにおいて有利となりうる。

【 0 1 1 1 】

本発明のさらなる対象は、とりわけ上記の適応症の一つにおける痛み、とりわけ慢性痛、の治療を必要とするヒト以外の哺乳類またはヒトを本発明による化合物または本発明による医薬の治療有効量の投与によって治療する方法に関する。

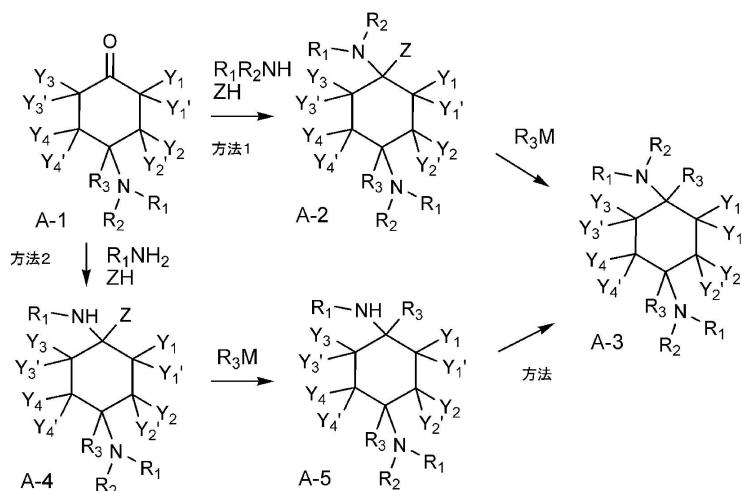
【 0 1 1 2 】

本発明のさらなる対象は、例えば次の説明および実施例に記載される本発明による化合物の製造方法に関する。

【 0 1 1 3 】

a) シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンの合成

【 化 1 6 】



方法 1 :

式 A - 2 の構造は、ケトン A - 1 をアミンおよび酸性の反応出発物質 Z - H と反応させることによって得ることができる。適当な反応出発物質 Z - H は例えばシアン化水素、1,

2, 3 - トリアゾール、ベンゾトリアゾールまたはピラゾールである。

【0114】

構造 A - 2 の化合物を得るための特に好ましい方法は酸の存在下に、好ましくはアルコール中で、ケトン金属シアン化物およびそれに相応のアミンと、温度 - 40 ~ 60 で、好ましくは室温でメタノール中のアルカリ金属シアン化物と、反応させることである。

【0115】

構造 A - 2 の化合物を得るための別の好ましい方法は、脱水条件下での存在下に、好ましくは水分離器の使用下に高められた温度で不活性溶剤中で、あるいは分子篩もしくはその他の乾燥手段の使用下にケトン 1, 2, 3 - トリアゾールおよびそれに相応のアミンと反応させることである。トリアゾール基の代わりにベンゾトリアゾール基もしくはピラゾール基を有する A - 2 類似の構造は同様に導入されることができる。

10

【0116】

一般的にシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン A - 3 は、式 A - 2 の構造内の適当な離脱基 Z の置換によっても得ることができる。適当な離脱基は好ましくはシアノ基；1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基である。別の適当な離脱基は 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 イル - 基およびピラゾール - 1 - イル基である（非特許文献 4）。

【0117】

構造 A - 3 を結合する特に好ましい方法は、アミノニトリル A - 2 を相応の有機金属化合物、特にグリニャール化合物、と、好ましくはエーテル中で、好ましくは RT で、反応させることである。この有機金属化合物は購入することもできるし、公知の方法で製造することもできる。

20

【0118】

構造 A - 3 を結合する別の特に好ましい方法は、アミノトリアゾール A - 2 を相応の有機金属化合物、特にグリニャール化合物、と、好ましくはエーテル中で、好ましくは RT で、反応させることである。

【0119】

この有機金属化合物は購入することもできるし、文献にて公知の方法で製造することもできる。

【0120】

30

方法 2 :

式 A - 4 の構造は、ケトン A - 1 を第一級アミンおよび酸性の反応出発物質 Z - H と反応させることによって得ることができる。適当な反応出発物質 Z - H は例えばシアン化水素、1, 2, 3 - トリアゾール、ベンゾトリアゾールまたはピラゾールである。

【0121】

構造 A - 4 を結合する特に好ましい方法は酸の存在下に、好ましくはアルコール中で、ケトン金属シアン化物およびそれに相応のアミンと、温度 - 40 ~ 60 で、好ましくは室温でメタノール中のアルカリ金属シアン化物と、反応させることである。

【0122】

構造 A - 4 の化合物を得るための別の好ましい方法は、脱水条件下での存在下に、好ましくは水分離器の使用下に高められた温度で不活性溶剤中で、あるいは分子篩もしくはその他の乾燥手段の使用下にケトン 1, 2, 3 - トリアゾールおよびそれに相応のアミンと反応させることである。トリアゾール基の代わりにベンゾトリアゾール基もしくはピラゾール基を有する A - 4 類似の構造は同様に導入されることができる。

40

【0123】

一般的にシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン A - 5 は、式 A - 4 の構造内の適当な出発基 Z の置換によっても得ることができる。適当な離脱基は好ましくはシアノ基；1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基である。別の適当な離脱基は 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 イル - 基およびピラゾール - 1 - イル基である（非特許文献 4）。

50

【 0 1 2 4 】

構造 A - 5 を結合する特に好ましい方法は、アミノニトリル A - 4 を相応の有機金属化合物、特にグリニャール化合物、と、好ましくはエーテル中で、好ましくは R T で、反応させることである。この有機金属化合物は購入することもできるし、公知の方法で製造することもできる。

【 0 1 2 5 】

構造 A - 5 を結合する別の特に好ましい方法は、アミノトリアゾール A - 4 を相応の有機金属化合物、特にグリニャール化合物、と、好ましくはエーテル中で、好ましくは R T で、反応させることである。

【 0 1 2 6 】

この有機金属化合物は購入することもできるし、文献にて公知の方法で製造することもできる。

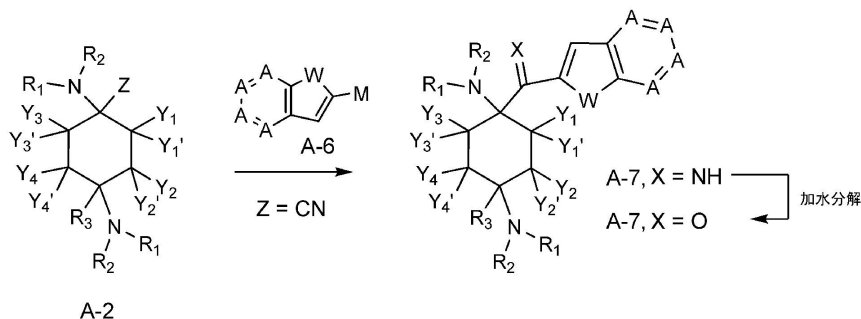
【 0 1 2 7 】

A - 3 型のシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンは当業者に公知の方法によって A - 5 から合成されることができる。その場合、(アルキル -)置換基の導入はアルデヒド成分を介した還元的アミノ化の条件下に行うことができる。当業者に公知のこのような方法は還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、を添加しながらのアルデヒドとの反応でもよい。

【 0 1 2 8 】

b) (1 , 4 - ジアミノシクロヘキシル) (ヘテロアリール) メタノンの合成

【 化 1 7 】

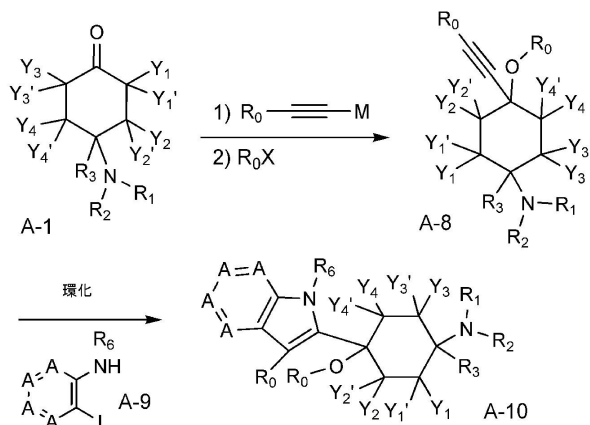


A - 7 型、X = O、の置換 (1 , 4 - ジアミノシクロヘキシル) (ヘテロアリール) メタノンは、当業者に公知の方法によって上記の出発化合物 A - 2、Z = C N から合成することができる。A - 2、Z = C N の三重結合との A - 6 型のメタル化反応させた複素環式化合物の反応によって中間体 A - 7、X = N H が得られる。次に酸性条件下での加水分解によってイミン開裂 (I m i n s p a l t u n g) 下に A - 7、X = O が得られる。

【 0 1 2 9 】

c) 4 - アルキルオキシシクロヘキサン - 1 - アミンの合成

【 化 1 8 】



10

20

30

40

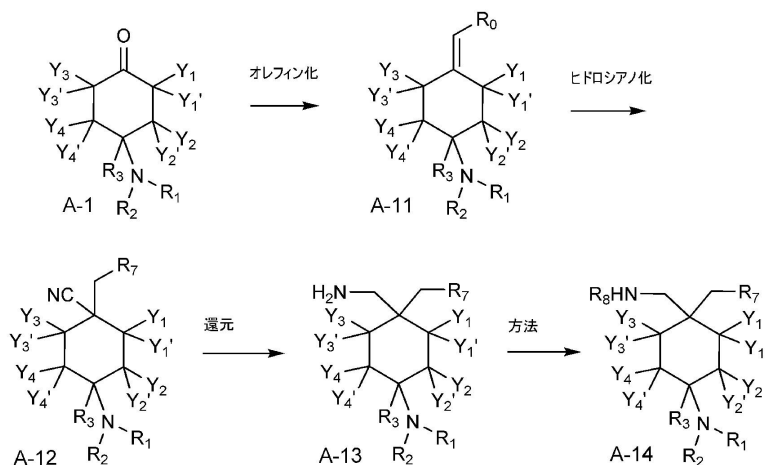
50

A - 10 型の 4 - アルキルオキシシクロヘキサン - 1 - アミンは当業者に公知の方法によって出発化合物 A - 1 から合成されることができる。メタル化反応させたアルキンを A - 1 と反応させることによって得られたアルコラートは、例えば R_0X 型（式中、 $X =$ 例えば Br 、 I 、 $OTos$ 、 OTf など）の相応の求電子剤と反応して A - 8 になる。A - 10 型の本発明による置換 4 - アルキルオキシシクロヘキサン - 1 - アミンへのカルビノール A - 9 の変換は、有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメトキシエタンまたはジエチレングリコール - ジメチルエーテル、中で無機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムまたはリン酸カリウム、の存在下に $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(MeCN)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $[1, 3 - \text{ビス} - (2, 6 - \text{ジイソプロピルフェニル}) \text{イミダゾール} - 2 - \text{イリデン}] - (3 - \text{クロロピリジル}) \text{パラジウム} (II) - \text{クロリド}$ ($PEPPSI$ (登録商標)) の存在下に、場合によっては付加的な配位子、例えばトリフェニル - 、トリ - *o* - トリル - 、トリシクロヘキシルまたはトリ - *t* - ブチルホスフィンの存在下に、場合によっては相間移動触媒、例えばテトラ - *n* - ブチルアンモニウムクロリド、テトラ - *n* - ブチルアンモニウムヒドロキシドまたはテトラ - *n* - ブチルアンモニウムヨードの存在下に、そして温度 $60 \sim 180$ で、マイクロ波にも促進されて、行うことができる。

【0130】

d) 4 - アミノメチル - シクロヘキシル - 1 - アミンの合成

【化19】



A - 14 型の置換 4 - アミノメチル - シクロヘキシル - 1 - アミンは当業者に公知の方法によって公知の出発化合物 A - 1 から合成されることができる。A - 1 のようなケトンからリニドを用いたウィッティヒ - オレフィン化によって中間体アルケン A - 11 が得られる。次に式 A - 12 の化合物を相応の前駆体 A - 11 からコバルト (II) - サレン錯体の存在下にヒドロシアノ化によって得ることができる（非特許文献 5）。A - 12 のニトリル基を還元剤、例えば水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムもしくは - リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリ (sec - ブチル) ホウ素リチウム ($L - Selectride$ (登録商標)) または水素化アルミニウムリチウム、と、場合によってはルイス酸、例えば $ZnCl_2$ 、 $Ni(OAc)_2$ または $CoCl_2$ 、の存在下に反応させるとアミン A - 13 が得られる。

【0131】

方法 1 :

A - 13 型のアミンを当業者に公知の方法でアシル化、スルホニル化もしくはカルバモイル化して A - 14 の化合物にすることができる。当業者に公知のこのような方法は塩基、例えばトリエチルアミン、を添加しながらの無水物または酸塩化物との反応でもよい。

【0132】

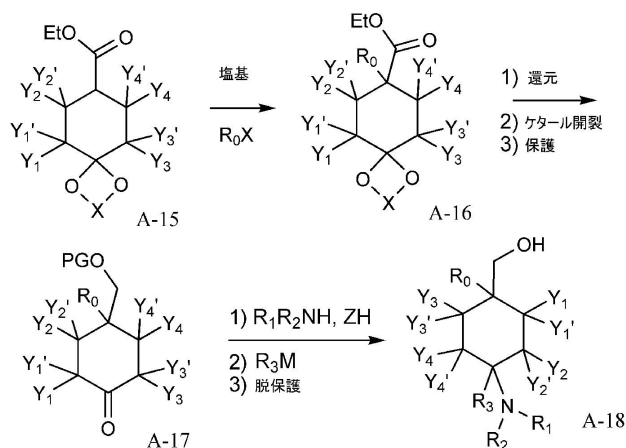
方法：2

A - 13 型のアミンを当業者に公知の方法で還元アミノ化して A - 14 型の化合物にすることができる。当業者に公知のこのような方法は還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、を添加しながらのアルデヒドとの反応でもよい。

【0133】

d) (4 - アミノシクロヘキシル) メタノールの合成

【化20】



10

A - 18 型の置換 (4 - アミノシクロヘキシル) メタノールは当業者に公知の方法によって公知の出発化合物 A - 15 から合成されることができる。文献にはエステル A - 15 を塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド (LDA)、で脱プロトン化させそして、例えば R₀ - X 型 (式中、X = 例えば Br、I、OTos、OTf など) の相応の求電子剤と反応させて A - 16 とすることが記載されている (非特許文献 6 ; 非特許文献 7 ; 非特許文献 8)。A - 16 を還元剤、例えば水素化物、例えば水素化ホウ素ナトリウムもしくは - リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリ (sec - ブチル) ホウ素リチウム (L - Selectride (登録商標)) または水素化アルミニウムリチウム、と、場合によってはルイス酸、例えば ZnCl₂、Ni(OAc)₂ または CoCl₂、の存在下に反応させることができ、さらにケタール開裂を当業者に公知の方法に従って酸を用いた脱保護によって行うことができる。その場合には X はアルキル、アルキル / アルキリデン / アリールもしくはアルキル (飽和 / 不飽和) で置換されたアルキリデンの群から選択されている。例えばアルキルビニルエーテルとの反応による、当業者に公知の方法に従ったヒドロキシル基の保護によって相応の - アルキルオキシエチルエーテル A - 17 が得られる。

20

【0134】

式 A - 18 の構造は、ケトン A - 17 をアミンおよび酸性の反応出発物質 Z - H と反応させることによって得ることができる。適当な反応出発物質 Z - H は例えばシアン化水素、1, 2, 3 - トリアゾール、ベンゾトリアゾールまたはピラゾールである。

【0135】

このようなアミノニトリルを得るための特に好ましい方法は酸の存在下に、好ましくはアルコール中で、ケトン A - 17 を金属シアン化物およびそれに相応のアミンと、温度 - 40 ~ 60 °C で、好ましくは室温でメタノール中のアルカリ金属シアン化物と、反応させることである。

40

【0136】

このようなアミノニトリルを得るための別の好ましい方法は、脱水条件下での存在下に、好ましくは水分離器の使用下に高められた温度で不活性溶剤中で、あるいは分子篩もしくはその他の乾燥手段の使用下にケトン A - 17 を 1, 2, 3 - トリアゾールおよびそれに相応のアミンと反応させることである。トリアゾール基の代わりにベンゾトリアゾール基もしくはピラゾール基を有する類似の構造は同様に導入されることができる。

50

【 0 1 3 7 】

基 R_3 の導入は、例えば A - 2 から A - 3 への変換のためにすでに説明したように適当な離脱基 Z の置換によって行うことができる。

【 0 1 3 8 】

式 A - 1 8 の化合物は相応のアセタール、あるいはその塩から当業者に公知の方法に従って酸を用いた脱保護によって遊離することができる。その場合には PG はヒドロキシル基のための当業者に公知のアセタール様 (a c e t a l i s c h e n) の保護基、例えば - アルキルオキシエチルエーテル保護基、の群から選択されている。

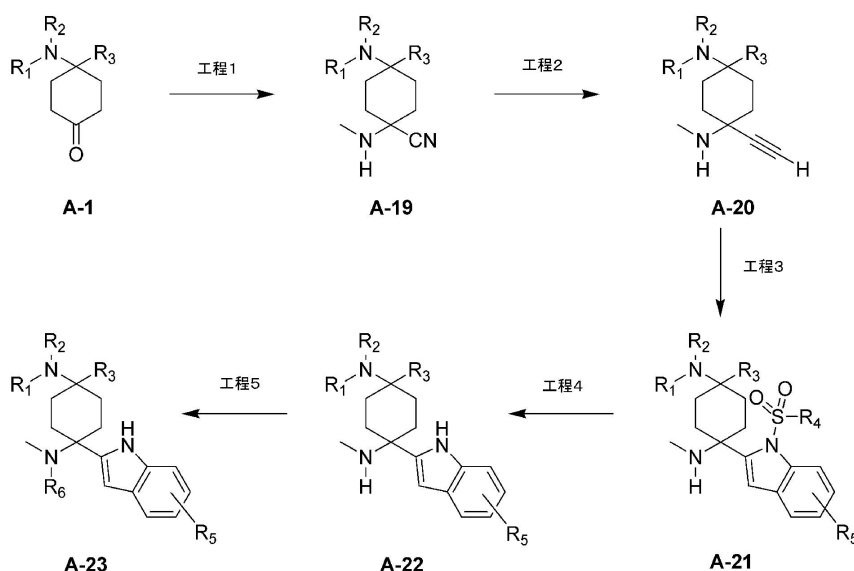
【 0 1 3 9 】

e) 4 - インドリルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンの合成

10

方法 1 :

【 化 2 1 】



20

工程 1 :

ケト基は文献にて公知の方法で、とりわけ A - 1 の合成にとって重要な文献の箇所の適用下に、モノメチルアミノニトリルに変換することができる。

30

【 0 1 4 0 】

工程 2 :

アミノニトリル A - 1 9 は相応の有機金属化合物、特に有機リチウムおよびグリニャール化合物、と好ましくはエーテル中で好ましくは RT でアルキン誘導体 A - 2 0 に変換することができる。この有機金属化合物は購入することもできるし、公知の方法で製造することもできる。

【 0 1 4 1 】

工程 3 :

アルキン誘導体 A - 2 0 は非特許文献 9 に従って、保護されたインドール誘導体 A - 2 1 に変換することができる。

40

【 0 1 4 2 】

工程 4 :

インドール誘導体 A - 2 1 は文献にて公知の方法 (非特許文献 1 0 参照) に従ってインドール誘導体 A - 2 2 に変換することができる。

【 0 1 4 3 】

工程 5 :

インドール誘導体 A - 2 2 はと当業者に公知の方法によってアミド A - 2 3 に変換することができる。当業者に公知のこのような方法は例えば、カップリング試薬、例えばカルボニルジイミダゾール、を添加しながらのカルボン酸との A - 2 2 の反応でもよい。

【 0 1 4 4 】

50

インドール誘導体 A - 22 はと当業者に公知の方法によってスルホンアミド A - 23 に変換することができる。当業者に公知のこのような方法は例えば、塩基、例えばトリエチルアミン、を添加しながらの塩化スルホニルとの A - 22 の反応でもよい。

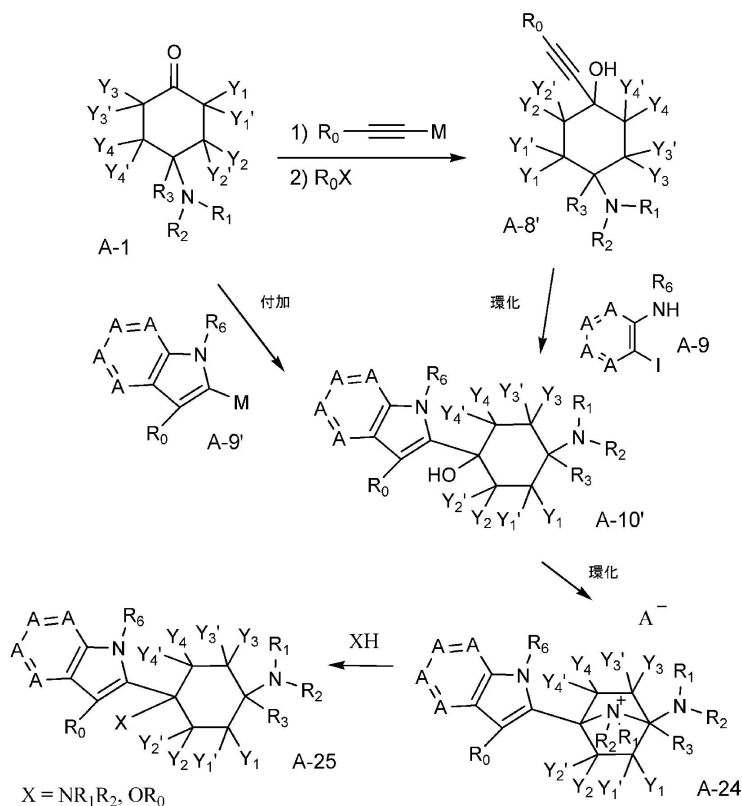
【0145】

インドール誘導体 A - 22 はと当業者に公知の方法によってアミン A - 23 に変換することができる。当業者に公知のこのような方法は例えば、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、を添加しながらのアルデヒドとの A - 22 の反応でもよい。

【0146】

方法 2 :

【化 22】



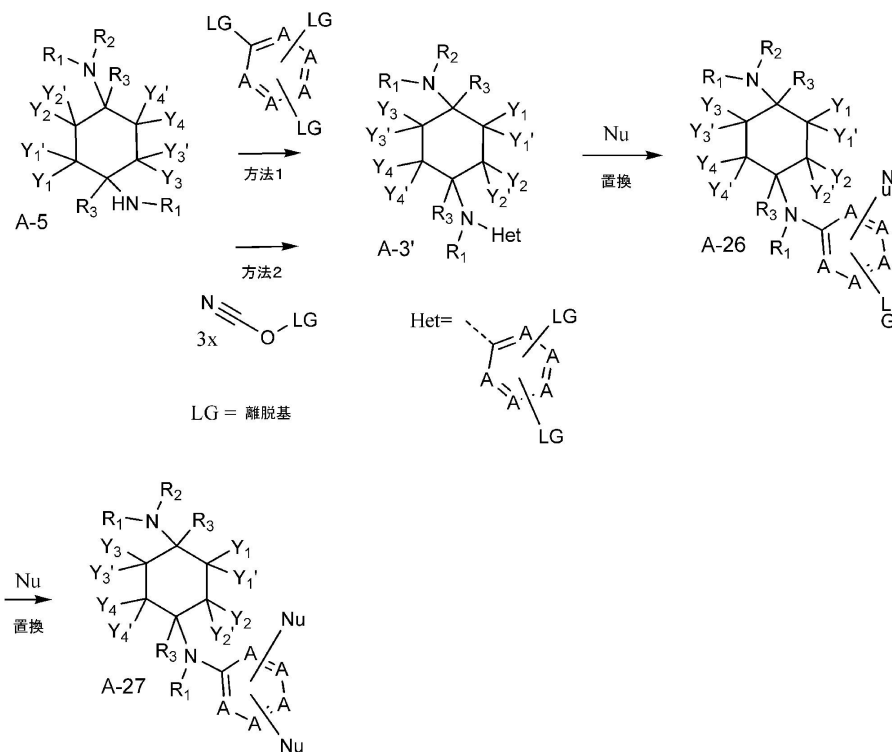
A - 25 型の置換シクロヘキサンアミンは当業者に公知の方法によって公知の出発化合物 A - 1 からメタル化反応させたアルキンとの反応によって合成されることができる。A - 10' 型の置換 4 - アルキルオキシシクロヘキサン - 1 - アミンへのカルビノール A - 8' および A - 9 の変換は、有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメトキシエタンまたはジエチレングリコール - ジメチルエーテル、中で無機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムまたはリン酸カリウム、の存在下に PdCl₂、Pd(OAc)₂、PdCl₂(MeCN)₂、PdCl₂(PPh₃)₂ または [1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]-(3-クロロピリジル)パラジウム(II)-クロリド(PEPPSI(登録商標))の存在下に、場合によっては付加的な配位子、例えばトリフェニル-、トリ-o-トリル-、トリシクロヘキシルまたはトリ-t-ブチルホスフィンの存在下に、場合によっては相間移動触媒、例えばテトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド、テトラ-n-ブチルアンモニウムヒドロキシドまたはテトラ-n-ブチルアンモニウムヨードの存在下に、温度 60 ~ 180 で、マイクロ波にも促進されて、行うことができる。これに対する別の選択肢としてメタル化反応させた複素環式化合物 A - 9' を有機溶剤中で温度 25 ~ 100 で出発化合物 A - 1 と反応させても A - 10' 型のカルビノールにすることができる。アンモニウム塩 A - 24 への A - 10' の引き続いての環化は、有機溶剤中でフッ素化剤の存在下に温度 25 ~ 100で行うことができる。前記塩 A - 24 を開裂して A - 25 型の本発明による置換シクロヘキサン

アミンを得るのは、適当な求核試薬を用いて有機溶剤の不在もしくはまた存在下に温度 0 ~ 180 で、マイクロ波にも促進されて、行うことができる。

【0147】

f) N - ヘテロアリール - 1, 4 - ジアミンの合成

【化23】



10

20

A - 26 および A - 27 型の置換シクロヘキサンアミンは出発化合物 A - 5 から合成されることができる。複素環式化合物（方法 1）もしくはシアナート（方法 2）と適当な離脱基（例えば LG = Cl もしくは 4 - OMe - C₆H₄ を有する）の反応によって中間体 A - 3' が得られる。残りの離脱基は徐々に適当な求核試薬（Nu）に交換されることができ、そして A - 26 および A - 27 型の本発明による置換シクロヘキサンアミンが得られる。

30

【0148】

g) 前駆体

一般式 A - 1 および A - 15 の化合物は購入可能であるか、あるいはその製造は従来技術で公知であるかまたは当業者に周知のやり方で従来技術から導き出しうる。これに特に関連するのは次の引用である：非特許文献 11；非特許文献 12；非特許文献 13；非特許文献 14；非特許文献 15；非特許文献 16；非特許文献 17；非特許文献 18；非特許文献 19；非特許文献 20；非特許文献 21；非特許文献 22；非特許文献 23；非特許文献 24。

【0149】

本発明による化合物の合成についてのさらなる詳細に関してはきわめて広範囲に特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9、特許文献 10、特許文献 11、特許文献 12、特許文献 13、特許文献 14、特許文献 15、特許文献 16、特許文献 17、特許文献 18、特許文献 19、特許文献 20、特許文献 21、特許文献 22、特許文献 23、特許文献 24、特許文献 25、特許文献 26、特許文献 27、特許文献 28 および特許文献 29 を参照することができる。

【実施例】

【0150】

次の例は本発明を詳説するのに使用されるが、しかしながら限定的なものとして解釈す

50

べきではない。

【0151】

製造された化合物の収率は最適化されていない。温度は全て未修正である。「Ether」の表記はジエチルエーテルを、「EE」は酢酸エチルを、そして「DCM」はジクロロメタンを意味する。「当量」の表記はモル当量 (Stoichiometric equivalent)、*Smp.* は融点ないしは溶融温度範囲、「Zers. は分解、「RT」は室温、「abs. は無水、「rac. はラセミ体の、「konz. は濃、「min」は分、「h」は時間、「d」は日、「Vol. %」は容量パーセント、「m %」は重量パーセント、そして「M」は単位 mol / l での濃度表記である。

【0152】

カラムクロマトグラフィーのための固定相として E. Merck 社、Darmstadt、のシリカゲル 60 (0.040 - 0.063 mm) を使用した。薄層クロマトグラフィー検査を E. Merck 社、Darmstadt、の HPTLC クロマトプレート、シリカゲル 60 F 254 を用いて実施した。クロマトグラフィー検査のための展開剤の混合比は常に容量 / 容量で示されている。

【0153】

例 1

1 - (イミノ (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - N1, N1, N4, N4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンビス (2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシレート)

a) 1, 4 - ビス - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

メタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混合物を塩酸 (37 %、0.2 ml) で酸性化し、さらに氷冷および攪拌下にジメチルアミン水溶液 (40 %、11.5 ml、91 mmol) で処理した。引き続き、この溶液に 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2.17 g、10 mmol) および KCN (1.6 g、24.6 mmol) を添加した。15 分後に清澄な溶液が生じた。氷冷を取り除き、ついでこのバッチを RT で 2.5 時間攪拌し、その際、約 1 時間後に白い固体が沈殿し始めた。完全に沈殿させるためにこのバッチを氷冷によって 1 時間あらためて約 0 °C にした。引き続き、沈殿物をフリットガラスフィルタを用いて分離し、ついで減圧下に浴温 40 °C で乾燥した。標題化合物のジアステレオ異性体混合物が収量 1.83 g (67 %) で、そして融点 82 - 92 °C で得られた。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 29.3 *, 30.2, 31.2, 37.7, 38.2, 39.9, 58.4 *, 60.2, 62.4 *, 118.7, 119.0, 126.8, 127.4, 127.7, 128.0, 136.2 *, 137.7 *

* ブロードなシグナル

【0154】

b) 1 - [イミノ (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル] - N, N, N', N' - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン [比較的非極性ジアステレオ異性体および比較的極性ジアステレオ異性体]

湿気の排除下に 0 °C で乾燥 THF (10 ml) 中の n - ブチルリチウム (n - ヘキサン中 2.5 N、4 ml、10 mmol) の溶液に N - メチルインドール [1.31 g、10 mmol、乾燥 THF (10 ml) 中に溶解された] を添加した。このバッチを冷却を維持しながら 60 分攪拌し、その際、約 10 分後に固体が沈殿し始めた。引き続き、前工程からのジアステレオ異性体混合物 [1.33 g、5 mmol、乾燥 THF (10 ml) 中に溶解された] の添加を 10 分以内に行った。添加終了後に冷却を取り除き、RT に達した後にこのバッチをさらに 18 時間攪拌した。 - 後処理のためにこのバッチを慎重に THF (5 ml) と水 (1 ml) の混合物で処理した。引き続き、この混合物に飽和 NaCl 溶液 (30 ml) を添加した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル (4 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した

10

20

30

40

50

。得られた残留物 (2 . 7 g) をクロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル 6 0 G (1 0 g) ; 酢酸エチル (1 0 0 m l) 、酢酸エチル / エタノール 1 : 1 (1 0 0 m l) 、 E t O H 5 0 m l] 。このようにして比較的非極性ジアステレオ異性体は収率 2 6 % (5 2 6 m g) で、比較的非極性ジアステレオ異性体は収率 3 2 % (6 5 0 m g) で得られた。

【 0 1 5 5 】

c) 1 - (イミノ (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - N 1 , N 1 , N 4 , N 4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンビス (2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシレート)

比較的非極性ジアステレオ異性体 (2 3 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) をプロパン - 2 - オール (5 m l) 中に沸騰熱下に溶解させ、ついでクエン酸の熱溶液 [3 8 2 m g 、 2 m m o l 、プロパン - 2 - オール (4 m l) 中] で処理した。溶液を R T に冷却すると沈殿物が析出した。このバッチを完全な沈殿のために 5 で 2 0 時間放置し、次にその固体をフリットガラスフィルタを用いて分離し、ついで乾燥させた。ビスクエン酸塩がこのようにしてガラス様の固体として収量 3 1 0 m g (6 4 %) で得られた。

^{13}C NMR (1 0 1 M H z 、 D M S O - D 6) p p m : 2 5 . 5 (プロパン - 2 - オール) 、 2 6 . 9 、 2 7 . 4 、 3 0 . 9 、 3 7 . 5 、 3 8 . 1 、 4 3 . 3 、 6 2 . 0 (プロパン - 2 - オール ?) 、 6 2 . 7 、 6 6 . 1 * 、 7 1 . 9 、 1 0 1 . 3 * 、 1 1 0 . 1 、 1 1 9 . 7 、 1 2 0 . 7 、 1 2 2 . 1 、 1 2 6 . 3 、 1 2 8 . 6 、 1 2 8 . 8 、 1 3 2 . 1 * 、 1 3 7 . 0 、 1 3 7 . 3 、 1 7 1 . 2 、 1 7 3 . 5 、 1 7 5 . 5

* 著しくブロードなシグナル

【 0 1 5 6 】

例 2

(4 - ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メタノン (比較的非極性ジアステレオ異性体)

実施例化合物 6 の合成、工程 b) 、の最中に類似の非極性化合物もまた混合物として生じ、これ (6 8 0 m g) を 2 N H C l (2 0 m l) で処理し、さらに R T で 1 8 時間撹拌した。固体が沈殿した。後処理のために反応混合物を室温で 2 N N a O H (3 0 m l) で塩基性にした。水性相を酢酸エチル (3 x 1 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した。生じた粗製生成物 (酢酸エチルと D M S O から成る) の再結晶を試みたが不純物の分離はなかった。得られた粗製生成物の一部をクロマトグラフィー [シリカゲル 6 0 G (1 0 g) ; シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 8 (1 0 0 m l)] により精製した。標題化合物をこのようにして融点 2 1 2 - 2 1 8 で 5 9 m g の量で単離した。

^{13}C NMR (1 0 1 M H z 、 C D C l 3) p p m : 2 4 . 6 、 2 6 . 4 * 、 2 9 . 9 、 3 2 . 3 、 3 7 . 9 、 4 5 . 6 、 5 9 . 9 * 、 6 7 . 6 、 1 1 0 . 1 、 1 1 0 . 6 、 1 2 0 . 3 、 1 2 2 . 7 、 1 2 4 . 9 、 1 2 5 . 8 、 1 2 6 . 5 、 1 2 7 . 3 、 1 2 7 . 6 、 1 3 4 . 4 、 1 3 8 . 2 * 、 1 3 8 . 9 、 1 9 8 . 2

* ブロードなシグナル

【 0 1 5 7 】

例 3

1 - (イミノ (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - N 1 , N 1 , N 4 , N 4 - テトラメチル - 4 - フェニルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンビス (2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシレート) (比較的非極性ジアステレオ異性体)

例 1 、工程 b) からの比較的非極性ジアステレオ異性体 (2 4 8 m g 、 0 . 6 6 m m o l) をプロパン - 2 - オール (5 m l) 中に沸騰熱下に溶解させ、ついでクエン酸の熱溶液 [3 8 2 m g 、 2 m m o l 、熱いプロパン - 2 - オール (4 m l) 中] で処理した。溶液を R T に冷却すると沈殿物が析出した。このバッチを完全な沈殿のために 5 で 2 0 時間

10

20

30

40

50

放置し、次にその固体をフリットガラスフィルタを用いて分離し、ついで乾燥させた。クエン酸塩がこのようにして収量 380 mg (73%、融点 80 から) でビスクエン酸塩として得られた。

^{13}C NMR (101 MHz、DMSO- D_6) ppm: 24.0、25.4 (プロパン-2-オール)、28.1、31.4、37.4、37.5、43.4、62.0、64.4 (プロパン-2-オール)、67.8、71.8、103.4、110.2、119.7、121.0、122.4、126.2、128.8、129.2、129.3、130.2、136.2、137.8、170.9、171.2、175.6

【0158】

例 4

(1,4-ビス-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン(比較的非極性ジアステレオ異性体)

実施例化合物 1 (250 mg、0.62 mmol) を 2N HCl (10 ml) で処理し、ついで RT で 3 時間ならびに 50 (浴温) で 1 時間撹拌した。反応時間中に沈殿物が析出した。- 後処理のために反応混合物を室温で先ず K_2CO_3 で中和し、さらに次に 2N NaOH (1 ml) で強塩基性にした。水性相を酢酸エチル (3 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した。得られた残留物 (240 mg) をクロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル 60 G (10 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1 (100 ml)]。標題化合物をこのようにしてなお存在する出発生成物から分離して収量 120 mg (48%) で融点 165 - 169 で (エタノールからの再結晶後に) 得た。

^{13}C NMR (101 MHz、 CDCl_3) ppm: 24.2、30.2、32.3、37.9、38.8、59.0、69.6、110.1、111.5、120.3、122.9、125.0、125.8、126.3、126.8、127.4、134.8、139.0、139.3、198.9

【0159】

例 5

(1,4-ビス-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル)-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン(比較的極性ジアステレオ異性体)

実施例化合物 3 (360 mg、0.9 mmol) を 2N HCl (10 ml) で処理し、ついで 70 (浴温) で 4 時間撹拌した。- 後処理のために反応混合物を室温で先ず K_2CO_3 で中和し、さらに 2N NaOH (1 ml) で強塩基性にした。水性相を酢酸エチル (3 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した。得られた残留物 (240 mg) をクロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル 60 G (10 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1 (150 ml)、酢酸エチル (50 ml)]。標題化合物をこのようにして収量 234 mg (65%) で融点 109 - 111 で (プロパン-2-オールからの再結晶後に) 単離した。

^{13}C NMR (101 MHz、 CDCl_3) ppm: 25.2、29.8、32.5、38.3、38.5、61.8、69.7、110.2、111.7、120.3、122.9、125.1、125.8、126.5、127.8、127.9、133.7、136.8、139.2、198.4

【0160】

例 6

4-(イミノ(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル-1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンアミン(比較的極性ジアステレオ異性体)

a) 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボニトリル

メタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混合物を塩酸 (37%、0.2 ml) で酸性化し、さらに氷冷および撹拌下にピロリジン (7.5 ml、91 mmol) で処理した

10

20

30

40

50

。引き続き、この溶液に4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン(2.17 g、10 mmol)を添加した。ケトンのできるだけ完全な溶解を達成するためにこのバッチを10分撹拌した。次にKCN(1.6 g、24.6 mmol)を添加した。氷冷を取り除き、ついでこのバッチをRTで2日撹拌し、その際、白い固体が沈殿した。完全に沈殿させるためにこのバッチを氷冷によって1時間あらためて約0℃にした。引き続き、沈殿物をフリットガラスフィルタを用いて分離し、ついで減圧下に浴温40℃で乾燥した。標題化合物のジアステレオ異性体混合物が収量2.7 g(90%)で、ついで融点136-142℃で得られた。

AS09460: 13C NMR(101 MHz, CDCl3) ppm: 23.4、23.5、29.1*、31.4、32.3*、37.7、38.2、48.0、48.1、58.8*、60.3*、61.8*、62.2*、119.7、120.0、126.7、126.8、127.4、127.7、127.9、136.4*、137.5*
*ブロードなシグナル

【0161】

b) 4-(イミノ(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル-1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサニン(比較的極性ジアステレオ異性体)

湿気の排除下に0℃で乾燥THF(10 ml)中のn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中2.5 N、4 ml、10 mmol)の溶液にN-メチルインドール[1.31 g、10 mmol、乾燥THF(10 ml)中に溶解された]を添加した。このバッチを冷却を維持しながら60分撹拌し、その際、約10分後に固体が沈殿し始めた。引き続き、前工程からのジアステレオ異性体混合物[1.49 g、5 mmol、乾燥THF(20 ml)中に溶解された]の添加を20分以内に行った。添加終了後に冷却を取り除き、RTに達した後にこのバッチをさらに18時間撹拌した。-後処理のためにこのバッチを慎重にTHF(5 ml)と水(1 ml)の混合物で処理した。引き続き、この混合物に飽和NaCl溶液(30 ml)を添加した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル(4×20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した。得られた残留物(2.78 g)をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60 G(10 g); 酢酸エチル(200 ml)、酢酸エチル/エタノール 1:1(50 ml)]。このようにして比較的極性ジアステレオ異性体を収率6%(140 mg)で粘性の塊状物として単離することができた。非極性ジアステレオマーが混合物として得られた。

13C NMR(101 MHz, CDCl3) ppm: 24.2、26.0、29.8、31.7、38.2、44.9、61.3、64.2、104.9、109.8、119.9、121.4、122.7、126.5、127.0、127.6、127.7、137.0、137.3、138.3、175.2

【0162】

例7

(4-ジメチルアミノ)-4-フェニル-1-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン(比較的極性ジアステレオ異性体)

実施例化合物6、工程b)(99 mg、0.23 mmol)を2 N HCl(3 ml)で処理し、ついでRTで18時間撹拌した。酸の添加直後に溶液がオレンジ色に染まり始めた。-後処理のために反応混合物を室温で2 N NaOH(5 ml)で塩基性にした。水性相をジクロロメタン(3×10 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、ついで引き続き蒸発濃縮した。得られた残留物(84 mg)をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60 G(10 g); 酢酸エチル(120 ml)]。標題化合物をこのようにして収量68 mg(68%)で融点134℃から単離した。

13C NMR(101 MHz, CDCl3) ppm: 24.1、26.3*、29.9、32.4、38.3、45.3、61.6*、67.9、110.2、111.1、120.3、122.9、125.0、125.9、126.5、127.8、127.9

9、134.1、136.9*、139.1、198.1

*ブロードなシグナル

【0163】

例 8

N, N, N' - トリメチル - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (非極性ジアステレオ異性体)

a) 4 - ジメチルアミノ - 1 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキサンカルボニトリル

0 に冷却した 4 N 塩酸 (3.75 mL) およびメタノール (2.25 mL) の溶液に 40% のメチルアミン水溶液 (8.7 mL、69 mmol) および、メタノール (15 mL) 中に溶解させた 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (3.13 g、14.4 mmol) を添加した。引き続き、反応混合物をシアン化カリウム (2.25 g、34 mmol) で処理し、ついで RT で 5 日撹拌した。後処理のために混合物を水 (60 mL) で処理し、ついでエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで溶剤を減圧濃縮した。

収量：ジアステレオマー混合物 3.48 g (94%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 (1H, m); 1.64 (1H, m); 1.79 (2H, m); 1.93 (6H, d); 2.03 (2H, m); 2.22 および 2.34 (3H, dd); 2.77 (1H, m); 2.63 および 2.77 (1H, m); 7.33 (5H, m).

【0164】

b) N, N, N' - トリメチル - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (非極性ジアステレオマー)

フェニルリチウム (8.4 mL、15 mmol、ジブチルエーテル中の 1.8 M 溶液) をアルゴン下にあらかじめ導入し、RT で一滴ずつジエチルエーテル (15 mL) 中の前工程からのジアステレオ異性体混合物 (1.29 g、5 mmol) の溶液で処理した。それにより反応溶液は 35 に発熱し、ついで固体が沈殿した。反応混合物を還流 (浴 50) 下に 30 分煮沸し、引き続き氷浴 (0 - 10) 中で 20% の NH₄Cl 溶液 (10 mL) で加水分解し、ついで有機相を分離した。水性相をエーテル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

【0165】

残留物をクロロホルム/メタノール (20 : 1 9 : 1 1 : 1 + 1% TEA) を用いたフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g) によって分離した。

収量：非極性ジアステレオマー、油 283 mg (18%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.64 (2H, m); 1.86 (3H, s); 1.92 (6H, s); 2.09 (6H, m); 7.25 (2H, m); 7.35 (6H, m); 7.49 (2H, m).

【0166】

例 9

N, N, N' - トリメチル - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (極性ジアステレオマー)

実施例化合物 8 工程 b) の精製の際に相応の極性ジアステレオマーをも単離することができた。

収量：極性ジアステレオマー 306 mg (20%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.47 (2H, m); 1.87 (5H, m); 1.95 (6H, s); 2.13 (4H, m); 7.10 (1H, m); 7.23 (5H, m); 7.34 (4H, m).

【0167】

例 10

N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジ

10

20

30

40

50

アミン（非極性ジアステレオマー）

アセトニトリル（10 mL）中の実施例化合物 8（242 mg、0.78 mmol）およびホルマリン（1.1 mL、37%の水溶液）の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム（200 mg、3.2 mmol）で処理し、ついで RT で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで RT で 45 分撹拌した。

【0168】

後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH（10 mL）に取り、ついで引き続きエーテル（3 × 10 mL）で抽出した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を CHCl₃ / MeOH（1 : 1）を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：230 mg（92%）

融点：117 - 118

¹H - NMR（DMSO - d₆）：1.76（4 H、ブロード）；1.96（12 H、s）；2.28（4 H、ブロード）；7.15（2 H、m）；7.27（8 H、m）。

【0169】

例 11

N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン（極性ジアステレオマー）

アセトニトリル（10 mL）中の実施例化合物 9、工程 b）（223 mg、0.72 mmol）およびホルマリン（1.0 mL、37%の水溶液）の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム（182 mg、2.9 mmol）で処理し、ついで RT で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで RT で 45 分撹拌した。

【0170】

後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH（10 mL）に取り、ついで引き続きエーテル（3 × 10 mL）で抽出した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を CHCl₃ / MeOH（9 : 1）を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：160 mg（69%）

融点：197 - 198

¹H - NMR（CD₃OD）：1.47（4 H、d）；1.91（12 H、s）；2.75（4 H、d）；7.32（2 H、m）；7.46（8 H、m）。

【0171】

例 12

1 - ベンジル - N, N, N', N' - テトラメチル - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン（非極性ジアステレオマー）

a) 1, 4 - ビス - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキサノールカルボニトリル

4 N 塩酸（14 mL）およびメタノール（5 mL）の混合物に氷冷下に 40% のジメチルアミン水溶液（14 mL、110.5 mmol）、4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノール（5.00 g、23.04 mmol）およびシアン化カリウム（3.60 g、55.3 mmol）を添加した。混合物を室温で 2 日撹拌し、ついで引き続き水（200 mL）を添加した後にエーテル（4 × 150 mL）で抽出した。溶液の蒸発濃縮後に残留物をジクロロメタン（200 mL）に取り、ついで硫酸マグネシウムで一晩乾燥させ、濾過し、ついで溶剤を真空中で除去した。上記ニトリルが油として得られ、これを十分に結晶化させた。

収量：5.87 g（90%）

¹H - NMR（DMSO - d₆）：1.36（1 H、m）；1.61（1 H、m）；1.61（2 H、m）；1.92（8 H、m）；2.16（4 H、m）；2.28（3 H、s）；2.44（1 H、m）；2.59（1 H、m）；7.35（5 H、m）。

【0172】

b) 1 - ベンジル - N, N, N', N' - テトラメチル - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (非極性ジアステレオマー)

前工程の標題化合物 (5.84 g、20.5 mmol) について THF (115 mL) 中に溶解させ、氷冷下に一滴ずつ塩化ベンジルマグネシウム 2 M (36 mL、71.57 mmol) で処理した。その反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 20% の塩化アンモニウム溶液 (15 mL) および水 (10 mL) で処理し、ついでジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) および飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

【0173】

残留物をシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

収量：非極性ジアステレオマー 770 mg (11%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.57 (4H, m) ; 1.72 (2H, m) ; 1.79 (6H, s) ; 2.19 (6H, s) ; 2.23 (2H, m) ; 2.63 (2H, s) ; 7.26 (10H, m) .

【0174】

例 13

1 - ベンジル - N, N, N', N' - テトラメチル - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (極性ジアステレオマー)

実施例化合物 12 工程 b) の精製の際に相応の極性ジアステレオマーをも単離することができた。

20

【0175】

残留物をシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。非極性ジアステレオマーがきれいに得られた。極性ジアステレオマーを不純な状態で単離し、ついでアセトニトリル / メタノール / 1 N NH₄Cl (9 : 1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによってもう一度精製した。

収量：極性ジアステレオマー 600 mg (9%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.88 (2H, t) ; 1.70 (2H, m) ; 1.85 (6H, s) ; 1.90 (2H, m) ; 2.14 (2H, m) ; 2.26 (6H, s) ; 2.48 (2H, s) ; 7.00 (6H, m) ; 7.18 (4H, m) .

30

¹³C - NMR (DMSO - d₆) : 27.1 ; 28.6 ; 36.3 ; 36.8 ; 37.8 ; 57.0 ; 60.5 ; 125.2 ; 125.8 ; 127.1 ; 127.2 ; 130.2 ; 136.9 ; 138.7 .

【0176】

例 14

4 - メトキシ - 4 - (3 - (メトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - N, N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート

a) [4 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - プロブ - 1 - イニル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

40

ヘキサン (8.4 mL、21.0 mmol) 中のブチルリチウムの 2.5 M 溶液に - 30 でアルゴン下に abs. THF (15 mL) 中に溶解させたメチルプロパルギルエーテル (1.47 g、21.0 mmol) を滴加した。

【0177】

引き続き、- 30 で abs. THF (20 mL) 中の 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (4.34 g、20.0 mmol) の溶液および abs. THF (2.5 mL) 中に溶解させた臭化リチウム (0.87 g、10 mmol) を添加した。反応混合物を - 5 に加熱し、一滴ずつ abs. DMSO (25 mL) 中のヨウ化メチル (4.25 g、30 mmol) の溶液で処理し、ついで 50 で 2 時間撹拌した。反応混合物の後処理のために氷浴冷却下に水 (30 mL) を添加し、ついでシクロヘキサン (4 ×

50

50 mL) で抽出した。有機相を20%の塩化アンモニウム溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をCHCl₃/MeOH(20:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 2.34 g (39%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.57(2H, m); 1.96(10H, m); 2.25(2H, m); 3.18(3H, s); 3.27(3H, m); 4.05(2H, s); 7.37(5H, m).

【0178】

b) [4-メトキシ-4-(3-メトキシ-プロプ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン

10

2-ヨードアニリン(328 mg、1.5 mmol)、前工程の標題化合物(452 mg、1.5 mmol)および炭酸ナトリウム(795 mg、7.5 mmol)をabs. DMF(10 mL)中にアルゴン下に溶解させた。引き続き、触媒(PEPPSI、204 mg、0.3 mmol)を添加し、ついでその溶液を100 で24時間撹拌した。後処理のために黒い反応溶液を真空中で濃縮乾固し、残留物をCHCl₃中に溶解させ、ついで水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をCHCl₃/MeOH(20:1 9:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 71 mg (12%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.62(2H, m); 2.22(10H, m); 2.63(2H, m); 3.00(3H, s); 3.10(3H, m); 4.46(2H, s); 6.95(2H, m); 7.28(1H, d); 7.46(6H, m); 10.72(1H, s).

20

【0179】

c) 4-メトキシ-4-(3-(メトキシメチル)-1H-インドール-2-イル)-N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサミン 2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシラート

前工程の標題化合物(217 mg、0.55 mmol)を高温のエタノール(4 mL)中に溶解させ、ついで高温のエタノール(2 mL)中のクエン酸(106 mg、0.55 mmol)の溶液で処理した。冷蔵庫内に2時間置き、ついでエーテルを添加した後に、生じた固体を吸引濾過し、ついで真空中で乾燥させた。

30

収量: 165 mg (51%)

融点: 184 - 186

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.61(2H, m); 2.22(4H, m); 2.37(6H, s); 2.52(4H, m); 3.01(3H, s); 3.08(3H, m); 4.45(2H, s); 6.99(2H, m); 7.25(1H, d); 7.50(4H, m); 7.65(2H, m); 10.73(1H, s).

【0180】

例15

4-(ベンジルオキシ)-4-(3-(メトキシメチル)-1H-インドール-2-イル)-N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサミン

40

a) [4-ベンジルオキシ-4-(3-メトキシ-プロプ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン

ヘキサン(2.1 mL、5.2 mmol)中のブチルリチウムの2.5 M溶液に-30 でアルゴン下にabs. THF(5 mL)中に溶解させたメチルプロパルギルエーテル(0.36 g、5.2 mmol)を滴加した。引き続き、-30 でabs. THF(5 mL)中の4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン(1.08 g、5.0 mmol)の溶液およびabs. THF(2.0 mL)中に溶解させた臭化リチウム(0.22 g、2.5 mmol)を添加した。反応混合物を-5 に加熱し、一滴ずつabs. DMSO(10 mL)中の臭化ベンジル(1.28 g、7.5 mmol)の溶液で処理し

50

、ついで50 で2時間撈拌した。反応混合物の後処理のために氷浴冷却下に水(10 mL)を添加し、ついでシクロヘキサン(4×20 mL)で抽出した。有機相を20%の塩化アンモニウム溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をCHCl₃/MeOH(40:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 非極性化合物 541 mg (29%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.67(2H, m); 1.94(6H, s); 2.04(4H, m); 2.30(2H, m); 3.19(3H, s); 4.09(2H, s); 4.60(2H, s); 7.31(10H, m).

b) 4-(ベンジルオキシ)-4-(3-(メトキシメチル)-1H-インドール-2-イル)-N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサンアミン

【0181】

2-アセチルアミノ-ヨードアニリン(359 mg, 1.37 mmol)、前工程の標題化合物(519 mg, 1.37 mmol)および炭酸ナトリウム(726 mg, 6.85 mmol)をabs. DMF(10 mL)中にアルゴン下に溶解させた。引き続き、触媒(PEPPSI, 190 mg, 0.28 mmol)を添加し、ついでその溶液を100

で24時間撈拌した。後処理のために黒い反応溶液を真空中で濃縮乾固し、残留物をCHCl₃中に溶解させ、ついで水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をCHCl₃/MeOH(50:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 210 mg (33%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.67(2H, m); 1.61(2H, m); 2.10(6H, bs); 2.38(2H, m); 2.70(2H, m); 3.11(3H, s); 4.13(2H, s); 4.57(2H, s); 7.02(2H, m); 7.30(12H, m); 10.78(1H, s).

【0182】

例16

4-エトキシ-4-(3-(メトキシメチル)-1H-インドール-2-イル)-N,N-ジメチル-1-フェニルシクロヘキサンアミン 2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシレート

a) [4-エトキシ-4-(3-メトキシ-プロパ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン

ヘキサン(8.4 mL, 21.0 mmol)中のブチルリチウムの2.5 M溶液に-30 でアルゴン下にabs. THF(15 mL)中に溶解させたメチルプロパルギルエーテル(1.47 g, 21.0 mmol)を滴加した。引き続き、-30 でabs. THF(20 mL)中の4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン(4.34 g, 20.0 mmol)の溶液およびabs. THF(2.5 mL)中に溶解させた臭化リチウム(0.87 g, 10 mmol)を添加した。反応混合物を-5 に加熱し、一滴ずつabs. DMSO(30 mL)中のヨウ化エチル(4.68 g, 30 mmol)の溶液で処理し、ついで50 で2時間撈拌した。反応混合物の後処理のために氷浴冷却下に水(30 mL)を添加し、ついでシクロヘキサン(4×50 mL)で抽出した。有機相を20%の塩化アンモニウム溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をCHCl₃/MeOH(20:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 3.92 g (62%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.12(3H, t); 1.58(2H, m); 1.96(10H, m); 2.25(2H, m); 3.17(3H, s); 3.51(2H, q); 4.04(2H, s); 7.37(5H, m).

【0183】

b) [4-エトキシ-4-(3-メトキシメチル-1H-インドール-2-イル)-1-

フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

N - (2 - ヨード - フェニル) - アセトアミド (522 mg、2.0 mmol)、前工程の標題化合物 (631 mg、2.0 mmol) および炭酸ナトリウム (1.06 g、10.0 mmol) を abs. DMF (10 mL) 中にアルゴン下に溶解させた。引き続き、触媒 (PEPPI、272 mg、0.4 mmol) を添加し、ついでその溶液を 100 で 24 時間撹拌した。後処理のために黒い反応溶液を真空中で濃縮乾固し、残留物を CHCl₃ 中に溶解させ、ついで水で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を CHCl₃ / MeOH (50 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 249 mg (31%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.11 (3H、t) ; 1.61 (2H、m) ; 1.99 (8H、m) ; 2.19 (2H、m) ; 2.48 (2H、m) ; 3.12 (5H、m) ; 4.53 (2H、s) ; 6.99 (2H、m) ; 7.27 (2H、d) ; 7.47 (5H、m) ; 10.61 (1H、s) .

【 0184 】

c) 4 - エトキシ - 4 - (3 - (メトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル) - N , N - ジメチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシラート

前工程の標題化合物 (188 mg、0.462 mmol) を高温のエタノール (4 mL) 中に溶解させ、ついで高温のエタノール (2 mL) 中のクエン酸 (89 mg、0.462 mmol) の溶液で処理した。冷蔵庫内に 2 時間置き、ついでエーテルを添加した後に、生じた固体を吸引濾過し、ついで真空中で乾燥させた。

収量 : 152 mg (55%)

融点 : 166 - 167

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.12 (3H、t) ; 1.57 (2H、m) ; 2.17 - 2.35 (10H、m) ; 2.58 (4H、m) ; 2.70 (2H、m) ; 3.11 (3H、m) ; 4.51 (2H、s) ; 6.98 (2H、m) ; 7.24 (2H、d) ; 7.43 (4H、m) ; 7.62 (2H、m) ; 10.67 (1H、s) .

【 0185 】

例 17

N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) アセトアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシラート

a) ジメチル - (4 - メチレン - 1 - フェニル - シクロヘキシル) - アミン

アルゴン下に abs. エーテル (10 mL) 中の t - BuOK (0.550 g、4.74 mmol) をあらかじめ導入し、ついでメチル - トリフェニルホスホニウムブロミド (1.89 g、4.74 mmol) を添加した。引き続き 40 に 30 分の間、加温した。この反応時間後に abs. THF (10 mL) 中に溶解させた 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (1.00 g、4.60 mmol) を慎重に滴加し、ついでその反応溶液を 50 に 5 時間の間、加温した。反応バッチを一晩室温で撹拌し、ついで減圧濃縮した。残留物をジオキサン (50 mL) に取り、ついで HCl / ジオキサン (5 mL) で処理した。沈殿した固体を吸引濾過し、ついでエーテルで洗浄した。単離した塩酸塩を 2N NaOH で塩基性にし、ついでジクロロメタン (2 × 80 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量 : 0.86 g (61%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.82 (2H、m) ; 1.99 (2H、m) ; 2.30 (2H、m) ; 2.43 (6H、d) ; 3.01 (2H、m) ; 4.67 (2H、s) ; 7.55 (3H、m) ; 7.72 (2H、m) .

【 0186 】

b) 4 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - 4 - フェニル - シクロヘキサンカルボニトリル

R - R - コバルト (II) - サレン錯体 (ジェイコブセン配位子 (Jacobsens

10

20

30

40

50

L i g a n d)、26.0 mg、0.04 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させ、酢酸 (29 μ L、0.08 mmol、2 eq.) で処理し、ついで開放されたフラスコ中で30分撹拌した。引き続き、このバッチを減圧濃縮し、ついでトルエンで過剰量の酢酸を共沸除去した。得られたコバルト (I I I) 触媒をアルゴン下の a b s . エタノール (5 mL) 中にあらかじめ導入した。2分後に、エタノール (8 mL) 中に溶解させた前工程の標題化合物 (0.860 g、3.99 mmol)、p - トルエンスルホニルシアニド (714 mg、5.58 mmol)、続いてフェニルシラン (0.49 mL、3.99 mmol) を添加した。引き続き、さらにエタノール (5 mL) を添加し、ついで反応溶液を室温で3日撹拌した。このバッチを真空中で濃縮乾固し、ついで残留物を、酢酸エステルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (標準シリカゲルにて2回および超微細シリカゲルにて1回) によって精製した。さらなる試験の結果、クロロホルム/メタノール (20 : 1) を用いた超微細シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる1回の精製で十分であることが判明した。

収量 : 0.130 g (13%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.09 (2H、m) ; 1.16 (3H、s) ; 1.78 (2H、m) ; 1.87 (2H、m) ; 1.92 (6H、s) ; 2.56 (2H、m) ; 7.32 (5H、m) .

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6) : 25.4 ; 29.8 ; 33.1 ; 33.7 ; 37.8 ; 60.3 ; 124.5 ; 126.5 ; 127.5 ; 127.7 ; 135.4 .

【0187】

c) (4 - アミノメチル - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン

L i A l H ₄ (38.0 mg、0.81 mmol) をアルゴン下に a b s . T H F (5 mL) 中にあらかじめ導入し、a b s . T H F (5 mL) 中に溶解させた前工程の標題化合物 (0.130 g、0.54 mmol) で徐々に処理し、ついでその反応混合物を還流下に3時間撹拌した。引き続き、氷冷下にT H F (10 mL) および水 (4 mL) を添加し、ついで30分後撹拌した。沈殿物をC e l i t e 上で濾別し、ついでジクロロメタン (50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮乾固した。

収量 : 0.12 g (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 0.72 (3H、s) ; 0.99 (2H、m) ; 1.13 (2H、t、NH₂) ; 1.50 (2H、m) ; 1.84 (2H、m) ; 1.90 (6H、s) ; 2.04 (2H、m) ; 2.39 (2H、t) ; 7.24 (5H、m) .

【0188】

d) N - (4 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - 4 - フェニル - シクロヘキシルメチル) - アセトアミド

前工程の標題化合物 (0.120 g、0.48 mmol) を a b s . T H F (2.5 mL) 中に溶解させ、ついでトリエチルアミン (72.0 μ L、0.53 mmol) および塩化アセチル (42.0 mg、38.0 μ L、0.53 mmol) で処理した。その反応混合物を室温で16時間撹拌した。そのバッチを濃縮乾固し、残留物を酢酸エステル (10 mL) に取り、ついで飽和NaHCO₃溶液 (2 \times 10 mL) で、さらに飽和NaCl 溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量 : 109 mg (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 0.71 (3H、s) ; 0.96 (2H、m) ; 1.17 (2H、m) ; 1.47 (2H、m) ; 1.84 (3H、s) ; 1.91 (6H、s) ; 2.11 (2H、m) ; 3.02 (2H、d) 7.30 (5H、m) ; 7.69 (1H、t) .

【0189】

e) N - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) アセトアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシラート

前工程の標題化合物 (102 mg、0.35 mmol) を高温のエタノール (4 mL)

中に溶解させた。クエン酸 (67.0 mg、0.35 mmol) を高温のエタノール (1.0 mL) 中に溶解させ、ついで添加した。このバッチを室温で2時間後撹拌した。沈殿物が析出しなかったため、溶液を減圧濃縮した。残留物をエーテルと十分に撹拌し、あらためて減圧濃縮し、ついで引き続き真空乾燥させた。所望のクエン酸塩が多孔質の固体として得られた。

収量: 167 mg (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.62 (3H, s); 0.92 (2H, m); 1.45 (2H, m); 1.83 (3H, s); 2.07 - 2.60 (14H, m); 3.07 (2H, d) 7.46 (5H, m); 7.72 (1H, t) .

【0190】

10

例 18

4 - クロロ - N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) ベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート

a) 4 - クロロ - N - (4 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - 4 - フェニル - シクロヘキシルメチル) - ベンゼンスルホンアミド

例 17、工程 c) からの標題化合物 (0.160 g、0.65 mmol) を abs. THF (3.4 mL) 中に溶解させ、トリエチルアミン (97 μL 、0.714 mmol) および 4 - クロロベンゼンスルホン酸塩化物 (151 mg、0.71 mmol) で処理し、ついで室温で1日撹拌した。このバッチを真空中で濃縮乾固し、ついで残留物を、フラッシュクロマトグラフィー: 酢酸エステル/エタノール (9:1) を用いた第1カラムおよび酢酸エステルを用いた第2カラム、によって精製した。

20

収量: 70 mg (26%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): きわめて不良な解像度のスペクトル。

【0191】

b) 4 - クロロ - N - ((- 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) ベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート

前工程の標題化合物 (0.070 g、0.17 mmol) を高温のイソプロパノール (4 mL) 中に溶解させた。クエン酸 (32.0 mg、0.17 mmol) を高温のイソプロパノール (1.0 mL) 中に溶解させ、ついで添加した。このバッチを室温で2時間撹拌した。沈殿物が析出しなかったため、溶液を減圧濃縮した。残留物をエーテルと十分に撹拌し、あらためて減圧濃縮し、ついで引き続き真空乾燥させた。所望のクエン酸塩が多孔質の固体として得られた。

30

収量: 58 mg (57%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.64 (3H, m); 0.90 - 1.04 (6H, m); 1.54 (2H, m); 1.92 (2H, m); 2.31 (6H, s); 2.73 (4H, m); 7.47 - 7.84 (5H, m); 10.8 (2H, ブロード) .

【0192】

例 19

40

N - ((1 - ブチル - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート (tricarboxylate)

a) (4 - ブチリデン - 1 - フェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミン

カリウム - t - ブチラート (2.75 g、23.7 mmol) をアルゴン下に abs. エーテル (50 mL) 中にあらかじめ導入し、ついでブチル - トリフェニルホスホニウムプロミド (9.45 g、23.7 mmol) で処理した。このバッチを 40 に 30 分加温した。次に abs. THF (50 mL) 中に溶解させた 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (5.00 g、23.0 mmol) を慎重に滴加した (発熱反応)。このバッチを 50 に 6.5 時間加温し、ついで室温で一晩撹拌した。次にこのバッチ

50

を乾燥物が得られるまで減圧濃縮し、ジオキサン (20 mL) に取り、ついで HCl / ジオキサン (5 mL) で処理した。その際に沈殿物が析出した。これを濾別し、ついでエーテル (10 mL) で洗浄し、引き続き 2 N NaOH で塩基性にし、ついでジクロロメタン (2 × 40 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。

収量: 4.60 g (77%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.83 (3H, t); 1.27 (2H, m); 1.94 (9H, m); 2.09 (5H, m); 2.29 (2H, m); 5.04 (1H, t); 7.23 (1H, m); 7.36 (4H, m).

【0193】

b) 1-ブチル-4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキサノール
コバルト (III) 触媒 (297 mg, 0.456 mmol) をアルゴン下の abs. エタノール (100 mL) 中にあらかじめ導入した。引き続き、エタノール (40 mL) 中に溶解させた前工程の標題化合物 (11.6 g, 45.3 mmol) を添加し、引き続き p-トルエンスルホン酸 (13.0 g, 68.0 mmol)、フェニルシラン (5.6 mL, 45.3 mmol) およびエタノール (10 mL) を添加した。温度が 35 に上昇したため、氷水で冷却した。このバッチを室温で 72 時間攪拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物をクロロホルム/メタノール (20:1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。この前精製された物質をクロロホルム/メタノール (50:1、20:1) を用いた MPLC カラムクロマトグラフィーによって再度精製した。

収量: 0.233 g (1.8%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.83 (3H, t); 1.08 (2H, m); 1.27 (6H, m); 1.75 (2H, m); 1.93 (8H, m); 2.63 (2H, m); 7.36 (5H, m).

【0194】

c) (4-アミノメチル-4-ブチル-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン

前工程の標題化合物 (247 mg, 0.856 mmol) を abs. THF (5 mL) 中に溶解させた。引き続きアルゴン下に LiAlH₄ (64 mg, 1.71 mmol) を添加し、ついでこのバッチを 5.5 時間加熱し沸騰させた。後処理のためにこのバッチに氷冷下に THF (12 mL) および H₂O (5 mL) を添加し、ついで 30 分後攪拌した。このバッチを珪藻土 (2 cm) を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ジクロロメタン (50 mL) およびクロロホルム (50 mL) で後洗浄し、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (20:1、9:1、メタノール) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 70 mg (28%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.80 (3H, t); 1.08 (9H, m); 1.45 (2H, m); 1.93 (10H, m); 2.45 (2H, m); 7.31 (5H, m).

【0195】

d) N-(1-ブチル-4-ジメタウシルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホンアミド (N-(1-Butyl-4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylmethyl)-4-chlorobenzosulfonamide)

前工程の標題化合物 (65.0 mg, 0.225 mmol) をアルゴン下に abs. THF (5 mL) 中に溶解させ、ついでトリエチルアミン (33.5 μL, 0.247 mmol) で処理した。引き続き、このバッチに 4-クロロベンゼンスルホン酸塩化物 (52.0 mg, 0.247 mmol) を添加した。このバッチを室温で一晩攪拌した。次にこのバッチを濃縮乾固した。残留物を酢酸エステル (10 mL) に取り、ついで飽和 NaH

10

20

30

40

50

CO₃ 溶液 (2 × 10 mL) および飽和 NaCl 溶液 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。

収量 : 103 mg (98%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.76 (3H, t) ; 0.97 (8H, m) ; 1.44 (2H, m) ; 1.87 (10H, m) ; 2.63 (2H, m) ; 7.35 (5H, m) ; 7.52 (1H, t) ; 7.68 (2H, m) ; 7.85 (2H, m) .

【 0196 】

e) N - ((1 - ブチル - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシル) メチル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシレート

前工程の標題化合物 (103 mg、0.22 mmol) を高温のエタノール (3 mL) 中に溶解させた。クエン酸 (42 mg、0.22 mmol) を高温のエタノール (1 mL) 中に溶解させ、ついで添加した。このバッチを室温に冷却し、さらに真空中で濃縮乾固した。収量 : 128 mg (88%)

融点 : 多孔質の固体

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.86 (3H, t) ; 0.94 (6H, m) ; 1.10 (2H, m) ; 1.50 (2H, m) ; 1.86 (2H, m) ; 2.28 (6H, s) ; 2.51 - 2.64 (6H, m) ; 7.52 (6H, m) ; 7.72 (2H, t) ; 7.87 (2H, m) .

【 0197 】

例 20

(- 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキシル) メタノール (非極性ジアステレオ異性体)

a) 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - カルボン酸メチルエステル

トルエン (90 mL) 中のエチル - 4 - オキソヘキサニルカルボキシレート (28.9 g、169 mmol)、エチレングリコール (36.7 g、33.0 mL、592 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (380 mg、2.0 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。反応溶液をエーテルに注ぎ (150 mL)、水および 5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (各 150 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物 (26.8 g) が純粋な状態で沈殿したため、これを直接続けて反応させることができた。

収量 : 無色の油 26.8 g (74%)

【 0198 】

b) 8 - (4 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - カルボン酸メチルエステル

n - ブチルリチウム (2.5 g、15.7 mL、39.2 mmol) の 2.5 M 溶液を - 78 ° でアルゴン下に無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (3.96 g、5.50 mL、39.2 mmol) の溶液にゆっくりと滴加した。これに 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) ピリミドン (DMPU、10.0 g、9.42 mL、78.2 mmol) および無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の前工程の標題化合物 (8.40 g、39.2 mmol) の溶液に順次滴加した。反応溶液をこの温度で 2 時間さらに撹拌し、その後に無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - フェニルブタン (10.0 g、47.0 mmol) の溶液を滴加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。引き続き、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) を添加し、ついでエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物 (17.7 g) をシクロヘキサン / 酢酸エチル (9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィー (400 g、20 × 7.5 cm) によって精製した。

収量 : 無色の油 10.3 g (76%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.12 (t、3H、J = 7.1 Hz) ; 1.39 -

10

20

30

40

50

1.62 (m、12H) ; 1.91 - 2.03 (m、2H) ; 2.54 (t、2H、J = 7.4 Hz) ; 3.82 (s、4H) ; 4.05 (q、2H、J = 7.1 Hz) ; 7.12 - 7.17 (m、3H) ; 7.22 - 7.28 (m、2H) .

【0199】

c) [8 - (4 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デク - 8 - イル] メタノール

水素化アルミニウムリチウム (2.50 g、67.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中に懸濁させるために、アルゴン下に 65 で無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の前工程の標題化合物 (10.2 g、33.5 mmol) の溶液を滴加し、ついでこの温度で 3 時間攪拌した後に反応は完了した。反応混合物を冷却後に水 (4.5 mL) および 4 N 苛性ソーダ (1.1 mL) で処理し、ついで生じた沈殿物を濾別した。残留物をテトラヒドロフラン (2 × 60 mL) で洗浄し、ついで濾液を減圧濃縮した。生成物が純粋な状態で沈殿したため、これを直接続けて反応させることができた。

収量：淡黄色の油 9.44 g (93%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.14 - 1.32 (m、6H) ; 1.34 - 1.39 (m、2H) ; 1.40 - 1.57 (m、6H) ; 2.57 (t、2H、J = 7.4 Hz) ; 3.17 (d、2H、J = 5.2 Hz) ; 3.82 (s、4H) ; 4.36 (t、1H、J = 5.2 Hz) ; 7.13 - 7.19 (m、3H) ; 7.24 - 7.29 (m、2H) .

【0200】

d) 4 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキサノン

アセトン (150 mL) 中の前工程の標題化合物 (9.40 g、30.9 mmol) の溶液を 1 N 塩酸 (32 mL) で処理し、ついで室温で一晩攪拌した。反応溶液を 1 N 苛性ソーダで pH 8 に調整し、ついで減圧濃縮した。残留物を水 (50 mL) で処理し、引き続きジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。生成物が純粋な状態で沈殿したため、これを直接続けて反応させることができた。

収量：淡黄色の油 7.96 g (99%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.19 - 1.67 (m、10H) ; 2.22 (t、4H、J = 6.8 Hz) ; 2.59 (t、2H、J = 7.5 Hz) ; 3.30 (d、2H、J = 5.2 Hz) ; 4.54 (t、1H、J = 5.1 Hz) ; 7.13 - 7.21 (m、3H) ; 7.24 - 7.29 (m、2H) .

【0201】

e) 4 - (1 - エトキシ - エトキシメチル) - 4 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキサノン

無水ジクロロメタン (100 mL) 中の前工程の標題化合物 (7.95 g、30.5 mmol) の溶液をピリジニウムトシラート (100 mg) およびエチルビニルエーテル (2.64 g、3.51 mL、36.6 mmol) で処理し、ついで室温で一晩攪拌した。反応溶液を引き続き 5% 炭酸水素ナトリウム溶液、水 (各 2 × 50 mL) および塩化ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物 (8.87 g) をシクロヘキサノール / 酢酸エチル (9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィー (400 g、20 × 7.5 cm) によって精製した。

収量：無色の油 6.97 g (69%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.09 (t、3H、J = 7.0 Hz) ; 1.17 (d、3H、J = 5.3 Hz) ; 1.21 - 1.32 (m、2H) ; 1.43 - 1.50 (m、2H) ; 1.52 - 1.70 (m、6H) ; 2.20 - 2.26 (m、4H) ; 2.59 (t、2H、J = 7.5 Hz) ; 3.24 (d、1H、J = 9.4 Hz) ; 3.34 - 3.42 (m、2H) ; 3.49 - 3.59 (m、1H) ; 4.62 (q、1H、J = 5.3 Hz) ; 7.14 - 7.29 (m、5H) .

【0202】

10

20

30

40

50

f) 1 - ジメチルアミノ - 4 - (1 - エトキシエトキシメチル) - 4 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキサンカルボニトリル

4 N 塩酸 (1 . 5 2 m L 、 6 . 1 m m o l) とメタノール (1 . 7 m L) の氷冷した混合物に先ず 4 0 % ジメチルアミン溶液 (3 . 7 4 m L 、 2 4 . 2 m m o l) 、次に前工程の標題化合物 (2 . 0 4 g 、 6 . 1 m m o l) およびシアン化カリウム (9 5 3 m g 、 1 4 . 6 m m o l) を添加した。この生じた懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。懸濁液を水 (1 0 0 m L) で処理し、引き続きジエチルエーテル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで溶剤を減圧濃縮した。

収量：淡黄色の油 2 . 3 0 g (9 7 %)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 0 8 (d t 、 3 H 、 J = 2 . 5 、 7 . 0 H z 、 1 . 0 7 5 (t 、 1 . 5 H 、 J = 7 . 0 H z) ; 1 . 0 8 5 (t 、 1 . 5 H 、 J = 7 . 0 H z) ; 1 . 1 4 - 1 . 1 8 (m 、 3 H) ; 1 . 1 9 - 1 . 3 9 (m 、 6 H) ; 1 . 4 1 - 1 . 6 8 (m 、 6 H) ; 1 . 8 9 - 2 . 0 0 (m 、 2 H) ; 2 . 2 2 (s 、 2 . 6 H) ; 2 . 2 3 (s 、 3 . 4 H) ; 2 . 5 3 - 2 . 6 2 (m 、 2 H) ; 3 . 1 0 (d 、 0 . 5 H 、 J = 9 . 3 H z) ; 3 . 1 3 (d 、 0 . 5 H 、 J = 9 . 2 H z) ; 3 . 2 2 - 3 . 2 9 (m 、 1 H) ; 3 . 3 3 - 3 . 3 9 (m 、 1 H) ; 3 . 4 7 - 3 . 5 9 (m 、 1 H) ; 4 . 5 6 - 4 . 6 3 (m 、 1 H) ; 7 . 1 3 - 7 . 2 9 (m 、 5 H) .

【 0 2 0 3 】

g) [4 - (1 - エトキシエトキシメチル) - 1 - フェニル - 4 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキシル] ジメチルアミン

テトラヒドロフラン中の塩化フェニルマグネシウム (2 . 0 3 g 、 7 . 4 m L 、 1 4 . 8 m m o l) の冷却した 2 M 溶液に無水テトラヒドロフラン (3 0 m L) 中の前工程の標題化合物 (ジアステレオ異性体混合物、 2 . 3 0 g 、 5 . 9 m m o l) の溶液をアルゴン下にゆっくりと滴加し、ついで引き続き室温で一晩攪拌した。反応溶液を塩化アンモニウムの飽和溶液および水 (各 2 0 m L) で処理し、相を分離し、ついで水性相をジエチルエーテル (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液 (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物 2 . 7 3 g がジアステレオ異性体混合物として沈殿し、この粗製生成物を酢酸エチル / メタノール (9 : 1) を用いた MPLC (LiChro prep Si 60 15 - 25 μm、 2 3 0 g 、 3 . 6 × 4 6 c m) によって完全に分離した。

非極性ジアステレオ異性体：

収量：淡黄色の油 9 1 8 m g (3 6 %)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 0 0 (t 、 3 H 、 J = 7 . 1 H z) ; 1 . 0 6 (d 、 3 H 、 J = 5 . 3 H z) ; 1 . 1 0 - 1 . 2 0 (m 、 2 H) ; 1 . 2 1 - 1 . 2 9 (m 、 2 H) ; 1 . 3 2 - 1 . 4 8 (m 、 2 H) ; 1 . 5 1 - 1 . 6 2 (m 、 2 H) ; 1 . 9 0 (s 、 6 H) ; 1 . 9 2 - 1 . 9 9 (m 、 4 H) ; 2 . 5 9 (t 、 2 H 、 J = 7 . 6 H z) ; 2 . 9 8 (d 、 1 H 、 J = 9 . 3 H z) ; 3 . 1 1 (d 、 1 H 、 J = 9 . 3 H z) ; 3 . 2 1 - 3 . 2 9 (m 、 2 H) ; 3 . 3 9 - 3 . 5 0 (m 、 2 H) ; 4 . 4 8 (q 、 1 H 、 J = 5 . 3 H z) ; 7 . 1 3 - 7 . 3 7 (m 、 1 0 H) .

【 0 2 0 4 】

h) (- 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (4 - フェニルブチル) シクロヘキシル) メタノール (非極性ジアステレオ異性体)

アセトン (5 0 m L) 中の前工程の標題化合物 (非極性ジアステレオ異性体) (4 6 9 m g 、 1 . 1 m m o l) の溶液を 2 N 塩酸 (2 m L) で処理し、ついで室温で 1 8 時間攪拌した。反応溶液を 1 N 苛性ソーダで pH 8 に調整し、減圧濃縮し、ついで残留物を水 (5 0 m L) に取り、ついでジクロロメタン (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液 (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物 (3 8 1 m g) を酢酸エチル / メタノール (4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィー (1 8 g 、 2 0 × 2 . 0 c m) によって精製した。

収量：白い固体 3 2 5 m g (8 1 %)

融点：105 - 106

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.00 - 1.14 (m, 2H) ; 1.18 - 1.28 (m, 2H) ; 1.29 - 1.41 (m, 4H) ; 1.49 - 1.60 (m, 2H) ; 1.81 - 1.85 (m, 1H) ; 1.90 (s, 6H) ; 1.94 - 2.06 (m, 3H) ; 2.59 (t, 2H, J = 7.7 Hz) ; 3.02 (d, 2H, J = 5.2 Hz) ; 4.21 (t, 1H, J = 5.2 Hz) ; 7.13 - 7.37 (m, 10H) .

¹³C - NMR (DMSO - d₆) : 22.4 ; 28.1 ; 28.2 ; 32.2 ; 34.1 ; 34.3 ; 35.9 ; 36.7 ; 37.9 ; 60.1 ; 66.2 ; 125.5 ; 125.7 ; 126.0 ; 127.2 ; 127.3 ; 128.1 ; 128.2 ; 137.4 ; 142.4 .

LC - MS (方法 : ASCA - 7MIN - 80GRAD.M) : m/z : [M + 1]⁺ = 366.6、R_t 2.38 min .

【0205】

例21

(-4-(ジメチルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルブチル)シクロヘキシル)メタノール(極性ジアステレオ異性体)

a) [4-(1-エトキシエトキシメチル)-1-フェニル-4-(4-フェニルブチル)シクロヘキシル]ジメチルアミン

例20、工程g)についての合成工程の際にクロマトグラフィーによる分離によって極性ジアステレオ異性体も純粋な状態で生じていた。

極性ジアステレオ異性体：淡黄色の油700mg(27%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.96 - 1.23 (m, 14H) ; 1.36 - 1.57 (m, 4H) ; 1.90 (s, 6H) ; 1.92 - 2.00 (m, 4H) ; 2.45 - 2.47 (m, 1H) ; 3.16 - 3.21 (m, 1H) ; 3.35 - 3.43 (m, 1H) ; 3.51 - 3.61 (m, 1H) ; 4.61 (q, 1H, J = 5.2 Hz) ; 7.09 - 7.38 (m, 10H) .

【0206】

b) (-4-(ジメチルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルブチル)シクロヘキシル)メタノール(極性ジアステレオ異性体)

テトラヒドロフラン(5mL)中の前工程の標題化合物(622mg、1.42mmol)の溶液を氷酢酸(3.0mL)および水(1.5mL)で処理し、ついで先ず8時間還流下に撹拌した。反応がまだ完了していなかったため、一晩50℃で、さらに引き続き再度8時間還流下に撹拌した。その際、反応はなお依然として完全には完了していなかったが、反応溶液を減圧濃縮し、残留物を数回トルエン(3×10mL)に取り、ついでそれぞれ再び減圧濃縮した。残留物を5%炭酸水素ナトリウム溶液に取り(30mL)、ついで酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物がまだ出発物質を含有していたので、粗製生成物を酢酸エチル/メタノール(4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィー(400g、20×7.5cm)によって分離した(77mg)。先ず著しく極性の目的化合物245mgのみが得られた。カラムをメタノール(500mL)で洗浄することによって更なる生成物(220mg)を単離した。

収量：白い固体465mg(86%)

融点：123

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.90 - 1.03 (m, 2H) ; 1.11 (br s, 4H) ; 1.35 - 1.53 (m, 4H) ; 1.92 (br s, 10H) ; 2.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz) ; 3.25 (d, 2H, J = 4.9 Hz) ; 4.35 (t, 1H, J = 4.7 Hz) ; 7.09 - 7.15 (m, 3H) ; 7.18 - 7.24 (m, 3H) ; 7.28 - 7.39 (m, 4H) .

¹³C - NMR (DMSO - d₆) : 22.3 ; 28.1 ; 28.2 ; 35.2 ; 35.7 ; 37.6 ; 38.9 ; 59.9 ; 65.3 ; 125.4 ; 126.1 ; 127.4 ;

10

20

30

40

50

1 2 8 . 0 ; 1 2 8 . 1 ; 1 4 2 . 3 .

【 0 2 0 7 】

例 2 2

[4 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノメチル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

工程 1 :

4 - ベンジル - 1 - (ジメチルアミノ) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキサノール

4 N 塩酸 (3 m L) およびメタノール (1 . 0 5 m L) の混合物に氷冷下に 4 0 % のジメチルアミン水溶液 (2 . 8 m L 、 2 2 . 1 m m o l) 、 4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキサノール (1 . 1 3 g 、 4 . 6 0 m m o l) およびシアン化カリウム (0 . 7 0 g 、 1 1 . 0 m m o l) を添加した。混合物を室温で 2 日攪拌し、ついで引き続き水 (2 0 0 m L) を添加した後にエーテル (4 × 1 5 0 m L) で抽出した。溶液の蒸発濃縮後に残留物をジクロロメタン (2 0 0 m L) に取り、ついで硫酸マグネシウムで一晩乾燥させ、濾過し、ついで溶剤を真空中で除去した。上記ニトリルが油として得られ、これを十分に結晶化させた。

収量 : 1 . 0 6 g (7 7 %)

¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 2 3 (2 H 、 m) ; 1 . 7 4 (2 H 、 m) ; 2 . 1 6 (6 H 、 s) ; 2 . 2 4 (6 H 、 s) ; 2 . 3 2 (2 H 、 m) ; 2 . 6 8 (2 H 、 s) ; 7 . 1 6 (5 H 、 m) .

【 0 2 0 8 】

工程 2 :

[4 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノメチル) - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

工程 1 の標題化合物 (0 . 8 8 g 、 2 . 9 4 m m o l) を T H F (3 5 m L) 中に溶解させ、さらに氷冷下に一滴ずつ 2 M 塩化フェニルマグネシウム溶液 (5 . 1 m L 、 1 0 . 2 m m o l) で処理した。反応溶液を 8 時間加熱し沸騰させた。後処理のために溶液を氷冷下に 2 0 % の N H₄ C l 溶液 (0 . 6 m L) および水 (0 . 4 m L) で処理し、エーテル (3 × 2 5 m L) で抽出し、このエーテル溶液を水で洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、ついで減圧濃縮した。残留物を E t O H / E E (1 : 2 0) を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。二画分が得られ、その際、比較的極性画分 (3 0 0 m g) は L C M S によればとりわけ所望の物質を含有していた。

収量 : 9 0 m g (9 %)

¹ H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 2 3 (4 H 、 m) ; 1 . 3 9 (2 H 、 m) ; 1 . 8 2 (2 H 、 s) ; 1 . 8 9 (6 H 、 s) ; 2 . 0 9 (6 H 、 s) ; 2 . 1 0 (2 H 、 m) ; 2 . 7 3 (2 H 、 s) ; 7 . 2 5 (1 0 H 、 m) .

【 0 2 0 9 】

例 2 3

(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - ジメチル - アミン

工程 1 :

5 - シアノ - 2 - オキソ - 5 - フェニル - シクロヘキサノール - エチルエステル

無水トルエン (1 0 7 0 m L) 中のシアン化ベンジル (3 5 . 6 g 、 3 0 4 m m o l) およびプロモプロピオン酸 - エチルエステル (1 2 6 g 、 6 9 4 m m o l) の溶液に 0 ~ 5 で N a N H₂ (1 0 0 g 、 2 5 6 0 m m o l) を攪拌下に少量ずつ 3 時間にわたって添加した。引き続き、6 時間加熱し沸騰させた (反応が最初発熱性であったため、一時的に加熱浴を取り除かねばならなかった) 。引き続き、この混合物を 0 に冷却し、さらに酢酸 (2 4 0 m L) と水 (1 2 0 m L) の混合物を用いて急冷した。トルエン相を分離し、水性相をトルエン (2 × 2 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機相を N a H C O₃ 溶液 (2 × 2 0 0 m L) および水 (2 × 2 0 0 m L) で洗浄し、ついで N a₂ S O₄ で乾燥させ

た。

【0210】

引き続き、溶剤を真空中で除去した。

収量：褐色の固体 70.8 g (86%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.25 (3H, t) ; 2.24 - 2.88 (6H, m) ; 4.19 (2H, q) ; 7.50 (5H, m) .

【0211】

工程2：

4 - オキソ - 1 - フェニル - シクロヘキサンカルボニトリル

工程1の標題化合物 (70.8 g、261 mmol) を酢酸 (810 mL) と濃塩酸 (354 mL) の混合物中でDC検査 (DC - Controlle) 下に3.5時間加熱し沸騰させた。引き続き、この混合物を0~5 に冷却し、水 (1 L) で希釈し、NaClで飽和させ、ついで冷間で酢酸エステル (3 x 300 mL) で抽出した。酢酸エステル相を水で洗浄し、ついで減圧濃縮した。固形の残留物を再度酢酸エステルに溶解させ、NaHCO₃ 溶液で洗浄し、ついで濃縮乾固した。

収量 黄色の固体 43.3 g (83%)

【0212】

残留物をさらに精製することなくエチレングリコールとの反応に使用した。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 2.41 (6H, m) ; 2.71 (2H, m) ; 7.40 (3H, m) ; 7.60 (2H, m) .

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 35.3 ; 38.1 ; 42.3 ; 121.7 ; 125.6 ; 128.2 ; 129.0 ; 139.2 ; 206.7 .

【0213】

工程3：

8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボニトリル

工程2の標題化合物 (43.3 g、217 mmol) およびエチレングリコール (27.4 g、435 mmol) をトルエン (430 mL) 中でp - トルエンスルホン酸 (1.87 g、10.9 mmol) の添加下に水分離器で3時間還流しながら煮沸した。

【0214】

終了後に冷却し、NaHCO₃ 溶液および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：固体 48.8 g (96%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.85 (4H, m) ; 2.13 (4H, m) ; 3.92 (4H, s) ; 7.44 (5H, m) .

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 32.1 ; 34.0 ; 42.5 ; 63.8 ; 106.1 ; 122.1 ; 125.5 ; 128.0 ; 128.9 ; 139.9 .

【0215】

工程4：

C - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デク - 8 - イル) - メチルアミン

無水THF (25 mL) 中のLiAlH₄ (1.87 g、49.3 mmol) の混合物に保護ガス下にゆっくりと無水THF (70 mL) 中の工程3の標題化合物 (10.0 g、41.1 mmol) の溶液を滴加した。引き続き還流下に3時間攪拌した。反応混合物の冷却後に氷冷下に少量のTHFで希釈した水溶液 (1.87 mL、104 mmol) を滴加し、ついで10分後攪拌した。その後で少量のTHFで希釈した15%のNaOH水溶液 (1.87 mL、8.17 mmol) を滴加し、ついで引き続き再び水 (5.6 mL) を添加した。

【0216】

生成した沈殿物を珪藻土上で濾別し、ついで溶剤を真空中で除去した。残留物としてアミンが残った。

収量：黄色の油 7.96 g、(78%)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 29.9 ; 31.0 ; 42.7 ; 53.9 ; 63.5 ; 108.3 ; 125.5 ; 126.8 ; 128.2 ; 143.8 .

【0217】

工程 5 :

ジメチル - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デク - 8 - イルメチル) - アミン

工程 4 の標題化合物 (5.40 g、21.8 mmol) をアセトニトリル (150 mL) 中に溶解させ、その際、混濁した溶液が生じた。37% のホルマリン水溶液 (30.6 mL、407 mmol) を添加した。このバッチを RT で 20 分攪拌し、ついで引き続き水素化シアノホウ素ナトリウム (5.76 g、91.7 mmol) で処理した。反応をクロロホルム / メタノール (9 : 1) 中の DC によって追跡した。4 時間後にこの溶液を酢酸で pH 7 に調整し、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルムに取り、 NaHCO_3 溶液で洗浄し、ついで水性相をエーテルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物をクロロホルム / メタノール (50 : 1 20 : 1 9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：5.40 g (67%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.32 (2H、m) ; 1.56 (2H、m) ; 1.77 (2H、m) ; 1.91 (6H、s) ; 2.14 (2H、m) ; 2.28 (2H、s) ; 3.80 (4H、m) ; 7.16 - 7.39 (5H、m) .

【0218】

工程 6 :

4 - ジメチルアミノメチル - 4 - フェニル - シクロヘキサノン

工程 5 の標題化合物 (5.40 g、19.6 mmol) を 5% の H_2SO_4 (300 mL) 中に溶解させ、ついで RT で 1 日攪拌した。引き続き、溶液を 3 回エーテルで洗浄し、ついでエーテル相を捨てた。水性相を氷冷下に 5 N NaOH でアルカリ性にし、ついで 3 回ジクロロメタンで抽出した。有機相を少量の水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：4.89 g (100%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.92 (6H、s) ; 1.94 - 2.00 (2H、m) ; 2.07 - 2.25 (4H、m) ; 2.39 - 2.46 (4H、m) ; 7.23 (1H、m) ; 7.37 (2H、m) ; 7.48 (2H、m) .

【0219】

工程 7 :

1 - ジメチルアミノ - 4 - ジメチルアミノメチル - 4 - フェニル - シクロヘキサンカルボニトリル

4 N 塩酸 (5 mL) およびメタノール (3 mL) の混合物に氷冷下に 40% のジメチルアミン水溶液 (12.8 mL、21.1 mmol) を滴加した。引き続き、工程 6 の標題化合物 (4.89 g、21.1 mmol) および KCN (3.30 g、50.7 mmol) を順次添加した。この混合物を RT で 3 日攪拌した。後処理のためにこのバッチを水 (10 mL) で処理し、ついでジエチルエーテル (3 x 20 mL) で抽出した。エーテル相を減圧濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 (20 mL) に取り、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：5.16 g (86%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 1.28 (2H、m) ; 1.69 (2H、m) ; 1.94 (6H、s) ; 2.05 (2H、m) ; 2.15 (6H、s) ; 2.26 (2H、m) ; 2.37 (2H、s) ; 7.19 (1H、m) ; 7.35 (4H、m) .

【0220】

工程 8 :

(4 - ジメチルアミノメチル - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - ジメチル - アミ

ン

a b s . T H F (1 0 m L) 中の工程 7 の標題化合物 (1 . 0 0 g 、 3 . 5 m m o l) の溶液に窒素雰囲気下で氷冷しながら 1 0 でゆっくりと T H F (3 . 5 m L 、 7 . 0 m m o l) 中の 2 M 塩化フェニルマグネシウム溶液を滴加した。この溶液を R T で 2 0 時間撹拌した。引き続き、2 0 % の NH_4Cl 溶液 (5 m L) および水 (2 m L) を添加し、ついでこの溶液をエーテル (3 × 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 m L) および飽和 $NaCl$ 溶液 (2 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。クロロホルム / メタノール (2 0 : 1) を用いた残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって生成物の塩が得られ、これを 1 N $NaOH$ で遊離し、クロロホルムで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで真空中で溶剤を除去した。

10

収量：非極性ジアステレオ異性体、多孔質の固体 3 3 6 m g (2 8 %) 1H - NMR ($CDCl_3$) : 1 . 3 9 (2 H 、 m) ; 1 . 6 5 - 1 . 7 8 (2 H 、 m) ; 1 . 8 2 (6 H 、 s) ; 1 . 9 6 (6 H 、 s) ; 2 . 2 0 (2 H 、 s) ; 2 . 2 8 - 2 . 4 1 (4 H 、 m) ; 7 . 1 5 - 7 . 4 4 (1 0 H 、 m) .

【 0 2 2 1 】

例 2 4

(E) - N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - 3 - フェニル - アクリルアミド (非極性ジアステレオマー)

例 8 からの標題化合物 (2 0 2 m g 、 0 . 6 5 6 m m o l) を無水 T H F (2 0 m L) にあらかじめ導入し、ついで T E A (9 7 μ L 、 0 . 7 0 2 m m o l) で処理した。引き続き、ケイ皮酸塩化物 (1 1 6 m g 、 0 . 7 0 2 m m o l) を添加した。このバッチを室温で 2 0 時間撹拌した。この反応時間後にこのバッチを真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エステル (2 0 m L) に取り、ついで飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (2 × 2 0 m L) および飽和 $NaCl$ 溶液 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム / メタノール (2 0 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

収量：9 5 m g (3 3 %)

1H - NMR ($DMSO-d_6$) : 1 . 6 1 (2 H 、 b s) ; 1 . 9 7 (5 H 、 b s) ; 2 . 4 5 (1 H 、 m) ; 2 . 4 9 (4 H 、 m) ; 2 . 9 4 (3 H 、 b s) ; 3 . 2 3 (1 H 、 s) ; 3 . 3 5 (1 H 、 s) ; 3 . 3 5 (2 H 、 m) ; 7 . 0 2 (1 H 、 m) ; 7 . 2 5 (2 H 、 m) ; 7 . 3 4 (9 H 、 m) ; 7 . 4 6 (2 H 、 m) ; 7 . 5 7 (2 H 、 m) .

30

【 0 2 2 2 】

例 3 3

(4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - N - メチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン (極性ジアステレオマー)

工程 1 :

4 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノメチル - 1 - メチルアミノ - シクロヘキサンカルボニトリル

0 に冷却した 4 N 塩酸 (6 . 6 m L) およびメタノール (4 . 0 0 m L) の溶液に 4 0 % のメチルアミン水溶液 (1 5 . 3 m L 、 1 2 1 m m o l) および、メタノール (2 5 m L) 中に溶解させた 4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキサノン (6 . 2 0 g 、 2 5 . 3 m m o l) を添加した。引き続き、反応混合物をシアン化カリウム (4 . 0 0 g 、 6 0 m m o l) で処理し、ついで室温で 5 日撹拌した。後処理のために混合物を水 (1 8 0 m L) で希釈し、ついでエーテル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。

40

収量：5 . 8 0 g (8 1 %)

1H - NMR ($DMSO-d_6$) : 1 . 3 5 (5 H 、 m) ; 1 . 5 8 (8 H 、 m) ; 2 . 2 5 (6 H 、 m) ; 2 . 6 5 (4 H 、 m) ; 4 . 3 5 (1 H 、 m) ; 7 . 1 4 (3 H 、 m) ; 7 . 2 8 (2 H 、 m) .

50

【 0 2 2 3 】

工程 2 :

(4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - メチル - 1 - フェニルシクロヘキサンアミン (極性ジアステレオマー)

フェニルリチウム (33 mL、60 mmol、ジブチルエーテル中の 1.8 M 溶液) をアルゴン下、ついで室温で一滴ずつジエチルエーテル (60 mL) 中の工程 1 からの標題化合物 (5.70 g、20 mmol) の溶液で処理した。それにより反応溶液は 35 に発熱し、ついで固体が沈殿した。反応混合物を還流下に 30 分攪拌し、引き続き、氷浴中で 20 % の NH_4Cl 溶液 (40 mL) で加水分解し、ついで有機相を分離した。水性相をエーテル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム / メタノール (20 : 1 9 : 1 1 : 1 1 % TEA) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

【 0 2 2 4 】

極性ジアステレオマーがきれいに得られた。非極性ジアステレオマーを不純な状態で単離した。収量 : 極性ジアステレオマー 1.40 g (21 %)

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.13 (2 H、m) ; 1.74 (4 H、m) ; 1.89 (3 H、m) ; 1.96 (4 H、m) ; 2.23 (6 H、s) ; 2.68 (2 H、s) ; 7.15 (4 H、m) ; 7.26 (2 H、m) ; 7.33 (2 H、m) ; 7.48 (2 H、m) .

【 0 2 2 5 】

20

例 3 4

(1 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - メチル - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

アセトニトリル (40 mL) 中の例 3 3 からの標題化合物 (1.40 g、4.16 mmol) およびホルマリン (5.8 mL、37 % の水溶液) の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム (1.03 g、16.6 mmol) で処理し、ついで室温で 45 分攪拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで室温で 45 分攪拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (40 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3×40 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を酢酸エチル (メタノール + 2 30 % TEA) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 200 mg (14 %)

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.10 (2 H、m) ; 1.56 (2 H、m) ; 1.89 (6 H、s) ; 2.00 (2 H、m) ; 2.04 (2 H、s) ; 2.11 (2 H、m) ; 2.25 (6 H、s) ; 2.58 (2 H、m) ; 7.19 (10 H、m) .

【 0 2 2 6 】

例 3 7

[4 - (ジメチルアミノメチル) - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

abs. THF (10 mL) 中の標題化合物 例 2 3、工程 7 (1.00 g、3.5 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で氷冷しながら 1 - 10 でゆっくりと THF (3.5 mL、7.0 mmol) 中の 2 M 塩化フェニルマグネシウム溶液を滴加した。この溶液を RT で 20 時間攪拌した。引き続き、20 % の NH_4Cl 溶液 (5 mL) および水 (2 mL) を添加し、ついでこの溶液をエーテル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 mL) および飽和 NaCl 溶液 (2 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。クロロホルム / メタノール (20 : 1 9 : 1 4 : 1 1 : 1 1 : 1 + 1 % NH_3 MeOH + 1 % NH_3) を用いた残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって 20 : 1 で非極性のジアステレオ異性体の塩酸塩が得られ、これを 1 N NaOH で遊離し、クロロホルムで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。MeOH + 1 % NH_3 を用いて極性ジアステレオ異性体を得られた。第 1 のスペクト 50

40

50

ルがこの場合にも同様に塩を示していたため、極性ジアステレオ異性体をも 1 N NaOH で遊離し、クロロホルムで抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：極性ジアステレオ異性体、多孔質の固体 81 mg (7%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.59 (2H、ブロード) ; 1.77 - 1.86 (2H、m) ; 1.89 (6H、s) ; 1.95 (6H、s) ; 1.97 - 2.05 (2H、m) ; 2.25 (2H、m) ; 2.39 (2H、s) ; 7.07 - 7.37 (10H、m) .

【0227】

例 4 2

(E)-N-[[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-シクロヘキシル]-メチル]-3-フェニル-アクリルアミド (極性ジアステレオマー)

10

工程 1 :

4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-シクロヘキサンカルバルデヒド abs. THF (25 mL) 中の (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (6.58 g、19.2 mmol) の溶液に 0 でアルゴン下に abs. THF (25 mL) 中に溶解させた KOtBu (2.15 g、19.2 mmol) を滴加した。生じた赤い溶液を 30 分後に 0 で abs. THF (25 mL) 中の 4-ジメチル-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-シクロヘキサノン (3.0 g、12.76 mmol) の溶液で処理し、ついで RT で一晩撹拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物を 1 M 硫酸 (50 mL) で処理し、ついで 2 時間撹拌した。その際析出した沈殿物を分離し、ついで濾液 (pH 1) をエーテル (6 × 30 mL) で洗浄した。その水溶液を 5 N NaOH で pH 11 に調整し、ついで酢酸エステルで抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

20

収量：褐色の油 3.20 g (100%)

ジアステレオマー混合物 1 : 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.20 (1H、m) ; 1.62 (2H、m) ; 1.75 (3H、m) ; 1.93 (6H、s) ; 2.37 (3H、m) ; 7.12 (3H、m) ; 7.40 (1H、m) ; 9.50 (0.5H、s) ; 9.62 (0.5H、s) .

【0228】

工程 2 :

30

4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-シクロヘキサンカルバルデヒド

abs. ジクロロメタン (50 mL) 中の工程 1 の標題化合物 (2.73 g、10.95 mmol) の溶液を 0 でアルゴン下に t-BuOK (1.47 g、13.14 mmol) およびヨウ化メチル (747 μl、12 mmol) で処理した。

【0229】

30 分後にこのバッチを RT に加温し、ついで引き続き一晩撹拌した (固体が沈殿した)。反応混合物を NaCl の飽和溶液 (50 mL) で処理し、ついでジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル/MeOH 20 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

収量：1.39 g (51%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.85 (1.5H、s) ; 1.00 (1.5H、s) ; 1.50 (1H、m) ; 1.54 - 1.77 (4H、m) ; 1.89 - 1.95 (7H、m) ; 2.11 - 2.31 (2H、m) ; 7.11 (3H、m) ; 7.38 (1H、m) ; 9.36 (0.5H、s) ; 9.44 (0.5H、s) .

【0230】

工程 3 :

4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-シクロヘキサンカルバルデヒドオキシム

50

abs. エタノール (20 mL) 中の工程 2 の標題化合物 (1.38 g、5.53 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (576 mg、8.3 mmol) の溶液を Amberlyst A 21 (3.9 g) で処理し、ついで RT で 16 時間撹拌した。このイオン交換体を濾別し、溶液を蒸発濃縮し、ついで残留物を 1 N NaOH でアルカリ性にした。水性相を酢酸エステルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：1.54 g (100%)

【0231】

工程 4：

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

水素化アルミニウムリチウム (440 mg、11.6 mmol) をアルゴン下に abs. THF (50 mL) 中に懸濁させ、一滴ずつ abs. THF (20 mL) 中の工程 3 の標題化合物 (1.54 g、5.53 mmol) の溶液で処理し、ついで 4 時間還流下に煮沸した。引き続き、このバッチを 10 で水 (10 mL) で加水分解し、ついで珪藻土上で濾別した。THF を真空中で除去し、残留物を 1 N NaOH で pH 11 に調整し、ついで酢酸エステルで抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を MeOH + 2% NH₃ を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって分離した。

収量：435 mg (30%、非極性ジアステレオマー)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.85 (3H, s) ; 1.03 (2H, m) ; 1.29 (2H, m) ; 1.83 (2H, m) ; 1.91 (6H, s) ; 2.08 (2H, m) ; 2.17 (2H, s) ; 7.09 (3H, m) ; 7.38 (1H, m) .

収量：510 mg (35%、極性ジアステレオマー)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.72 (3H, s) ; 1.00 (2H, m) ; 1.49 (2H, m) ; 1.78 (2H, m) ; 1.91 (6H, s) ; 2.07 (2H, m) ; 2.38 (2H, s) ; 7.09 (3H, m) ; 7.39 (1H, m) .

【0232】

工程 5：

(E) - N - [[4 - ジメチルアミノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - シクロヘキシル] - メチル] - 3 - フェニル - アクリルアミド (極性ジアステレオマー)

abs. ジクロロメタン (10 mL) 中の工程 4 の標題化合物 (極性ジアステレオマー) (250 mg、0.94 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (169 μl、1.0 mmol) の溶液をケイ皮酸塩化物 (166 mg、1.0 mmol) で処理し、ついで RT で 24 時間撹拌した。有機溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル / MeOH 4 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：多孔質の固体 295 mg (80%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.77 (3H, s) ; 1.03 (2H, m) ; 1.53 (2H, m) ; 1.87 (2H, m) ; 1.93 (6H, s) ; 2.12 (2H, m) ; 3.17 (2H, d) ; 6.76 (1H, d) ; 7.07 (3H, m) ; 7.37 (5H, m) ; 7.56 (2H, m) ; 7.96 (1H, t) .

【0233】

例 48

[4 - (ブチル - メチル - アミノ) - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

工程 1：

N - (4 - ジメチルアミノ - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - ブチルアミド

例 8 からの標題化合物 (308 mg、1.0 mmol) を無水 THF (15 mL) にあらかじめ導入し、ついで TEA (165 μL、1.2 mmol) およびブチリルクロリド

10

20

30

40

50

(103 mg、1.2 mmol、 $V = 124 \mu\text{L}$)で処理した。このバッチを室温で20時間攪拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エステル(20 mL)に取り、ついで飽和 NaHCO_3 溶液(2×20 mL)で、さらに飽和 NaCl 溶液(2×20 mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(50:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 206 mg (53%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.76 (3H, t); 1.41 (2H, q); 1.60 (2H, m); 1.95 (6H, s); 2.22 (4H, t); 2.33 (2H, m); 2.82 (3H, s); 7.20 - 7.39 (10H, m).

【0234】

工程2:

[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)

工程1の標題化合物(200 mg、0.528 mmol)を abs. THF (15 mL)中に溶解させた。 LiAlH_4 (39 mg、1.06 mmol)をアルゴン下に添加した。このバッチを還流下に7時間煮沸した。引き続き、このバッチを室温に冷却し、氷冷下に THF (12 mL)および H_2O (5 mL)で処理し、ついで30分後攪拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ついでジクロロメタン(50 mL)で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。

収量: 194 mg (100%)、油

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.74 (3H, t); 1.12 (4H, m); 1.73 (4H, ブロード); 1.83 (6H, s); 1.90 (3H, s); 1.92 (1H, s); 1.96 (2H, ブロード); 2.25 (4H, ブロード); 7.25 (2H, m); 7.38 (8H, m).

【0235】

例49

[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)

例9の標題化合物(308 mg、1.0 mmol)およびブチルアルデヒド(72 mg、1.0 mmol、 $V = 89 \mu\text{L}$)を abs. アセトニトリル (30 mL)中にあらかじめ導入し、ついで水素化シアノホウ素ナトリウム(250 mg、4.0 mmol)で処理した。このバッチを室温で45分で攪拌し、引き続き konz. 酢酸 (約500 μL)で処理し、ついでさらに45分室温で攪拌した。後処理のためにこのバッチを真空中で濃縮乾固した。残留物を2N NaOH で処理し、ついでエーテル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(9:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 111 mg (30%)、油

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.86 (3H, t); 1.30 (6H, m); 2.05 (12H, m); 2.35 (5H, m); 7.29 (10H, m).

【0236】

例50

[4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)

工程1:

N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-ベンズアミド

例8からの標題化合物(308 mg、1.0 mmol)を無水 THF (15 mL)にあらかじめ導入し、ついで TEA (165 μL 、1.2 mmol)および塩化ベンゾイル(168 mg、1.2 mmol、 $V = 147 \mu\text{L}$)で処理した。このバッチを室温で16時

10

20

30

40

50

間攪拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エステル (20 mL) に取り、ついで飽和 NaHCO_3 溶液 (2 × 20 mL) で、さらに飽和 NaCl 溶液 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (20 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 169 mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.75 (2H, m) ; 1.98 (6H, s) ; 2.38 (3H, m) ; 2.55 (2H, m) ; 2.69 (4H, s) ; 7.24 - 7.41 (13H, m) ; 7.54 (2H, d) .

【0237】

10

工程2 :

[4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

工程1からの標題化合物 (160 mg、0.387 mmol) を abs. THF (15 mL) 中に溶解させ、ついで LiAlH_4 (29 mg、0.775 mmol) でアルゴン下に処理した。このバッチを還流下に7時間煮沸し、ついで引き続き室温に冷却した。このバッチに氷冷下に THF (5 mL) および H_2O (5 mL) を添加し、ついで30分後攪拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ついでジクロロメタン (50 mL) で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。

収量 : 149 mg (97%)

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.78 (3H, s) ; 1.85 (10H, s) ; 2.33 (4H, m) ; 3.14 (2H, bs) ; 7.04 - 7.20 (4H, m) ; 7.31 (2H, m) ; 7.40 (9H, m) .

【0238】

例51

[4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程1 :

N - (4 - ジメチルアミノ - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - ベンズアミド

30

例9からの標題化合物 (308 mg、1.0 mmol) を無水 THF (15 mL) にあらかじめ導入し、ついで TEA (165 μL 、1.2 mmol) および塩化ベンゾイル (168 mg、1.2 mmol、 $V = 147 \mu\text{L}$) で処理した。このバッチを室温で16時間攪拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エステル (20 mL) に取り、ついで飽和 NaHCO_3 溶液 (2 × 20 mL) で、さらに飽和 NaCl 溶液 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (20 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 304 mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.63 (2H, m) ; 1.92 - 2.00 (10H, m) ; 2.52 (1H, m) ; 2.76 (3H, s) ; 7.16 (1H, m) ; 7.28 (4H, m) ; 7.39 - 7.49 (10H, m) .

40

【0239】

工程2 :

[4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程1からの標題化合物 (290 mg、0.702 mmol) を abs. THF (15 mL) 中に溶解させ、ついで LiAlH_4 (52 mg、1.40 mmol) でアルゴン下に処理した。このバッチを還流下に7時間煮沸し、ついで引き続き室温に冷却した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ついでジクロロメタン (5

50

0 mL) で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。

収量：250 mg (89%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.43 (1H, m); 1.72 - 1.76 (1H, m); 1.89 (3H, s); 1.99 (6H, s); 2.42 (3H, ブロード); 3.25 (2H, bs); 7.16 - 7.39 (15H, m).

【0240】

例 66

2 - [(4-ジメチルアミノ-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-酢酸(極性ジアステレオマー)

工程 1 :

[(4-ジメチルアミノ-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-酢酸-t-ブチルエステル

abs. DMF (10 mL) 中の例 9 の標題化合物 (246 mg、0.8 mmol) およびプロモ酢酸-t-ブチルエステル (132 μ l、0.9 mmol) の溶液を炭酸カリウム (124 mg、0.9 mmol) で処理し、ついで RT で 20 時間撹拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残留物をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させ、水 (2 \times 10 mL) および NaCl の飽和溶液 (2 \times 10 mL) で洗浄し、ついで Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル/MeOH 20 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：133 mg (39%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s); 1.78 (2H, bs); 1.95 (2H, bs); 2.09 (6H, s); 2.21 (3H, s); 2.43 (4H, m); 2.92 (2H, s); 7.16 - 7.31 (10H, m).

【0241】

工程 2 :

2 - [(4-ジメチルアミノ-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-酢酸(極性ジアステレオマー)

工程 1 の標題化合物 (130 mg、0.3 mmol) をアニソール (0.5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2.5 mL) 中に溶解させ、ついで RT で 20 時間撹拌した。引き続き、真空中で濃縮乾固し、固形の残留物を 1N NaOH と十分に撹拌し、固体を濾過し、水で洗浄し、ついで真空乾燥させた。

収量：69 mg (63%)

融点：270 - 273

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.70 (3H, br); 1.96 (6H, s); 2.00 (3H, s); 2.25 (2H, m); 2.45 (4H, m); 3.32 (2H, s); 7.14 (2H, m); 7.25 (8H, m).

【0242】

表 1 - 1 に掲げた出発化合物を使用することを除いて例えば例 66 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0243】

【表 1】

表 1 - 1 :

例 No.	出発化合物	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
67	例 8	2-[(4-ジメチルアミノ-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-酢酸(非極性ジアステレオマー)	63(367)

【0244】

例 68

[1 - (4-メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

10

20

30

40

50

工程 1 :

[8 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デク - 8 - イル] - ジメチル - アミン

マグネシウム (3 . 6 5 g 、 1 5 0 m m o l) およびヨウ素結晶を窒素雰囲気下にあらかじめ導入し、ついで加熱した。引き続き、a b s . エーテル (1 0 m L) を添加し、ついで、エーテルが容易に沸騰するように、a b s . エーテル (1 5 0 m L) 中の 4 - ブロモアニソール (1 8 . 8 m L 、 1 5 0 m m o l) の溶液を滴加した。生じた溶液を R T で 1 時間、後攪拌し、引き続き R T で一滴ずつ a b s . T H F (1 0 0 m L) 中の 8 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボニトリル (1 0 . 5 g 、 5 0 . 0 m m o l) の溶液で処理し、その際、溶液はこの添加中 3 7 - 4 0 ° に発熱し沸騰した。この溶液から沈殿物が生じ、このバッチを R T で一晩攪拌した。この溶液を氷冷下に NH_4Cl 溶液 (1 5 0 m L) で処理し、相を分離し、水性相を 3 回エーテルで抽出し、合わせた有機相を NaCl の飽和溶液および水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。酢酸エチル/メタノール (2 0 : 1 9 : 1 4 : 1 1 : 4 MeOH) を用いた残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって所望の生成物が得られた。

収量 : 6 . 8 0 g (4 7 %)

【 0 2 4 5 】

工程 2 :

4 - ジメチルアミノ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキサノン

工程 1 の標題化合物 (6 . 8 0 g 、 2 3 m m o l) をエーテル (1 0 0 m L) 中に溶解させ、5 % の H_2SO_4 (1 0 0 m L) で処理しついでこの溶液を R T で 2 日強く攪拌した。相を分離し、エーテル相を捨てた。水性相を氷冷下に 5 N NaOH でアルカリ性にし、ついでエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機相を引き続き水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量 : 4 . 2 0 g (7 3 %)

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2 . 0 0 (6 H 、 s) ; 2 . 0 1 - 2 . 1 4 (4 H 、 m) ; 2 . 4 2 - 2 . 4 8 (2 H 、 m) ; 2 . 5 3 - 2 . 6 3 (2 H 、 m) ; 3 . 7 6 (3 H 、 s) ; 6 . 9 3 (2 H 、 d) ; 7 . 3 4 (2 H 、 d) .

【 0 2 4 6 】

工程 3 :

4 - ジメチルアミノ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチルアミノ - シクロヘキササンカルボニトリル

4 N 塩酸 (1 . 9 8 m L) およびメタノール (2 . 3 m L) の混合物に氷冷下に 4 0 % のメチルアミン水溶液 (3 . 5 0 m L 、 4 0 . 1 m m o l) を滴加した。引き続き、メタノール (3 0 m L) 中の工程 2 の標題化合物 (2 . 0 0 m g 、 8 . 0 9 m m o l) およびシアン化カリウム (1 . 3 2 g 、 2 0 . 3 m m o l) を添加した。混合物を R T で 3 日攪拌し、ついで引き続き水 (1 0 m L) を添加した後にエーテルで 4 回抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量 : 不純な状態の生成物 2 . 2 3 g (9 6 %) 、これを未処理のままさらに変換させた

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1 . 2 9 (1 H 、 m) ; 1 . 6 1 (1 H 、 m) ; 1 . 6 9 - 1 . 8 6 (4 H 、 m) ; 1 . 9 0 (6 H 、 d) ; 1 . 9 3 - 2 . 0 4 (2 H 、 m) ; 2 . 2 8 (3 H 、 d d) ; 2 . 7 5 (1 H 、 d q) ; 3 . 7 5 (3 H 、 d) ; 6 . 9 0 (2 H 、 d) ; 7 . 2 3 (2 H 、 d d) .

【 0 2 4 7 】

工程 4 :

[1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

フェニルリチウム (1 2 . 9 m L 、 2 3 . 3 m m o l 、ジブチルエーテル中の 1 . 8 M 溶液) をアルゴン下にあらかじめ導入し、ついで室温で一滴ずつ a b s . ジエチルエーテ

10

20

30

40

50

ル (3 0 m L) 中の工程 3 の標題化合物 (2 . 2 3 g 、 7 . 7 6 m m o l) の溶液で処理した。それにより反応溶液は 3 5 に発熱し、ついで固体が沈殿した。反応混合物を還流 (浴 5 0) 下に 1 時間攪拌し、引き続き氷浴 (0 - 1 0) 中で 2 0 % の NH_4Cl 溶液 (2 0 m L) で加水分解し、ついで有機相を分離した。水性相をエーテル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。酢酸エステル/メタノール (2 0 : 1 9 : 1 MeOH MeOH + 2 % NH_3) を用いたフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 1 0 0 g) によって非極性ジアステレオ異性体が出発物質、ケトンおよび最後に極性ジアステレオ異性体を含む混合画分の形で得られた。非極性ジアステレオ異性体を含む混合画分をジクロロメタン/メタノール (5 0 : 1 2 0 : 1 9 : 1 4 : 1) を用いた新たなフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

収量：非極性ジアステレオ異性体 2 3 2 m g (9 %)

^1H -NMR (CDCl_3) : 1 . 7 1 (2 H、m) ; 1 . 9 8 (4 H、m) ; 1 . 9 9 (6 H、s) ; 2 . 1 1 (1 H、m) ; 2 . 1 9 - 2 . 4 1 (5 H、m) ; 3 . 8 1 (3 H、s) ; 6 . 9 1 (2 H、m) ; 7 . 2 7 (3 H、m) ; 7 . 3 7 (2 H、m) ; 7 . 4 8 (2 H、m) .

【 0 2 4 8 】

例 6 9

[1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

20

例 6 8 の標題化合物の合成中に工程 4 の枠内で極性ジアステレオマーも単離することができた。

収量：極性ジアステレオ異性体 1 7 7 m g (7 %)

^1H -NMR (CDCl_3) : 1 . 5 8 - 1 . 9 2 (4 H、m) ; 2 . 0 3 (4 H、m) ; 2 . 0 7 (6 H、s) ; 2 . 1 0 - 2 . 1 8 (2 H、m) ; 2 . 2 9 (2 H、m) ; 3 . 8 0 (3 H、s) ; 6 . 8 7 (2 H、d) ; 7 . 1 4 (1 H、m) ; 7 . 2 0 - 7 . 3 3 (6 H、m) .

【 0 2 4 9 】

表 1 - 2 に掲げたような臭化物もしくは相応のグリニャール試薬ならびにカルボニトリルを使用することを除いて例えば例 6 8 および 6 9 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

30

【 0 2 5 0 】





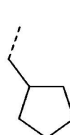
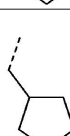
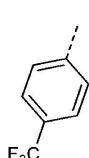
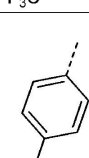
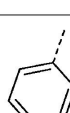
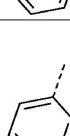
【表 2】

表 1-2 :

カルボニトリル :

8-ジメチルアミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル (CN-A)

8-(ピロリジン-1-イル)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル (CN-B)

例 No.	R-Br/MgX	カルボニ トリル	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
38		(CN-A)	ジメチル-(4-メチルアミノ-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-アミン(非極性ジアステレオマー)	20(315)
39		(CN-A)	ジメチル-(4-メチルアミノ-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-アミン(極性ジアステレオマー)	33(315)
46		(CN-A)	(1-ブチル-4-メチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	2(289)
47		(CN-A)	(1-ブチル-4-メチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	28(289)
60		(CN-A)	[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-メチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	8(315)
61		(CN-A)	[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-メチル-アミン(極性ジアステレオマー)	36(315)
70		(CN-A)	ジメチル-[4-メチルアミノ-4-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-アミン(非極性ジアステレオマー)	8(377)
71		(CN-A)	ジメチル-[4-メチルアミノ-4-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-アミン(極性ジアステレオマー)	7(377)
147		(CN-B)	(1, 4-ジフェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-メチル-アミン(極性ジアステレオマー)	8(335)
148		(CN-B)	(1, 4-ジフェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-メチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	3(335)

【 0 2 5 1 】

例 7 4

10

20

30

40

50

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

アセトニトリル (3 mL) 中の例 69 からの標題化合物 (111 mg、0.33 mmol) およびホルマリン (0.45 mL、37% の水溶液) の溶液を水素化シアノホウ素ナトリウム (83 mg、1.32 mmol) で処理し、ついで RT で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで RT で 45 分撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (5 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 × 10 mL) で抽出した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を酢酸エチル/メタノール/メタノール (1 : 2 MeOH) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

収量 : 82 mg (71%)

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.62 - 2.05 (4 H、m) ; 2.07 (12 H、s) ; 2.37 (4 H、m) ; 3.79 (3 H、s) ; (6.77 (3 H、s) ; 6.83 (2 H、d) ; 7.20 (3 H、m) ; 7.28 (4 H、m) .

【 0252 】

例 75

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

アセトニトリル (3 mL) 中の例 68 からの標題化合物 (96 mg、0.28 mmol) およびホルマリン (0.39 mL、37% の水溶液) の溶液を水素化シアノホウ素ナトリウム (72 mg、1.15 mmol) で処理し、ついで RT で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで RT で 45 分撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (5 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 × 10 mL) で抽出した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を酢酸エチル/メタノール/メタノール (2 : 1 1 : 1 1 : 1 + 2% NH₃) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

収量 : 62 mg (62%)

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.59 (4 H、m) ; 1.92 (6 H、s) ; 1.93 (6 H、s) ; 2.48 (4 H、m) ; 3.81 (3 H、s) ; 6.90 (2 H、m) ; 7.20 - 7.41 (7 H、m) .

30

表 1 - 3 に掲げた出発化合物を使用することを除いて例えば例 74 および 75 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0253 】

【表 3】

表 1-3 :

例 No.	出発化合物 (例 No.)	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
40	39	[4-(ジメチル-アミノ)-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	73 (329)
41	38	(4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	69 (329)
58	46	(4-ブチル-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	27 (303)
59	47	(4-ブチル-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	79 (303)
62	60	[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	51 (329)
63	61	[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	86 (329)
72	71	[4-(ジメチル-アミノ)-4-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	36 (391)
73	70	[4-ジメチルアミノ-4-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	68 (391)
151	147	(1,4-ジフェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	34 (349)
152	148	(1,4-ジフェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	45 (349)

【0254】

例 76

[4-[(1H-インドール-3-イル-メチルアミノ)-メチル]-4-メチル-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)

工程 1 :

4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキサノールカルバルデヒド

a b s . T H F (1 0 0 m L) 中の (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (2 5 . 7 g 、 7 5 . 0 m m o l) の溶液に 0 でアルゴン下に a b s . T H F (1 0 0 m L) 中に溶解させた t - B u O K (8 . 4 1 g 、 7 5 m m o l) を滴加した。生じた赤い溶液を 3 0 分後に 0 で a b s . T H F (1 0 0 m L) 中の 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキサノン (1 0 . 9 g 、 5 0 . 0 m m o l) の溶液で処理し、ついで R T で一晩撹拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物を 1 N 硫酸 (1 5 0 m L) で処理し、ついで 2 時間撹拌した。その際析出した沈殿物を分離し、ついで濾液 (p H 1) をエーテル (6 × 1 0 0 m L) で洗浄した。その水溶液を 5 N N a O H で p H 1 1 に調整し、ついで酢酸エステルで抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。合わせた有機相を N a ₂ S O₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量 : 褐色の油 1 1 . 6 g (1 0 0 %)

ジアステレオマー混合物 1 : 1

¹ H - N M R (D M S O - d₆) : 1 . 1 8 (1 H 、 m) ; 1 . 5 9 - 1 . 9 1 (5 H 、 m) ; 1 . 9 2 (6 H 、 s) ; 2 . 3 6 (3 H 、 m) ; 7 . 2 3 - 7 . 3 8 (5 H 、 m)

; 9.48 (0.5 H, s); 9.62 (0.5 H, s).

【0255】

工程2:

4-ジメチルアミノ-1-メチル-4-フェニルシクロヘキサンカルバルデヒド

abs. ジクロロメタン (200 mL) 中の工程1の標題化合物 (11.6 g、50.0 mmol) の溶液を0 でアルゴン下に t-BuOK (6.50 g、58.0 mmol) およびヨウ化メチル (3.42 mL、55.0 mmol) で処理した。30分後にこのバッチをRTに加温し、ついで引き続き一晩撹拌した (固体が沈殿した)。反応混合物を水および飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル/MeOH 20:1を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

収量: 5.90 g (48%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.83 (1.5 H, s); 1.00 (1.5 H, s); 1.08 (1 H, m); 1.55-1.82 (5 H, m); 1.88 (3 H, s); 1.92 (3 H, s); 2.14-2.32 (2 H, m); 7.27 (5 H, m); 9.36 (0.5 H, s); 9.45 (0.5 H, s).

【0256】

工程3:

4-ジメチルアミノ-1-メチル-4-フェニルシクロヘキサンカルバルデヒドオキシム

abs. エタノール (100 mL) 中の工程2の標題化合物 (5.90 g、24.0 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.50 g、36.0 mmol) の溶液を Amberlyst A 21 (17.0 g) で処理し、ついでRTで20時間撹拌した。このイオン交換体を濾別し、溶液を蒸発濃縮し、ついで残留物を1N NaOHでアルカリ性にした。水性相を酢酸エステルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

20

収量: 6.25 g (100%)

【0257】

工程4

[4-アミノメチル-4-メチル-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチル-アミン

水素化アルミニウムリチウム (1.82 g、48.0 mmol) をアルゴン下に abs. THF (200 mL) 中に懸濁させ、一滴ずつ abs. THF (20 mL) 中の工程3の標題化合物 (6.25 g、24.0 mmol) の溶液で処理し、ついで4時間還流下に煮沸した。引き続き、このバッチを10 で水 (20 mL) で加水分解し、ついで珪藻土上で濾別した。THFを真空中で除去し、残留物を1N NaOHでpH 11に調整し、ついで酢酸エステルで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物をMeOH + 1% NH₃を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって分離した。

30

収量: 1.44 g (24%、非極性ジアステレオマー)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.86 (3 H, s); 1.03 (2 H, m); 1.29 (2 H, m); 1.84 (2 H, m); 1.91 (6 H, s); 2.10 (2 H, m); 2.16 (2 H, s); 7.24 (1 H, m); 7.32 (4 H, m).

40

収量: 1.53 g (26%、極性ジアステレオマー)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.72 (3 H, s); 1.00 (2 H, m); 1.49 (2 H, m); 1.83 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 2.05 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 7.23 (1 H, m); 7.34 (4 H, m).

【0258】

工程5:

[4-[(1H-インドール-3-イル-メチルアミノ)-メチル]-4-メチル-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン (非極性ジアステレオマー)

インドール-3-アルデヒド (203 mg、1.4 mmol) および工程4の非極性ジ

50

アステレオマー (345 mg、1.4 mmol) を abs. THF (10 mL) 中に溶解させ、 Na_2SO_4 (2.0 g) で処理し、ついで RT で 24 時間撹拌した。引き続き、ジクロロエタン (10 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (423 mg、2.0 mmol) を添加し、ついで RT でさらに 24 時間撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を EE (20 mL)、水 (20 mL) および 10% の硫酸 (pH 1 まで) で処理し、ついで相を分離した。その相を 5 N NaOH で pH 11 に調整し、ついで 3 回酢酸エステルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル / MeOH 1 : 1 + 1% NH_3 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：多孔質の固体 397 mg (76%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 0.92 (3H, s) ; 1.14 (2H, m) ; 1.32 (2H, m) ; 1.89 (8H, bs) ; 2.05 (2H, m) ; 2.22 (2H, s) ; 3.75 (2H, s) ; 6.9 - 7.54 (10H, m) ; 10.75 (1H, s) .

【0259】

例 77

[4 - [(1H - インドール - 3 - イル - メチルアミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

インドール - 3 - アルデヒド (203 mg、1.4 mmol) および例 76、工程 4 の極性ジアステレオマー (345 mg、1.4 mmol) を abs. THF (10 mL) 中に溶解させ、 Na_2SO_4 (2.0 g) で処理し、ついで RT で 24 時間撹拌した。引き続き、ジクロロエタン (10 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (423 mg、2.0 mmol) を添加し、ついで RT でさらに 24 時間撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を酢酸エステル (20 mL)、水 (20 mL) および 10% の硫酸 (pH 1 まで) で処理し、ついで相を分離した。その相を 5 N NaOH で pH 11 に調整し、ついで 3 回酢酸エステルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステル / MeOH (1 : 1 + 1% NH_3) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：370 mg (70%)

融点：55 - 56

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 0.78 (3H, s) ; 1.02 (2H, m) ; 1.57 (3H, m) ; 1.79 (2H, m) 1.86 (6H, s) ; 2.02 (2H, m) ; 2.44 (2H, s) ; 3.89 (2H, s) ; 6.97 (1H, t) ; 7.06 (1H, t) ; 7.22 - 7.32 (7H, m) ; 7.64 (1H, d) ; 10.82 (1H, s) .

【0260】

例 78

[4 - [(1H - インドール - 3 - イル - メチル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - メチル - 1 - フェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

アセトニトリル (10 mL) 中の例 76 からの標題化合物 (300 mg、0.8 mmol) およびホルマリン (1.2 mL、37% の水溶液) の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム (201 mg、3.2 mmol) で処理し、ついで室温で 2 時間撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで RT で 45 分撹拌した。

【0261】

後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (10 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 x 20 mL) で抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を酢酸エステル / MeOH (1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量：189 mg (56%)

【0262】

NMRおよびLCMSによればこれはヒドロキシメチル化合物であり、これを1N NaOH(2mL)およびTHF(2mL)中に溶解させ、ついで還流下に2時間煮沸した。引き続き、エーテル(2×20mL)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をEE/MeOH(1:1+1%NH₃)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 119mg(38%)

¹H-NMR(CDCl₃): 1.04(3H, s); 1.32(4H, m); 1.87(2H, m); 2.05(6H, s); 2.14(2H, s); 2.15(3H, s); 2.34(2H, m); 3.63(2H, s); 6.78(1H, s); 7.08(1H, t); 7.17(1H, t); 7.30-7.41(6H, m); 7.62(1H, d); 7.99(1H, s).

10

【0263】

例79

[4-[(1H-インドール-3-イル-メチル-メチル-アミノ)-メチル]-4-メチル-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)

アセトニトリル(10mL)中の例77からの標題化合物(300mg、0.8mmol)およびホルマリン(1.2mL、37%の水溶液)の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム(201mg、3.2mmol)で処理し、ついで室温で2時間撹拌した。引き続き、konz.酢酸を中性反応になるまで添加し、ついでRTで45分撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を2N NaOH(10mL)に取り、ついで引き続きエーテル(3×20mL)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をEE/MeOH(1:1、5mL)で処理し、それにより無色の固体が沈殿し、これを分離した。NMRおよびLCMSによればこれはヒドロキシメチル化合物であった。

20

【0264】

母液を蒸発濃縮させた(240mg)ところ、これもヒドロキシメチル化合物であった。

収量: 299mg(89%)

このヒドロキシメチル化合物(240mg、0.57mmol)を1N NaOH(2mL)およびTHF(2mL)中に溶解させ、ついで還流下に2時間煮沸した。引き続き、エーテル(2×20mL)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物をEE/MeOH(1:1+1%NH₃)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

収量: 181mg(82%)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.88(3H, s); 1.13(2H, m); 1.74(2H, m); 1.80(4H, m); 2.10(6H, s); 2.29(3H, s); 2.44(2H, s); 3.78(2H, s); 7.10-7.40(9H, m); 7.85(1H, d); 8.24(1H, s).

40

【0265】

例80

[3-[[[4-(ジメチル-アミノ)-1-メチル-4-フェニル-シクロヘキシル]-メチル-メチル-アミノ]-メチル]-1H-インドール-1-イル]-メタノール(極性ジアステレオマー)

例79の合成の枠内でヒドロキシメチル化合物が中間生成物として生じた。

収量: 299mg(89%)

¹H-NMR(CDCl₃): 0.41(2H, m); 0.62(2H, m); 0.65(3H, s); 1.27(2H, m); 1.61(2H, m); 1.75(6H, s); 2.28(2H, s); 2.47(3H, s); 3.64(2H, s); 5.63(2H, s); 7.01(2H, m); 7.14-7.40(7H, m); 7.76(1H, d)

50

【 0 2 6 6 】

例 8 6

[4 - [[4 , 6 - ビス (メチルアミノ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

例 1 0 3 の標題化合物 (2 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) をエタノール (2 m L) 中の 3 3 % のメチルアミン溶液に溶解させ、ついでマイクロ波中で 1 0 0 で 3 0 分、ついで 1 2 0 で 6 0 分撹拌した。沈殿した沈殿物を吸引濾過し、ついで真空乾燥させさせた。

収量 : 8 9 m g (6 4 %)

融点 : 2 5 0 - 2 5 2

¹ H - NMR (DMSO) : 1 . 6 5 (2 H 、 m) ; 1 . 9 6 (6 H 、 s) ; 2 . 4 1 (4 H 、 m) ; 2 . 6 0 (6 H 、 s) ; 3 . 0 6 (5 H 、 m) ; 6 . 2 1 (2 H 、 m) ; 7 . 1 6 - 7 . 4 3 (1 0 H 、 m) .

【 0 2 6 7 】

例 8 7

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 6 - メチルアミノ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

例 8 6 の標題化合物の合成の枠内で母液を減圧濃縮し、ついで残された残留物を酢酸エステルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 2 5 m g (1 5 %)

融点 : 1 8 1 - 1 8 2

¹ H - NMR (DMSO) 、 温度 : 1 0 0 : 1 . 7 0 (2 H 、 m) ; 1 . 9 9 (6 H 、 s) ; 2 . 2 4 (2 H 、 m) ; 2 . 3 8 (2 H 、 m) ; 2 . 5 6 (2 H 、 m) ; 2 . 6 7 (3 H 、 d) ; 2 . 9 6 (3 H 、 s) ; 3 . 7 6 (3 H 、 s) ; 6 . 7 1 (1 H 、 m) ; 6 . 9 8 (3 H 、 m) ; 7 . 1 5 - 7 . 3 8 (1 0 H 、 m) .

【 0 2 6 8 】

表 1 - 4 に掲げた出発化合物を使用することを除いて例えば例 8 6 および 8 7 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0 2 6 9 】

【 表 4 】

表 1 - 4 :

例 No.	出発化合物	方法	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
90	例 100	例 86	[4-[[4,6-ビス(メチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	13(446)
91	例 100	例 87	[4-[[4-(4-メトキシ-フェノキシ)-6-メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	59(539)

【 0 2 7 0 】

例 9 4

[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程 1 :

[4 - (ジメチル - アミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキサノール (非極性および極性ジアステレオマー)

アルゴン雰囲気下に無水テトラヒドロフラン (2 5 m L) 中のスカトール (1 . 0 0 g

10

20

30

40

50

、7.62 mmol)の溶液に-78 で徐々にn-ブチルリチウム(8.39 mmol、3.35 ml、ヘキサン中2.5 M)を添加した。無色の沈殿物が生じた。10分後に溶液を室温に加温した。引き続き、反応混合物に約3分の間、二酸化炭素を導入した。無色の溶液が生じた。5分後に揮発性成分を室温で真空中で完全に除去した(水浴温度、30)。無色の固形の残留物をあらためて無水テトラヒドロフラン(20 ml)中に溶解させた。淡黄色の反応混合物を-78 に冷却し、ついでt-ブチルリチウム(8.39 mmol、5.59 ml、ペンタン中1.5 M)を滴加した。オレンジ色の溶液が生じた。これを-20 で1時間攪拌し、次に-78 に冷却した。引き続き、4-(ジメチルアミノ)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノン[1.97 g、8.39 mmol、無水テトラヒドロフラン(20 ml)中]を滴加し、ついで生じた溶液を2時間攪拌した。次に塩化アンモニウムの飽和水溶液(50 ml)を反応混合物に滴加し、10分攪拌し、この混合物を0 に加温し、ついで20分攪拌した。続いて2 N塩化水素水溶液(50 ml)を添加し、ついで10分攪拌した(ガス発生しやすい)。引き続き、この乳状の懸濁液のpH値を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(50 ml)および5 N水酸化ナトリウム溶液(20 ml)で塩基性にした。10分後に相を分離した。有機相は無色の固体を含有していた。相を分離した。水性相をジクロロメタン/メタノール20:1(3×50 ml)で抽出した。

【0271】

有機相を合わせた。揮発性成分を真空中で完全に除去した。残っている淡褐色の粉末をメタノール(5×75 ml)で抽出した。残留物は比較的非極性ジアステレオ異性体6b/7b(450 mg(1.23 mmol、16%))のみから成っていた。抽出物を真空中で濃縮乾固した。残留物をメタノール(約30 ml)に取った。淡色の固体が溶解させなかった。これをフリットガラスフィルタを用いて分離し、引き続き真空乾燥させた。無色の粉末980 mg(2.67 mmol、35%)が得られた。これは両方のジアステレオ異性体から成っていた。

【0272】

母液をクロマトグラフィーにより分離した[シリカゲル60(150 g);トリクロロメタン/エタノール 50:1(500 ml)、19:1(500 ml)、9:1(300 ml)、5:1(300 ml)、1:1(300 ml)、トリエチルアミン各0.5%、より良好にはトリクロロメタン/エタノール 100:1から開始する]。両方のジアステレオ異性体の得られた画分をメタノールから再結晶しなければならなかった。比較的非極性ジアステレオ異性体93 mg(0.25 mmol、3%)(Smp. 197-202)および比較的非極性ジアステレオ異性体146 mg(0.40 mmol、5%)(179-188)が得られた。

^1H -NMR(101 MHz、DMSO- d_6 、ppm、比較的非極性ジアステレオ異性体): 9.5(1 C)、28.4(2 C)、32.5(2 C)、37.8(2 C)、58.2(1 C、br)、69.4(1 C)、102.7(1 C)、111.0(1 C)、113.0(1 C、d、 $J=21\text{ Hz}$)、113.4(1 C、d、 $J=21\text{ Hz}$)、117.3(1 C)、117.8(1 C)、119.9(1 C)、122.6(1 C、d、 $J=2\text{ Hz}$)、128.9(1 C、 $J=8\text{ Hz}$)、129.8(1 C)、133.9(1 C)、142.1(1 C、br)、142.7(1 C、d、 $J=5\text{ Hz}$)、161.9(1 C、d、 $J=242\text{ Hz}$)

^{13}C -NMR(101 MHz、DMSO- d_6 、ppm、比較的非極性ジアステレオ異性体): 9.0(1 C)、26.9(2 C、br)、33.5(2 C)、37.6(2 C)、55.9(1 C、br)、68.5(1 C)、102.3(1 C)、110.9(1 C)、113.5(1 C、s br)、115.8(1 C、s br)、117.2(1 C)、117.8(1 C)、120.0(1 C)、125.0(1 C、s br)、126.6(1 C)、130.0(1 C、br)、133.7(1 C)、141.1(1 C、br)、162.4(1 C、d、 $J=244\text{ Hz}$)、n.b.(1 C)

【 0 2 7 3 】

工程 2 :

1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 7 , 7 - ジメチル - 7 - アゾニアピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンフルオリド

工程 1 のアルコール (両方のジアステレオ異性体、2 . 2 0 g、6 . 0 0 m m o l) を - 7 8 で無水ジクロロメタン (5 0 m l) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (3 . 6 5 g、3 6 . 0 2 m m o l、4 . 9 9 m l、0 . 7 3 g / m l)、DMA P (1 6 m g、0 . 1 2 m m o l) および D A S T (2 . 9 0 g、1 8 . 0 1 m m o l、2 . 3 6 m l、1 . 2 3 g / m l) を順次添加した。この溶液を - 7 8 で 1 時間撹拌した。引き続き、反応混合物を 1 0 時間以内で (一晚) 室温に加温した。次に炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (5 0 m l) を添加し、ついで 1 5 分撹拌した (- ガス発生が終わるまで -)。引き続き、水酸化ナトリウム溶液 (5 N、2 0 m l) を添加し、ついで 1 0 分撹拌した。相を分離した。

【 0 2 7 4 】

赤褐色の有機相を真空中で濃縮乾固した。得られた褐色の固体を引き続きメタノール (5 0 m l) 中に溶解させた。

【 0 2 7 5 】

水性相も真空中で濃縮乾固した。淡色の残留物をメタノール (5 × 7 5 m l) で抽出した。

【 0 2 7 6 】

合わせたメタノール溶液を真空中で濃縮乾固した。残留物を先ずジクロロメタン (2 × 3 0 m l) で、次にメタノール (5 × 7 5 m l) で抽出した。淡色の固体が残った。

【 0 2 7 7 】

メタノール抽出物を真空中で濃縮乾固した。淡色の固体としての生成物 1 . 2 0 g (3 . 2 6 m m o l、5 4 %) が残った。

【 0 2 7 8 】

ジクロロメタン抽出物を真空中で濃縮乾固した。残留物をメタノール (5 m l) に取り、ついで放置した。白い固体が沈殿した。そうするとさらに 0 . 4 3 g (1 . 1 6 m m o l、1 9 %) の生成物 (S m p . 1 7 5) が得られた。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - NMR (1 0 1 M H z、DMSO - D_6 、ppm) : 1 1 . 2 (1 C)、2 9 . 8 (2 C)、3 0 . 3 (2 C)、4 0 . 6 (2 C)、8 1 . 2 (1 C、d、J = 2 H z)、8 3 . 2 (1 C)、1 1 1 . 5 (1 C)、1 1 4 . 4 (1 C)、1 1 6 . 7 (1 C、d、J = 2 3 H z)、1 1 7 . 6 (1 C、d、J = 2 1 H z)、1 1 9 . 1 1 (1 C)、1 1 9 . 1 3 (1 C) 1 2 1 . 7 (1 C)、1 2 3 . 4 (1 C)、1 2 5 . 6 (1 C、J = 3 H z)、1 2 8 . 8 (1 C)、1 3 1 . 0 (1 C、d、J = 8 H z)、1 3 2 . 2 (1 C、d、J = 7 H z)、1 3 5 . 8 (1 C)、1 6 2 . 3 (1 C、d、J = 2 4 4 H z)

【 0 2 7 9 】

工程 3 :

[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程 2 の標題化合物 (5 0 0 m g、1 . 3 6 m m o l) をアセトニトリル / メタノール (1 : 1、2 0 m l) 中に懸濁させた。引き続き、ジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、1 4 m l、2 7 . 1 5 m m o l) を添加し、ついで室温で 2 日撹拌した。溶液を 8 0 (油浴温度) で 6 時間撹拌し、引き続き、粗いシリカゲル上に吸着させ、ついでクロマトグラフィーにより分離した [シリカゲル 6 0 (1 5 0 g) ; トリクロロメタン / エタノール 5 0 : 1 (1 0 0 0 m l)、1 9 : 1 (5 0 0 m l)、9 : 1 (1 0 0 0 m l)、トリエチルアミン各 0 , 5 %]。先ず比較的非極性ジアステレオ異性体が単離された。さらに固体混合物 2 5 0 m g を単離した。この固体混合物をメタノール (1 0 m l) 中に

溶解させ、水酸化カリウム 50 mg を添加し、ついで 10 分撹拌した。揮発性成分を真空中で完全に除去した。比較的淡色の残留物を酢酸エステル (3 × 20 ml) で抽出した。抽出物を真空中で揮発性成分を除去した。極性ジアステレオ異性体 135 mg (0.34 mmol, 2.5%) (Smp. 65 - 73) が単離された。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , ppm、比較的極性ジアステレオ異性体): 10.7 (1 C)、28.8 (2 C、br)、29.3 (2 C、br)、37.7 (2 C)、38.7 (2 C)、58.7 (1 C、br)、60.5 (1 C、br)、107.0 (1 C、br)、110.5 (1 C)、112.9 (1 C、d、 $J = 21\text{ Hz}$)、113.7 (1 C、d、 $J = 21\text{ Hz}$)、117.5 (1 C)、117.7 (1 C)、120.4 (1 C)、122.9 (1 C、br)、128.9 (1 C、d、 $J = 8\text{ Hz}$)、129.0 (1 C)、132.5 (1 C、sbr)、134.5 (1 C)、141.4 (1 C、br)、161.9 (1 C、d、 $J = 243\text{ Hz}$)

【0280】

例 97

[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

例 94、工程 3 の標題化合物の合成中に非極性ジアステレオマーも生じた。152 mg (0.39 mmol, 2.9%) (Smp. 126 - 132) が単離された。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , ppm、比較的非極性ジアステレオ異性体): 10.7 (1 C)、29.6 (2 C、br)、29.7 (2 C、br)、37.8 (2 C)、38.7 (2 C)、60.0 (1 C、br)、60.6 (1 C、br)、107.0 (1 C、br)、110.5 (1 C)、113.0 (1 C、d、 $J = 21\text{ Hz}$)、114.2 (1 C、d、 $J = 21\text{ Hz}$)、117.5 (1 C)、117.8 (1 C)、120.4 (1 C)、123.5 (1 C、br)、129.1 (1 C)、129.1 (1 C、d、 $J = 6\text{ Hz}$)、132.2 (1 C、br)、134.6 (1 C)、140.4 (1 C、br)、162.2 (1 C、d、 $J = 242\text{ Hz}$)

【0281】

表 1 - 5 に掲げた出発化合物を使用することを除いて例えば例 94 および 97 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0282】

10

20

30

【表 5】

表 1-5 :

インドール :

スカトール

5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール (IN-A)

ケトン :

4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン (BB-A)

4-(ジメチルアミノ)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノン (BB-B)

4-(ジメチルアミノ)-4-(チオフェン-2-イル)シクロヘキサノン (BB-C)

例 No.	インドール	ケトン	アミン	生成物	Cy*(%) / MS(m/z)
35	スカトール	BB-A	ジメチルアミン	[4-(ジメチル-アミノ)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	27(376)
36	スカトール	BB-A	ジメチルアミン	[4-(ジメチル-アミノ)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	25(376)
53	スカトール	BB-A	ピロリジン	ジメチル-[4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル]-アミンジヒドロクロリド(極性ジアステレオマー)	17(402)
54	スカトール	BB-A	ピロリジン	ジメチル-[4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル]-アミン(非極性ジアステレオマー)	48(402)
56	スカトール	BB-A	アゼチジン	[4-(アゼチジン-1-イル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	19(388)
82	スカトール	BB-A	メチルアミン	[4-ジメチルアミノ-1-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-フェニル-シクロヘキシル]-メチル-アミン(極性ジアステレオマー)	26(362)
83	スカトール	BB-A	メチルアミン	[4-ジメチルアミノ-1-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-フェニル-シクロヘキシル]-メチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	22(362)
84	スカトール	BB-A	ベンジルアミン	ベンジル-[4-ジメチルアミノ-1-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-フェニル-シクロヘキシル]-アミン ; 2-ヒドロキシ-プロパン-1,2,3-トリカルボン酸	12(438)
95	スカトール	BB-B	アゼチジン	4-(アゼチジン-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イ	33(406)

10

20

30

				ル)シクロヘキサジアミン(非極性ジステレオマー)	
96	スカトール	BB-B	アゼチジン	4-(アゼチジン-1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)シクロヘキサジアミン(極性ジステレオマー)	4(406)
108	スカトール	BB-B	ピロリジン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)	36(420)
109	スカトール	BB-B	ピロリジン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	29(420)
110	スカトール	BB-B	メチルアミン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン	10(380)
111	スカトール	BB-A	ピペリジン	ジメチル-[4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル]-アミン(非極性ジステレオマー)	23(416)
112	スカトール	BB-B	ピペリジン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	4(434)
133	スカトール	BB-B	ピペリジン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)	35(434)
113	IN-A	BB-A	ジメチルアミン	[4-(ジメチル-アミノ)-4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	41(394)
125	IN-A	BB-A	ジメチルアミン	[4-(ジメチル-アミノ)-4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)	27(394)
126	IN-A	BB-A	ピロリジン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニル-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)	42(420)
132	IN-A	BB-A	ピロリジン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-イ	38(420)

10

20

30

40

				ンドール-2-イル)-1-フェニル-4- ピロリジン-1-イル-シクロヘキシ ル]-ジメチル-アミン(極性ジアス テレオマー)	
134	IN-A	BB-B	アゼチジン	[4-(アゼチジン-1-イル)-4-(5-フ ルオロ-3-メチル-1H-インドール- 2-イル)-1-(3-フルオロフェニ ル)-シクロヘキシル]-ジメチル- アミン(極性ジアステレオマー)	55(406)
135	IN-A	BB-B	アゼチジン	[4-(アゼチジン-1-イル)-4-(5-フ ルオロ-3-メチル-1H-インドール- 2-イル)-1-(3-フルオロフェニ ル)-シクロヘキシル]-ジメチル- アミン(非極性ジアステレオマー)	28(406)
136	IN-A	BB-A	モルホリン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-イ ンドール-2-イル)-4-モルホリン- 4-イル-1-フェニル-シクロヘキシ ル]-ジメチル-アミン(極性ジアス テレオマー)	30(436)
140	IN-A	BB-A	モルホリン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-イ ンドール-2-イル)-4-モルホリン- 4-イル-1-フェニル-シクロヘキシ ル]-ジメチル-アミン(非極性ジア ステレオマー)	15(436)
137	IN-A	BB-A	メチルアミ ン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-イ ンドール-2-イル)-4-メチルアミ ノ-1-フェニル-シクロヘキシル]- ジメチル-アミン(非極性ジアス テレオマー)	11(380)
138	IN-A	BB-A	メチルアミ ン	[4-(5-フルオロ-3-メチル-1H-イ ンドール-2-イル)-4-メチルアミ ノ-1-フェニル-シクロヘキシル]- ジメチル-アミン(極性ジアス テレオマー)	11(380)
139	IN-A	BB-C	メチルアミ ン	ジメチル-[4-メチルアミノ-4-(3- メチル-1H-インドール-2-イル)- 1-チオフェン-2-イル-シクロヘキ シル]-アミン(極性ジアステレオ マー)	21(368)
150	IN-A	BB-C	メチルアミ ン	ジメチル-[4-メチルアミノ-4-(3- メチル-1H-インドール-2-イル)- 1-チオフェン-2-イル-シクロヘキ シル]-アミン(非極性ジアステレ オマー)	46(368)
159	IN-A	BB-B	シクロヘキ シルメチル アミン	[4-(シクロヘキシル-メチルアミ ノ)-1-(3-フルオロフェニル)-4- (3-メチル-1H-インドール-2-イ ル)-シクロヘキシル]-ジメチル- アミン(非極性ジアステレオマー)	43(462)
160	IN-A	BB-B	シクロペン チルアミン	[4-(シクロペンチルアミノ)-1- (3-フルオロフェニル)-4-(3-メチ ル-1H-インドール-2-イル)-シク	36(434)
				ロヘキシル]-ジメチル-アミン(非 極性ジアステレオマー)	
161	IN-A	BB-B	アニリン	[4-アニリノ-1-(3-フルオロフェ ニル)-4-(3-メチル-1H-インド ール-2-イル)-シクロヘキシル]-ジ メチル-アミン	28(381 ; M+1- NMe ₂ -Me)
162	IN-A	BB-B	4-アミノピ リジン	[1-(3-フルオロフェニル)-4-(3- メチル-1H-インドール-2-イル)- 4-(ピリジン-4-イルアミノ)-シク ロヘキシル]-ジメチル-アミン	5(443)

*最終工程について

例えば表 1 - 6 に掲げたアミンおよび出発化合物を使用し、ついで高沸点アミンの場合に溶剤なしでも処理したことを除いて例えば例 8 6 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0 2 8 4 】

【表 6】

表 1 - 6 :

例 No.	出発化合物	アミン	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
129	例 91	ピペリジン	ジメチル-[4-[メチル-(4-メチルアミノ-6-ピペリジン-1-イル-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-アミン(極性ジアステレオマー)	89 (500)
141	例 87	アニリン	[4-[(4-アニリノ-6-メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)	38 (508)
142	例 91	N-イソプロピルメチルアミン	[4-[(4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-6-メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	44 (488)
143	例 91	アニリン	[4-[(4-アニリノ-6-メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	84 (508)
144	例 91	ベンジルアミン	[4-[(4-(ベンジルアミノ)-6-メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	90 (522)
145	例 91	ブチルアミン	[4-[(4-ブチルアミノ-6-メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1, 4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	86 (488)

【 0 2 8 5 】

例 1 0 0

[4 - [[4 , 6 - ビス (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] - トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

a b s . アセトン (2 0 m L) 中の例 9 の標題化合物 (6 1 6 m g 、 2 . 0 m m o l) および 4 - メトキシフェニルシアナート (8 9 5 m g 、 6 . 0 m m o l) の溶液を R T で 3 日攪拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物を酢酸エステル / M e O H 2 0 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 1 . 1 6 g (9 2 %)

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 7 7 (4 H 、 m) ; 1 . 8 9 (6 H 、 s) ; 2 . 5 0 (4 H 、 m) ; 3 . 0 7 (3 H 、 s) ; 3 . 7 6 (6 H 、 s) ; 6 . 8 4 - 7 . 3 6 (1 8 H 、 m) .

【 0 2 8 6 】

例 1 0 3

[4 - [[4 , 6 - ビス (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

a b s . アセトン (1 0 m L) 中の例 8 の標題化合物 (1 5 4 m g 、 0 . 5 m m o l)

および 4 - メトキシフェニルシアナート (224 mg、1.5 mmol) の溶液を RT で 3 日撹拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物を酢酸エステル / シクロヘキサン 1 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 226 mg (72 %)

^1H -NMR (CDCl_3) : 1.80 (4H、m) ; 1.96 (6H、s) ; 2.28 (2H、m) ; 2.43 (2H、m) ; 3.04 (3H、s) ; 3.80 (6H、s) ; 6.89 - 7.40 (18H、m) .

【 0287 】

表 1 - 7 に掲げたようなアシル化試薬もしくはスルホニル化試薬およびアミンを使用することを除いて例えば例 24 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

10

【 0288 】

【表 7】

表 1-7 :

例 No.	アミン	試薬	生成物	Cy (%) / MS (m/ z)
25	例 8	塩化アセチル	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-アセトアミド(非極性ジステレオマー)	68(351)
26	例 9	メタンスルホニルクロリド	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-メタンスルホン酸アミド(極性ジステレオマー)	36(387)
27	例 9	ケイ皮酸塩化物	(E)-N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-3-フェニル-アクリルアミド(極性ジステレオマー)	90(439)
28	例 9	塩化アセチル	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-アセトアミド(極性ジステレオマー)	65(351)
29	例 8	ベンジルイソシアナート	3-ベンジル-1-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-1-メチル-尿素(非極性ジステレオマー)	79(442)
30	例 9	ベンジルイソシアナート	3-ベンジル-1-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-1-メチル-尿素(極性ジステレオマー)	88(442)
31	例 8	エチルイソシアナート	1-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-3-エチル-1-メチル-尿素(非極性ジステレオマー)	60(380)
32	例 9	エチルイソシアナート	1-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-3-エチル-1-メチル-尿素(極性ジステレオマー)	100(380)
43	例 42、工程 4(非極性)	ケイ皮酸塩化物	(E)-N-[[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-シクロヘキシル]-メチル]-3-フェニル-アクリルアミド(非極性ジステレオマー)	96(395)
44	例 42、工程 4(非極性)	(E)-2-フェニルエテン スルホニルクロリド	(E)-N-[[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-シクロヘキシル]-メチル]-2-フェニル-エテンスルホン酸アミド(非極性ジステレオマー)	68(431)
45	例 42、工程 4(極性)	E)-2-フェニルエテン スルホニルクロリド	(E)-N-[[4-ジメチルアミノ-4-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-シクロヘキシル]-メチル]-2-フェニル-エテンスルホン酸アミド	66(431)

10

20

30

40

			ド(極性ジアステレオマー)	
52	例 9	ジフェニルアセチルクロリド	N-[4-(ジメチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-N-メチル-2,2-ジフェニル-アセトアミド(極性ジアステレオマー)	23(337)
57	例 8	メタンスルホンクロリド	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-メタンスルホン酸アミド(非極性ジアステレオマー)	15(387)
64	例 60	ケイ皮酸塩化物	(E)-N-[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-N-メチル-3-フェニル-アクリルアミド(非極性ジアステレオマー)	75(445)
65	例 61	ケイ皮酸塩化物	(E)-N-[4-(シクロペンチル-メチル)-4-ジメチルアミノ-1-フェニル-シクロヘキシル]-N-メチル-3-フェニル-アクリルアミド(極性ジアステレオマー)	63(445)
81	例 82	ケイ皮酸塩化物	(E)-N-[4-ジメチルアミノ-1-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-フェニル-シクロヘキシル]-N-メチル-3-フェニル-アクリルアミド(極性ジアステレオマー)	17(492)
88	例 8	ニコチン酸塩化物塩酸塩	N-[4-(ジメチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-N-メチル-ピリジン-3-カルボン酸アミド(非極性ジアステレオマー)	58(414)
92	例 9	1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩化物	N-[4-(ジメチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(極性ジアステレオマー)	93(417)
98	例 8	3-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(非極性ジアステレオマー)	43(481)
99	例 9	3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(極性ジアステレオマー)	67(481)
104	例 8	4-メトキシ-フェニル-カルボン酸塩化物	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-4-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(非極性ジアステレオマー)	59(443)
105	例 9	4-メトキシ-フェニル-カルボン酸塩化物	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-4-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(極性ジアステレオマー)	90(443)
116	例 8	3-フルオロベンゾイル	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフ	49(43

10

20

30

40

		クロリド	エニル-シクロヘキシル)-3-フル オロ-N-メチル-ベンズアミド(非 極性ジアステレオマー)	1)
117	例 9	3-フルオロベンゾイル クロリド	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフ エニル-シクロヘキシル)-3-フル オロ-N-メチル-ベンズアミド(極 性ジアステレオマー)	84(43 1)
165	例 9	シクロヘキサンカルボン 酸塩化物	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフ エニル-シクロヘキシル)-N-メチ ル-シクロヘキサンカルボン酸ア ミド(極性ジアステレオマー)	50(419)
166	例 9	テトラヒドロピラン- 4-カルボン酸塩化物	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフ エニル-シクロヘキシル)-N-メチ ル-テトラヒドロピラン-4-カル ボン酸アミド(極性ジアステレオ マー)	30(421)
169	例 9	1-メチル-ピペリジン- 4-カルボン酸塩化物	N-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフ エニル-シクロヘキシル)-N,1-ジ メチル-ピペリジン-4-カルボン 酸アミド(極性ジアステレオマ ー)	79(434)

10

【 0 2 8 9 】

表 1 - 8 に掲げたアミドを使用することを除いて例えば例 4 8、工程 2 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0 2 9 0 】

20

表 1 - 8 :

B B - 1 :

N - (4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - N - メチル - ニコチンアミド

a b s . T H F (1 5 m L) 中の例 9 の標題化合物 (3 0 8 m g 、 1 . 0 m m o l) およびトリエチルアミン (3 3 4 μ l 、 2 . 4 m m o l) の溶液をニコチン酸塩化物塩酸塩 (2 1 4 m g 、 1 . 2 m m o l) で処理し、ついで R T で 3 日攪拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物を酢酸エステルに溶解させ、飽和 N a H C O ₃ 溶液および飽和 N a C l 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル / M e O H 1 : 1 を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

収量 : 多孔質の固体 3 0 0 m g (7 3 %)

¹ H - N M R (D M S O) : 1 . 6 7 (2 H 、 m) ; 1 . 9 2 (2 H 、 m) ; 1 . 9 8 (8 H 、 s) ; 2 . 4 8 (2 H 、 m) ; 2 . 8 0 (3 H 、 s) ; 7 . 1 5 - 7 . 4 1 (1 0 H 、 m) ; 7 . 5 2 (1 H 、 m) ; 7 . 9 2 (1 H 、 m) ; 8 . 6 9 (2 H 、 m) .

【 0 2 9 1 】

【表 8】

例 No.	アミド	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
85	BB-1	ジメチル-[4-[メチル-(ピリジン-3-イル-メチル)-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-アミン(極性ジステレオマー)	37(400)
89	例 89	ジメチル-[4-[メチル-(ピリジン-3-イル-メチル)-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-アミン(非極性ジステレオマー)	73(400)
101	例 92	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチル]-アミン(極性ジステレオマー)	71(403)
102	例 93	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチル]-アミン(非極性ジステレオマー)	67(403)
106	例 105	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-[(4-メトキシフェニル)-メチル]-メチル-アミン(極性ジステレオマー)	85(429)
107	例 104	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-[(4-メトキシフェニル)-メチル]-メチル-アミン(非極性ジステレオマー)	77(429)
114	例 99	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-メチル]-アミン(極性ジステレオマー)	81(467)
115	例 98	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-メチル]-アミン(非極性ジステレオマー)	42(467)
118	例 116	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-メチル-アミン(非極性ジステレオマー)	98(417)
119	例 117	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-メチル-アミン(極性ジステレオマー)	99(417)

10

20

30

40

		ル]-メチル-アミン(極性ジアステレオマー)	
167	例 165	シクロヘキシル-メチル-(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミン(極性ジアステレオマー)	84(405)
168	例 166	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル-メチル)-アミン(極性ジアステレオマー)	44(407)
170	例 169	(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-[(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-メチル]-アミン(極性ジアステレオマー)	93(420)

10

【0292】

例 120

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - エタノール (極性ジアステレオマー)

工程 1 :

[(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - 酢酸 - メチルエステル

20

例 9 からの標題化合物 (463 mg、1.50 mmol) を無水 DMF (10 mL) にあらかじめ導入し、ついで炭酸カリウム (347 mg、1.65 mmol) およびプロモ酢酸 - メチルエステル (157 μ L、1.65 mmol) で処理した。このバッチを室温で 3 日撹拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン (50 mL) に取り、ついで水 (2 \times 50 mL) および NaCl の飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、有機相を引き続き Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物を酢酸エステル/メタノール (9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 338 mg (59%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.73 (4H、m) ; 1.96 (6H、s) ; 2.04 (3H、s) ; 2.31 (4H、m) ; 2.96 (2H、m) ; 3.58 (3H、s) ; 7.17 (2H、m) ; 7.28 (8H、m) .

30

【0293】

工程 2 :

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - エタノール (極性ジアステレオマー)

工程 1 からの標題化合物 (322 mg、0.85 mmol) を abs. THF (15 mL) 中に溶解させ、LiAlH₄ (64 mg、1.69 mmol) でアルゴン下に処理し、ついで還流下に 3 時間煮沸した。引き続き、このバッチを室温に冷却し、氷冷下に THF (10 mL) および H₂O (5 mL) で処理し、ついで 30 分、後撹拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ついでこの珪藻土をジクロロメタン (50 mL) で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。粗製生成物を水 (10 mL) で処理し、ついでジクロロメタン (3 \times 20 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物を酢酸エステル/メタノール (1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

収量 : 213 mg (71%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.72 (4H、m) ; 1.95 (6H、s) ; 2.06 (3H、s) ; 2.19 (2H、m) ; 2.29 (4H、m) ; 3.39 (2H、m) ; 4.25 (1H、m) ; 7.17 (2H、m) ; 7.27 (8H、m) .

【0294】

例 122

50

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - N - メチル - アセトアミド (極性ジアステレオマー)

例 66 からの標題化合物 (293 mg、0.8 mmol) を abs. DMF (10 mL) 中に溶解させ、ついで N - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (135 mg、0.8 mmol) および TEA (1.11 mL、8.0 mmol) で処理した。30 分後に N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチル - カルボジイミドヒドロクロリド (460 mg、2.4 mmol) およびメチルアミン (440 μ L、0.88 mmol、THF 中の 2 M 溶液) を添加し、ついで RT で一晩撹拌した。溶液を濾過し、ついで減圧濃縮した。酢酸エステル / MeOH (4 : 1 (R) 1 : 1) を用いた残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって生成物の塩が得られ、これを 1 N NaOH で遊離し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで真空中で溶剤を除去した。

収量 : 182 mg (60%)

¹H - NMR (DMSO) : 1.47 (2 H、m) ; 1.96 (7 H、s) ; 1.99 (3 H、s) ; 2.24 (3 H、m) ; 2.42 (2 H、m) ; 2.64 (6 H、m) ; 7.24 (9 H、m) ; 7.60 (1 H、m) .

【 0295 】

表 1 - 9 に掲げた酸およびアミンを使用することを除いて例えば例 122 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0296 】

【 表 9 】

表 1 - 9 :

例 No.	出発化合物	アミン	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
121	例 66	ジメチルアミン	2-[(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド(極性ジアステレオマー)	17(394)
123	例 67	ジメチルアミン	2-[(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド(非極性ジアステレオマー)	55(380)
124	例 67	メチルアミン	2-[(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル)-メチル-アミノ]-N-メチル-アセトアミド(非極性ジアステレオマー)	55(394)

【 0297 】

例 127

2 - [[4 - (ジメチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - メチル - アミノ] - エタノール (非極性ジアステレオマー)

工程 1 :

4 [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル) - メチル - アミノ] - 酢酸 - メチルエステル

例 8 からの標題化合物 (463 mg、1.50 mmol) を無水 DMF (10 mL) にあらかじめ導入し、ついで炭酸カリウム (347 mg、1.65 mmol) およびプロモ酢酸 - メチルエステル (157 μ L、1.65 mmol) で処理した。このバッチを室温で 3 日撹拌し、ついで引き続き真空中で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン (50 mL) に取り、ついで水 (2 \times 50 mL) および NaCl の飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、有機相を引き続き Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物を酢酸エステル / メタノール (9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 234 mg (41%)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.72 (4 H、m) ; 1.84 (6 H、s) ; 1.93 (3 H、s) ; 2.27 (4 H、m) ; 2.87 (2 H、m) ; 3.48 (3 H、s

); 7.26 (2H, m); 7.38 (8H, m).

工程2:

2-[[4-(ジメチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-メチル-アミノ]-エタノール(非極性ジエステロマー)

工程1からの標題化合物(228mg、0.60mmol)をabs. THF(10mL)中に溶解させ、LiAlH₄(45mg、1.20mmol)でアルゴン下に処理し、ついで還流下に3時間煮沸した。引き続き、このバッチを室温に冷却し、氷冷下にTHF(10mL)およびH₂O(5mL)で処理し、ついで30分、後撹拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、ついでこの珪藻土をジクロロメタン(50mL)で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。粗製生成物を水(10mL)で処理し、ついでジクロロメタン(3×20mL)で抽出し、有機相を引き続きNa₂SO₄上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残留物を酢酸エステル/メタノール(9:1:4:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 174mg (82%)

融点: 144 - 149

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.73(4H, m); 1.84(6H, s); 1.96(3H, s); 2.09(2H, m); 2.27(4H, m); 3.23(2H, m); 4.14(1H, m); 7.25(2H, m); 7.38(8H, m).

【0298】

例128

[4-[[4,6-ビス(ジメチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジエステロマー)

工程1:

N-(4,6-ジクロロ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-N,N',N'-トリメチル-1,4-ジフェニル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン塩化シアヌル(86mg、0.49mmol)をabs. THF(3mL)中にあらかじめ導入し、abs. THF(6mL)中の例8の標題化合物(150mg、0.49mmol)の溶液およびN-エチルジイソプロピルアミン(80μL、0.49mmol)で処理し、ついでRTで16時間撹拌した。溶液を蒸発濃縮し、残留物を酢酸エステル(20mL)に取り、ついで飽和NaHCO₃溶液(2×10mL)および飽和NaCl溶液(10mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物を酢酸エステル/MeOH(20:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 67mg (30%)

¹³C-NMR(CDCl₃): 30.4、31.4、33.6、38.0、59.3、66.4、126.4、126.7、127.0、127.1、127.7、128.2、137.6、143.1、165.4、168.0、169.1

【0299】

工程2:

[4-[[4,6-ビス(ジメチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジエステロマー)

工程1の標題化合物(57mg、0.12mmol)をTHF(2.0mL、4mmol)中の2Mジメチルアミン溶液中に溶解させ、ついでマイクロ波中で120℃で2時間撹拌した。反応溶液を蒸発濃縮し、残った残留物を酢酸エステル(10mL)に取り、ついで飽和NaHCO₃溶液(2×5mL)および飽和NaCl溶液(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。粗製生成物を酢酸エステル/MeOH(20:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

融点: 195 - 197

【 0 3 0 0 】

工程 1 :

10

20

【 0 3 0 1 】

工程 2：

30

【 0 3 0 2 】

40

50

1 H、m) ; 7 . 3 8 (4 H、m) .

【 0 3 0 3 】

例 1 4 6

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程 1 :

N - (4 - クロロ - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル) - N , N ' , N ' - トリメチル - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン

abs . THF (1 0 m L) 中の例 9 の標題化合物 (4 6 2 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 2 , 4 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン (2 2 5 m g 、 1 . 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 4 8 μ L 、 1 . 5 m m o l) の溶液を R T で一晩撹拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物を酢酸エステルに溶解させ、飽和 Na H C O ₃ 溶液および飽和 Na C l 溶液で洗浄し、Na₂ S O₄ 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル / Me O H (9 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 1 6 6 m g (2 6 %)

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 9 7 (4 H、m) ; 2 . 0 6 (6 H、s) ; 2 . 4 7 (4 H、b s) ; 3 . 0 1 (2 H、ブロード) ; 3 . 3 4 (3 H、s) ; 7 . 1 4 - 7 . 4 0 (1 0 H、m) ; 8 . 2 9 (1 H、s) .

【 0 3 0 4 】

工程 2 :

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

工程 1 の標題化合物 (1 6 6 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 、 4 - メトキシフェノール (5 6 m g 、 0 . 4 5 m m o l) および水素化ナトリウム (1 8 m g 、 0 . 4 5 m m o l 、 鉱油中の 6 0 % の分散体) を abs . ジオキサン (1 0 m L) 中で R T で 4 時間撹拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物を酢酸エステルに溶解させ、飽和 Na H C O ₃ 溶液および飽和 Na C l 溶液で洗浄し、Na₂ S O₄ 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル / Me O H (4 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量 : 多孔質の固体 1 2 6 m g (6 3 %)

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 4 (4 H、m) ; 2 . 0 3 (6 H、s) ; 2 . 6 0 (4 H、ブロード) ; 3 . 2 3 (3 H、s) ; 3 . 8 0 (3 H、s) ; 6 . 8 7 - 7 . 3 8 (1 4 H、m) ; 8 . 3 7 (1 H、s) .

【 0 3 0 5 】

例 1 4 9

[4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

工程 1 :

4 - シアノ - 4 - フェニル - ヘプタンジカルボン酸 - ジメチルエステル

フェニルアセトニトリル (1 1 . 7 g 、 1 0 0 m m o l) およびアクリル酸メチル (4 7 m L 、 5 0 0 m m o l) を t - ブタノール (6 0 m L) 中にあらかじめ導入し、ついで加熱し沸騰させた。引き続き、熱源を取り除いた。t - ブタノール (2 3 m L) 中に溶解させたトリトン B (ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド、メタノール中 4 0 % 、 1 5 . 2 m L) を最初は徐々に、後から迅速に滴加した。この滴加後にこのバッチを 4 時間加熱し沸騰させた。一晩反応混合物を室温に冷却した。後処理のためにこのバッチをトルエン (1 0 0 m L) および水 (7 0 m L) で処理し、有機相を分離し、ついで水 (7 0 m L) および Na C l の飽和溶液 (5 0 m L) で洗浄した。Na₂ S O₄ を用いた乾燥

後に溶剤を蒸溜した。精製を温度約 235 °C でのクーゲルロール蒸留によって行った。生成物を無色で粘性の物質として単離することができた。

収量：22.5 g (75%)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 2.32 (8H, m) ; 3.51 (6H, s) ; 7.40 (5H, m) .

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 22.47 ; 27.16 ; 39.28 ; 44.11 ; 113.82 ; 118.55 ; 120.83 ; 121.78 ; 129.10 ; 164.44 .

【0306】

工程 2 :

5 - シアノ - 2 - オキソ - 5 - フェニル - シクロヘキサンカルボン酸 - メチルエステル
4 - シアノ - 4 - フェニル - ヘプタンジカルボン酸 - ジメチルエステル (19.8 g、68 mmol) を無水テトラヒドロフラン (480 mL) 中に溶解させた。引き続き、少量ずつカリウム - t - ブチラート (13.2 g、120 mmol) を添加した。この添加の際に反応混合物がオレンジ色に変色した。その後このバッチを還流下に 5 時間煮沸した。煮沸中に褐色の溶液が生じた。一晩反応混合物を室温に冷却した。氷冷下に 2.5 N 酢酸 (230 mL) を徐々に反応混合物に滴加した。引き続き、このバッチをトルエン (100 mL) で処理し、有機相を分離し、ついで NaHCO₃ の飽和溶液 (3 × 100 mL)、H₂O (3 × 50 mL) および NaCl 溶液 (1 × 100 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ を用いた乾燥後に溶剤を真空蒸溜した。帯黄色の固体が残った。

収量：16.1 g (92%)

融点：75 - 77 °C

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 2.23 - 2.74 (6H, m) ; 3.74 (3H, s) ; 7.35 - 7.60 (5H, m) ; 12.08 (1H, bs) .

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 26.95 ; 30.18 ; 34.04 ; 51.90 ; 94.79 ; 121.90 ; 125.46 ; 128.05 ; 128.85 ; 138.92 ; 169.95 ; 171.09 .

【0307】

工程 3 :

4 - オキソ - 1 - フェニル - シクロヘキサンカルボニトリル
5 - シアノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキサンカルボン酸 - メチルエステル (16.1 g、63 mmol) を 10% の硫酸 (218 mL) および konz. 酢酸 (50 mL) 中に溶解させ、ついで 100 °C で 21 時間撹拌した。

【0308】

後処理のためにこのバッチを氷冷下に慎重に水 (400 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、有機相を徹底的に水 (6 × 100 mL)、NaHCO₃ の飽和溶液 (10 × 100 mL) および NaCl の飽和溶液 (1 × 100 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ を用いた乾燥後に溶剤を真空蒸溜した。

収量：8.91 g (72%)

融点：106 - 107 °C

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 2.38 - 2.48 (6H, m) ; 2.70 (2H, m) ; 7.36 (1H, m) ; 7.44 (2H, m) ; 7.62 (2H, m) .

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 35.31 ; 38.10 ; 42.33 ; 121.73 ; 125.65 ; 128.19 ; 129.02 ; 139.17 ; 208.79 .

【0309】

工程 4 :

8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサ - スピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル

工程 3 の標題化合物 (8.91 g、44.73 mmol) をトルエン (300 mL) に取り、ついでエチレングリコール (6 mL、106.8 mmol) で処理した。p - トルエンスルホン酸 (0.128 g、0.745 mmol) の添加後にこのバッチを水分離器

10

20

30

40

50

にて3.5時間加熱し沸騰させた。反応の経過をDCによって追跡した。

【0310】

反応バッチの冷却後にトルエン溶液を水(5×60mL)およびNaClの飽和溶液(3×40mL)で抽出し、ついでNa₂SO₄上で乾燥させた。真空中で溶剤を除去した後にケタールが黄色の固体として生じた。

収量: 11.6g (100%)

融点: 108 - 110

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.86(4H, m); 2.01 - 2.30(4H; m); 3.92(4H, s); 7.38 - 7.53(5H, m).

¹³C-NMR(DMSO-d₆): 32.10; 34.07; 42.49; 63.86; 106.11; 122.14; 125.51; 128.16; 129.02; 139.90.

10

【0311】

工程5:

8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸

工程4の標題化合物(10.9g、46.9mmol)をエチレングリコール(92mL)中に溶解させ、NaOH(4.00g、100mmol)で処理し、ついで引き続き還流下に加熱し沸騰させた。20時間後、ニトリルはそれ以上は検出不可能であった。後処理のためにこのバッチを氷(約250g)で処理し、その上にエーテル(90mL)を入れ、ついで半濃HCl(118mL)をゆっくりと添加することによって酸性化した。水性相をエーテル(3×70mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をNH₄Clの飽和溶液で洗浄し(2×70mL)、Na₂SO₄上で乾燥させ、ついで真空中で濃縮乾固した。残っている残留物をトルエンから再結晶させることによって所望のカルボン酸が結晶固体として得られた。

20

収量: 7.42g (59%)

融点: 134 - 139

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.64(4H, m); 1.91(2H, m); 2.41(2H, m); 3.86(4H, s); 7.36(5H, m); 12.52(1H, bs).

¹³C-NMR(DMSO-d₆): 31.51; 32.05; 49.19; 63.65; 107.23; 125.70; 126.94; 128.39; 142.82; 175.53.

30

【0312】

工程6:

8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸-ベンジル-メチル-アミド

工程5の標題化合物(8.00g、30.48mmol)をジクロロメタン(240mL)中に溶解させ、ついで0で1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(4.44g、5.44mL、35.52mmol)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(5.44g、35.5mmol)で処理した。反応バッチを5分氷冷下に撹拌し、ついで引き続きN-ベンジルメチルアミン(3.87g、4.12mL、32.0mmol)を添加した。その反応混合物を室温で3日撹拌した。後処理のためにこのバッチを真空中で濃縮乾固した。残留物をシクロヘキサン/酢酸エチル(1:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

収量: 7.31g (66%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.61(4H, m); 1.68(4H, m); 2.35(3H, m); 3.85(6H, s); 7.28(10H, br, m).

【0313】

工程7:

ベンジル-メチル-(8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イ

50

ルメチルアミン) - アミン

工程 6 の標題化合物 (1 . 2 0 g、3 . 2 8 m m o l) を a b s . テトラヒドロフラン (1 6 0 m L) 中に溶解させ、 LiAlH_4 (0 . 2 5 g、6 . 5 9 m m o l) をアルゴン下に添加し、ついで還流下に 5 時間攪拌した。引き続き、このバッチを室温に冷却し、ついで一晚攪拌した。氷冷下にこのバッチに THF (2 0 m L) および H_2O (2 0 m L) で加水分解し、ついで 3 0 分後攪拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、THF およびジクロロメタン (5 0 m L) で後洗浄し、ついで減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーおよびシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) によって精製した。

収量 : 0 . 5 0 g (4 3 %)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1 . 3 5 (2 H、m) ; 1 . 3 8 (2 H、m) ; 1 . 7 2 (5 H、m) ; 2 . 2 0 (2 H、d) ; 2 . 4 8 (2 H、m) ; 3 . 2 2 (2 H、s) ; 3 . 8 4 (4 H、m) ; 7 . 2 5 (8 H、m)、7 . 4 4 (2 H、d) .

【 0 3 1 4 】

工程 8 :

4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - フェニル - シクロヘキサノン

工程 7 の標題化合物 (3 . 4 0 g、9 . 6 7 m m o l) を 5 % の硫酸 (3 0 0 m L) で処理し、ついで室温で 4 8 時間攪拌した。後処理のために反応バッチをエーテル (1 0 0 m L) で処理し、相を分離し、ついで水性相をエーテル ($2 \times 1 0 0$ m L) で抽出した。引き続き、水性相を 5 N NaOH で塩基性にし、ついでジクロロメタン ($3 \times 1 0 0$ m L) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。

収量 : 2 . 7 4 g (9 2 %)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1 . 7 9 (3 H、s) ; 2 . 0 7 (2 H、m) ; 2 . 1 6 (5 H、m) ; 2 . 2 2 (1 H、m) ; 3 . 2 6 (2 H、s) ; 7 . 2 2 (6 H、m) ; 7 . 3 7 (2 H、t)、7 . 5 5 (2 H、d) .

【 0 3 1 5 】

工程 9 :

4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 - メチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

0 に冷却した 4 N 塩酸 (2 . 3 3 m L) およびメタノール (1 . 4 0 m L) の溶液に 4 0 % のメチルアミン水溶液 (5 . 4 0 m L、4 2 . 7 m m o l) および、メタノール (1 0 m L) 中に溶解させた工程 8 の標題化合物 (2 . 7 4 g、8 . 9 1 m m o l) を添加した。引き続き、反応混合物をシアニ化カリウム (1 . 4 0 g、2 1 . 1 m m o l) で処理し、ついで室温で 1 日攪拌した。後処理のために混合物を水 (3 0 m L) で処理し、ついでエーテル ($3 \times 5 0$ m L) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量 : 2 . 6 9 g (9 0 %)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1 . 1 1 (2 H、m) ; 1 . 6 8 (1 H、m) ; 1 . 7 2 (2 H、m) ; 1 . 7 8 (1 H、m) ; 1 . 8 6 (2 H、s) ; 1 . 9 2 (2 H、m) ; 2 . 2 2 (2 H、d)、2 . 2 8 (1 H、m) ; 2 . 3 8 (2 H、m) ; 2 . 6 7 (1 H、m) ; 3 . 1 7 (1 H、m) ; 3 . 2 9 (2 H、m) ; 7 . 2 5 (1 0 H、m) .

【 0 3 1 6 】

工程 1 0 :

{ 4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル } - メチル - アミン

フェニルリチウム (1 2 . 9 m L、2 3 . 2 m m o l、ジブチルエーテル中の 1 . 8 M) をアルゴン下にあらかじめ導入し、一滴ずつ THF (1 5 m L) 中の工程 9 の標題化合物 (2 . 6 9 g、7 . 7 4 m m o l) で処理し、ついでこの反応溶液を還流下に 1 時間攪拌した。氷浴冷却下にこの反応バッチを NH_4Cl の飽和溶液 (2 7 m L) で加水分解

し、ついで相を分離した。水性相をエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。残留物を Chromatotron およびジクロロメタン/ジクロロメタン/メタノール (9 : 1) /メタノールによって分離した。ケトン 1.20 g を単離した。所望の生成物がジアステレオマー混合物として得られ、そのままの状態ですらに反応させた。

収量 : 0.360 g (12%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.75 (1H, m) ; 1.79 (3H, s) ; 1.92 (1H, m) ; 2.02 (3H, m) ; 2.17 (6H, m) ; 2.46 (1H, m) ; 2.61 (2H, m) ; 7.25 (13H, m) ; 7.54 (2H, m) .

【0317】

10

工程 11 :

[4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン

アセトニトリル (15 mL) 中の工程 10 からの標題化合物 (ジアステレオマー混合物) (0.350 g, 0.878 mmol) およびホルマリン (1.23 mL, 37% の水溶液) の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム (0.250 g, 3.86 mmol) で処理し、ついで室温で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで室温で 45 分後撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2N NaOH (40 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 × 40 mL) で抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。残った残留物を Chromatotron で、ついでシクロヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 によって精製した。ジアステレオマーを分離することができなかった。

20

収量 : 70 mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.60 (4H, m) ; 1.72 (3H, s) ; 1.82 (6H, s) ; 2.14 (2H, m) ; 2.49 (4H, s) ; 3.19 (2H, s) ; 6.93 (2H, m) ; 7.21 (5H, m) ; 7.40 (8H, m) .

【0318】

例 153

[4 - [[4 - (ベンジルアミノ) - [1, 3, 5] トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

30

abs. THF (2.0 mL) 中に溶解させた例 146、工程 1 の標題化合物 (100 mg, 0.236 mmol)、ベンジルアミン (55 μL , 0.5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (50 μL , 0.3 mmol) を 70 ° で閉じた容器中で 5 時間撹拌した。引き続き、真空中で溶液を除去し、残された残留物をジクロロメタンに溶解させ、飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル/ MeOH (4 : 1 (R) 1 : 1) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物にはなおベンジルアミンが含まれており、これを真空中 90 ° で除去した。

収量 : 82 mg (70%)、油

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.77 (4H, m) ; 2.02 (6H, s) ; 2.37 (2H, m) ; 2.97 (2H, ブロード) ; 3.28 (3H, s) ; 4.38 (2H, s) ; 6.01 (1H, s) ; 7.12 - 7.40 (15H, m) ; 8.00 (1H, s) .

40

【0319】

表 1 - 10 に掲げたアミンを使用することを除いて例えば例 153 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0320】

【表 10】

表 1-10 :

例 No.	アミン	生成物	Cy (%) / MS (m/z)
154	シクロヘキシルアミン	ジメチル-[4-[メチル-(4-ピペリジン-1-イル-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-アミン(極性ジステレオマー)	71(471)
155	n-ブチルアミン	[4-[(4-ブチルアミノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	68(459)
156	アニリン	[4-[(4-アニリノ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	59(479)
157	イソプロピルメチルアミン	[4-[[4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	75(459)
158	t-ブチルアミン	[4-[[4-(t-ブチルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチル-アミノ]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(極性ジステレオマー)	64(459)

10

【0321】

20

例 163

[4-[(ブチル-メチル-アミノ)-メチル]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシル]-ジメチル-アミン(非極性ジステレオマー)

工程 1 :

8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸-ブチル-メチルアミド

例 149、工程 5 の標題化合物(6.50 g、24.8 mmol)をジクロロメタン(200 mL)中に溶解させ、ついで 0 でジイソプロピルカルボジイミド(3.60 g、4.41 mL、28.8 mmol)および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(4.41 g、28.8 mmol)で処理した。反応バッチを 5 分氷冷下に攪拌し、ついで引き続き N-メチルブチルアミン(2.34 g、3.08 mL、26.0 mmol)を添加した。その反応混合物を室温で 2 日攪拌した。後処理のためにこのバッチを真空中で濃縮乾固した。残留物をシクロヘキサン/酢酸エチル(2:1)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

収量: 3.50 g (43%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.95(6H, m); 1.39(2H, s); 1.80(2H, m); 1.85(6H, m); 2.24(2H, m); 2.51(1H, m); 3.10(1H, br m); 3.84(4H, s); 7.23(3H, m); 7.34(2H, m).

【0322】

40

工程 2 :

ブチル-メチル-(8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デク-8-イルメチルアミン)-アミン

工程 1 の標題化合物(3.50 g、10.6 mmol)を abs. テトラヒドロフラン(400 mL)中に溶解させ、LiAlH₄(0.66 g、17.5 mmol)をアルゴン下に添加し、ついで還流下に 5 時間攪拌した。引き続き、このバッチを室温に冷却し、ついで一晩攪拌した。氷冷下にこのバッチに THF(20 mL)および H₂O(20 mL)で加水分解し、ついで 30 分後攪拌した。このバッチを珪藻土を備えたフリットガラスフィルタ上で濾過し、THF およびジクロロメタン(50 mL)で後洗浄し、ついで減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーおよびシクロヘキサン/酢酸エチル(

50

9 : 1 1 : 1) によって精製した。

収量 : 2 . 5 0 g (7 6 %)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 0 . 7 7 (3 H、t) ; 1 . 1 9 (6 H、m) ; 1 . 5 2 (2 H、m) ; 1 . 7 7 (2 H、m) ; 1 . 8 3 (3 H、s) ; 2 . 0 5 (2 H、m) ; 2 . 1 8 (2 H、m) ; 2 . 3 1 (2 H、s) ; 3 . 8 4 (4 H、br m) ; 7 . 1 9 (1 H、m) ; 7 . 3 3 (4 H、m) .

【 0 3 2 3 】

工程 3

4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - フェニル - シクロヘキサノン

工程 2 の標題化合物 (2 . 5 0 g、7 . 8 mmol) を 5 % の硫酸 (3 0 0 mL) で処理し、ついで室温で 4 8 時間撹拌した。後処理のために反応バッチをエーテル (1 0 0 mL) で処理し、相を分離し、ついで水性相をエーテル ($2 \times 1 0 0$ mL) で抽出した。引き続き、水性相を 5 N NaOH で塩基性にし、ついでジクロロメタン ($3 \times 1 0 0$ mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。

収量 : 1 . 5 3 g (7 3 %)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 0 . 7 8 (3 H、t) ; 1 . 1 5 (4 H、br、m) ; 1 . 8 7 (3 H、s) ; 1 . 9 3 (2 H、m) ; 2 . 1 3 (6 H、br m) ; 2 . 4 5 (4 H、m) ; 7 . 2 5 (1 H、t) ; 7 . 3 7 (2 H、t) ; 7 . 4 9 (2 H、d) .

【 0 3 2 4 】

工程 4 :

4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 - メチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

0 に冷却した 4 N 塩酸 (1 . 5 0 mL) およびメタノール (0 . 8 9 mL) の溶液に 4 0 % のメチルアミン水溶液 (3 . 4 2 mL、2 7 mmol) および、メタノール (5 mL) 中に溶解させた工程 3 の標題化合物 (1 . 5 4 g、5 . 6 0 mmol) を添加した。引き続き、反応混合物をシアン化カリウム (0 . 9 0 1 g、1 3 . 4 mmol) で処理し、ついで室温で 3 日撹拌した。後処理のために混合物を水 (5 0 mL) で処理し、ついでエーテル ($3 \times 1 0 0$ mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量 : 1 . 7 6 g (1 0 0 %)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 0 . 7 7 (3 H、m) ; 1 . 0 7 (5 H、m) ; 1 . 6 8 (3 H、m) ; 1 . 7 7 (1 H、s) ; 1 . 8 4 (1 H、m) ; 1 . 9 2 (2 H、m) ; 2 . 0 3 (1 H、m) ; 2 . 1 2 (2 H、m) ; 2 . 2 1 (2 H、m) ; 2 . 3 1 (3 H、m) ; 2 . 4 3 (1 H、m) ; 2 . 6 3 (1 H、m) ; 7 . 1 9 (1 H、m) ; 7 . 3 7 (4 H、m) .

【 0 3 2 5 】

工程 5 :

{ 4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシル } - メチル - アミン

フェニルリチウム (9 . 3 3 mL、1 6 . 8 mmol、ジブチルエーテル中の 1 . 8 M) をアルゴン下にあらかじめ導入し、一滴ずつエーテル (1 5 mL) 中の工程 4 の標題化合物 (1 . 7 6 g、5 . 6 1 mmol) で処理し、ついでこの反応溶液を 5 0 で 1 時間撹拌した。氷浴冷却下にこの反応バッチを NH_4Cl の飽和溶液 (1 0 0 mL) で加水分解し、ついで相を分離した。水性相をエーテル ($3 \times 5 0$ mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。残留物を Chromatotron およびジクロロメタンによって分離した。

収量 : 非極性ジアステレオマー 0 . 4 0 0 g (2 0 %)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 0 . 7 1 (3 H、t) ; 1 . 0 5 (5 H、m) ; 1 .

5.9 (3 H, m); 1.76 (6 H, s); 2.01 (6 H, m); 2.40 (2 H, br s); 7.19 (2 H, m); 7.34 (6 H, m); 7.47 (2 H, d).

収量: 極性ジアステレオマー 0.170 mg (9%)

^1H -NMR (DMSO- d_6): 0.76 (3 H, t); 1.13 (4 H, m); 1.37 (2 H, m); 1.75 (4 H, s); 1.86 (3 H, m); 2.06 (6 H, m); 2.41 (2 H, s); 3.17 (1 H, s); 7.13 (2 H, m); 7.26 (6 H, m); 7.38 (2 H, m).

【0326】

工程 6:

[4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (非極性ジアステレオマー)

10

アセトニトリル (20 mL) 中の工程 6 からの標題化合物 (非極性ジアステレオマー) (0.400 g, 1.1 mmol) およびホルマリン (1.54 mL, 37% の水溶液) の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム (0.313 g, 4.84 mmol) で処理し、ついで室温で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで室温で 45 分後撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (40 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 × 40 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

【0327】

残留物を Chromatotron およびジクロロメタン - メタノールによって分離した。

20

収量: 220 mg (53%)

^1H -NMR (DMSO- d_6): 0.70 (3 H, t); 0.99 (4 H, m); 1.42 (2 H, m); 1.58 (2 H, m); 1.75 (3 H, s); 1.86 (6 H, s); 1.95 (2 H, m); 2.16 (4 H, m); 2.32 (2 H, m); 7.18 (1 H, m); 7.38 (9 H, m).

【0328】

例 164

[4 - [(ブチル - メチル - アミノ) - メチル] - 1, 4 - ジフェニル - シクロヘキシル] - ジメチル - アミン (極性ジアステレオマー)

30

アセトニトリル (8.2 mL) 中の例 163、工程 6 からの標題化合物 (極性ジアステレオマー) (0.170 g, 0.47 mmol) およびホルマリン (0.66 mL, 37% の水溶液) の溶液を少量ずつ水素化シアノホウ素ナトリウム (0.134 g, 2.07 mmol) で処理し、ついで室温で 45 分撹拌した。引き続き、konz. 酢酸を中性反応になるまで添加し、ついで室温で 45 分撹拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2 N NaOH (40 mL) に取り、ついで引き続きエーテル (3 × 40 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

【0329】

残留物を Chromatotron およびジクロロメタン - メタノールによって分離した。

40

収量: 75 mg (41%)

^1H -NMR (DMSO- d_6): 0.77 (3 H, t); 1.18 (5 H, m); 1.51 (2 H, m); 1.76 (5 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.04 (3 H, m); 2.27 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 7.23 (10 H, m).

【0330】

比濁溶解度溶解度試験 (Nephelometrische Loeslichkeit sunter suchung) (リン酸緩衝液 pH 7.4):

この方法により、pH 7.4 での 10 mM リン酸緩衝溶液中の決まった濃度 (1 μM 、3 μM 、10 μM 、30 μM および 100 μM) における物質の溶解度が検査される。

【0331】

50

まずDMSO中の前記物質の10 mM溶液が必要であり、これから再びDMSO中の上記濃度レベルの100倍原液が得られ、試験バッチ中のその最終的なDMSO濃度は1% (v/v)である。その試験は複数回の測定で実施される。DMSO原液が緩衝液に添加された後にこのバッチは37℃で2時間インキュベートされ、その後に吸光度測定 (Absorptionsbestimmung) が620 nmで行なわれる。試料の吸光度が純粋な緩衝液/DMSOの溶液の吸光度より増大した場合に、これが沈殿物生成のインジケータとみなされる。溶解度下限 ("lower bound") は最初の沈殿物生成を伴う濃度に先立つ濃度である (沈殿物生成が10 µMで検出された場合には例えば3 µM)。

【0332】

本発明による化合物の効果についての試験

ORL1結合の測定

化合物を、組換えCHO-ORL1細胞の膜を用いた³H-ノシセプチン/オーファニンFQとの受容体結合アッセイで試験した。このテストシステムをArdattiほか (非特許文献25) が提案した方法に従って実施した。³H-ノシセプチン/オーファニンFQの濃度はこの試験では0.5 nMであった。この結合アッセイを50 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂ および1 mM EDTA中のバッチ200 µlごとにそれぞれ膜タンパク質20 µgを用いて実施した。ORL1受容体への結合をWGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia社、Freiburg) 各1 mgを使用して、RTでのバッチの1時間のインキュベーションおよびシンチレーションカウンタTrilux (Wallac社、フィンランド) での引き続いての測定によって測定した。親和性は表1にc = 1 µMにおける阻害率%でのナノモルのK_i 値として記載されている。

【0333】

µ結合の測定

ヒトµ-オピエート受容体に対する受容体親和性をマイクロタイタープレートでの均一なバッチにおいて測定した。このためにそれぞれ試験すべき化合物の希釈系列をヒトµ-オピエート受容体を発現するCHO-K1細胞の受容体膜調製物 (インキュベーションバッチ250 µlごとにタンパク質15 - 40 µg) (NEN社、ベルギー、ZaventemのRB-HOM受容体膜調製物) とともに放射性リガンド [³H]-ナロキソン (NET719、NEN社、ベルギー、Zaventem) 1 nmol/lならびにWGA-SPA-Beads (Amersham/Pharmacia社、ドイツ、FreiburgのWheat germ agglutinin SPA Beads) 1 mgの存在下に全体容量250 µlで90分間室温でインキュベートした。インキュベーション緩衝液としてアジ化ナトリウム0.05重量%およびウシ血清アルブミン0.06重量%で補足したトリス-HCl 50 mmol/lを使用した。非特異的結合の測定のために付加的にナロキソン25 µmol/lを添加した。90分間のインキュベーション時間の終了後にマイクロタイタープレートを1000 gで20分間遠心分離し、ついで放射能をベータカウンタ (Microbeta-Trilux、PerkinElmer Wallac社、ドイツ、Freiburg) で測定した。ヒトµ-オピエート受容体に対する放射性リガンドのその結合からの排除率 (prozentuale Verdrängung) を1 µmol/lの試験物質濃度で測定し、ついで特異的結合の阻害率 (%阻害) として記載した。部分的に一般式Iの試験すべき化合物の種々の濃度による排除率に基づいて、放射性リガンドの50%の排除を生じさせるIC₅₀ 阻害濃度を計算した。チェン-ブルソフ (Cheng-Prusoff) 式を用いた換算によってこの供試化合物についてのK_i 値を得た。いくつかの場合ではK_i 値の測定を省略し、ついでテスト濃度1 µMでの阻害のみを測定した。

【0334】

結合の測定

測定をマイクロタイタープレートでの均一なバッチにおいて行った。このためにそれぞ

10

20

30

40

50

れ試験すべき物質の希釈系列をヒト - オピエート受容体を発現する CHO - K1 細胞の受容体膜調製物 (インキュベーションバッチ 250 μ l ごとにタンパク質 7 μ g) とともに放射性リガンド [3 H] - CI - 977 1 nmol/l ならびに WGA - SPA - Beads (Amersham/Pharmacia 社、ドイツ、Freiburg の Wheat germ agglutinin SPA Beads) 1 mg の存在下に全体容量 250 μ l で 90 分間室温でインキュベートした。インキュベーション緩衝液としてアジ化ナトリウム 0.05 重量% およびウシ血清アルブミン 0.06 重量% で補足したトリス - HCl 50 mmol/l を使用した。非特異的結合の測定のために付加的にナロキソン 100 μ mol/l を添加した。90 分間のインキュベーション時間の終了後にマイクロタイタープレートで 500 rpm で 20 分間遠心分離し、ついで放射能をベータカウンタ (Microbeta - Trilux 1450、PerkinElmer Wallac 社、ドイツ、Freiburg) で測定した。ヒト - オピエート受容体に対する放射性リガンドのその結合からの排除率を 1 μ mol/l の試験物質濃度で測定し、ついで特異的結合の阻害率 (% 阻害) として記載した。試験すべき化合物の種々の濃度による排除率に基づいて、放射性リガンドの 50 % の排除を生じさせる IC₅₀ 阻害濃度を計算することができる。チェン - プルソフ式を用いた換算によってこれからこの供試化合物についての K_i 値を計算することができる。

【0335】

結果は次表にまとめられている：

【0336】

10

20

【表 1 1】

例	阻害率%(ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) 平 均值 [μM]	阻害率%(μ) [1 μM]	Ki (μ) 平均值 [μM]
1	26	n. d.	46	n. d.
2	9	n. d.	22	n. d.
3	81	n. d.	0	n. d.
4	33	0, 94	38	n. d.
5	37	0, 635	82	0, 0705
6	51	0, 18	83	0, 049
7	34	0, 99	48.	1, 16
8	14	n. d.	30	n. d.
9	80	0, 01775	49	0, 64
10	18	n. d.	34	n. d.
11	87	0, 006	59	0, 6
12	53	0, 365	86	0, 0805
13	36	1, 31	66	0, 155
14	17	n. d.	67	n. d.
15	83	n. d.	98	n. d.
16	18	n. d.	65	n. d.
17	17	1, 17	61	0, 14
18	95	0, 0027	100	0, 00125
19	94	0, 017	96	0, 0475
20	92	0, 011	101	0, 0011
21	43	0, 49	57	0, 78333
22	43	n. d.	92	n. d.
23	13	n. d.	15	n. d.
24	82	0, 063	97	0, 01425
25	60	0, 19	91	0, 0154
26	76	n. d.	69	n. d.
27	95	0, 0049	98	0, 00805
28	30	1, 01	36	0, 895
29	70	0, 09	98	0, 0015
30	93	0, 0016	99, 5	0, 0022
31	60	0, 0955	90	0, 022
32	65	0, 051	81	0, 052
33	9	3, 955	42	1, 11
34	27	1, 89	81	0, 215
35	29	0, 99333	n. d.	0, 41
36	30	n. d.	n. d.	n. d.
37	66	0, 1025	n. d.	2, 455
38	35	n. d.	29	n. d.

10

20

30

40

39	73	0, 0535	93	0, 555
40	84	0, 0255	46	0, 445
41	19	n. d.	42	4, 11
42	28	1, 395	101	0, 0018
43	35	0, 755	58	0, 1305
44	68	0, 0775	96	0, 01335
45	72	0, 0485	99	0, 00124
46	49	0, 72	84	0, 188
47	39	1, 605	65	0, 755
48	22	1, 25	48	0, 9
49	97	0, 00155	93	0, 0615
50	58	0, 1045	69	0, 12
51	91	0, 00128	90	0, 044
52	87	0, 01	93	0, 018
53	61	n. d.	18	n. d.
54	36	n. d.	61	n. d.
56	22	n. d.	56	n. d.
57	43	n. d.	80	n. d.
58	52	0, 425	71	0, 115
59	69	0, 175	80	0, 034
60	47	0, 53	77	0, 107
61	56	0, 375	84	0, 032
62	49	0, 0895	85	0, 0475
63	60	0, 087	91	0, 0066
64	83	0, 0345	96	0, 0053
65	49	0, 435	74	0, 0925
66	35	4, 01	18	10, 23
67	31	n. d.	38	5, 205
68	15	n. d.	43	n. d.
69	50	0, 20667	40	0, 65
70	28	n. d.	77	n. d.
71	38	0, 36	55	1, 19
72	58	0, 115	40	1, 695
73	45	0, 165	84	0, 027
74	67	0, 057	52	0, 66
75	24	2, 955	34	0, 67
76	55	0, 295	83	0, 18
77	98	0, 00071	100	0, 0004
78	39	0, 73	67	0, 385

10

20

30

40

79	96	n. d.	95	n. d.
80	91	n. d.	99	n. d.
81	82	n. d.	91	n. d.
82	53	n. d.	78	n. d.
83	47	n. d.	82	n. d.
84	72	n. d.	97	n. d.
85	99	0, 00081	n. d.	0, 115
86	35	n. d.	n. d.	n. d.
87	53	n. d.	n. d.	n. d.
88	54	n. d.	n. d.	n. d.
89	24	1, 075	n. d.	0, 325
90	44	0, 525	n. d.	1, 055
91	98	0, 00535	n. d.	0, 74
92	97	0, 015	n. d.	0, 00635
93	84	0, 235	n. d.	0, 045
94	68	n. d.	83	n. d.
95	32	n. d.	49	n. d.
96	64	0, 108	62	0, 235
97	18	n. d.	32	n. d.
98	91	n. d.	101	n. d.
99	97, 5	0, 00054	100	0, 0012
100	85	0, 21	97	2, 4
101	93	0, 00245	79	0, 063
102	18	n. d.	37	3, 73
103	25	n. d.	64	n. d.
104	67	0, 033	93	0, 01
105	93	0, 00065	101	0, 0012
106	87	0, 02	98	0, 435
107	19	1, 485	38	1, 995
108	53	n. d.	89	n. d.
109	60	n. d.	43	n. d.
110	38	0, 62	78	0, 155
111	27	1, 055	60	0, 42
112	47	n. d.	n. d.	n. d.
113	48	n. d.	n. d.	n. d.
114	91	0, 01385	n. d.	0, 13
115	24	1, 165	n. d.	1, 66667
116	85	0, 021	n. d.	0, 014
117	76	0, 00013	n. d.	0, 00035

10

20

30

40

118	52	n. d.	n. d.	n. d.
119	89	0, 00143	n. d.	0, 039
120	36	0, 465	n. d.	2, 9
121	70	0, 23	n. d.	1, 425
122	83	0, 0074	n. d.	0, 17667
123	65	n. d.	n. d.	2, 595
124	23	n. d.	n. d.	0, 735
125	35	2, 05	n. d.	0, 255
126	23	n. d.	n. d.	n. d.
127	18	n. d.	28	n. d.
128	15	0, 93	46	0, 255
129	67	n. d.	33	n. d.
130	88	0, 018	62	0, 415
131	37	n. d.	22	9, 02
132	52	0, 19	21	1, 58
133	34	n. d.	37	

n. d. 一測定されず

【 0 3 3 7 】

実施例化合物の薬理学的性質の試験

Chungモデル：脊髄神経結紮後のモノニューロパシー痛 (Mononeuropathieschmerz)

動物：繁殖業者 (Janvier、フランス、Genest St. Isle) からの雄のスプラグドーリーラット (140 - 160 g) が 12 : 12 h の明暗リズム下に飼育された。これら動物は飼料および水道水で任意に飼育された。動物納入と処置との間に 1 週間の休止期間を保った。動物を処置後に 4 - 5 週間にわたって数回テストし、その際、少なくとも 1 週間の洗浄期間を保った。

【 0 3 3 8 】

モデルの説明：ペントバルビタール麻酔 (Narcoren (登録商標)、60 mg / kg i. p.、Merial社、ドイツ、Hallbergmoos) 下に傍脊柱筋の一部および L5 腰椎体の左側棘突起の一部を除去することによって左側 L5、L6 脊髄神経を露出させた。脊髄神経 L5 および L6 を慎重に分離し、ついで固い結紮により縛った (NC-silk black, USP 5/0、metric 1、Braun Melsungen社、ドイツ、Melsungen) (Kim and Chung 1992)。結紮後に筋肉および隣接する組織を縫合し、ついで傷を金属クリップで閉じた。

【 0 3 3 9 】

1 週間の回復時間後に動物を機械刺激性アロディニアの測定のためにワイヤー底のケージに入れた。同側性および/または対側性の後肢にて逃避行動閾値 (Wegziehschwelle) をエレクトロニック von Frey フィラメント (elektro-nischen von Frey Filamente) (Somedic AB社、スウェーデン、Malmö) を用いて測定した。5 回の刺激の中央値から 1 つのデータポイントを得た。動物を、テスト物質溶液もしくは賦形剤溶液 (Vehikellösung) の投与後のさまざまな時点およびその 30 分前にテストした。そのデータを個々の動物の予備試験 (= 0 % MPE) および独立した sham 対照群 (= 100 % MPE) のテスト値から最大可能性効果 % (% MPE) として確定した。これとは別に逃避行動閾値をグラムで表わした。

【 0 3 4 0 】

統計的評価：ED₅₀ 値および 95 % 信頼区間を最大効果の時点での片対数回帰分析により決定した。このデータを繰返し測定と Bonferroni 法に従った post hoc 解析を伴う分散分析により分析した。群のサイズは通常 n = 10 であった。

【 0 3 4 1 】

10

20

30

40

50

参照：非特許文献 26

結果は次表（Chung モデル）にまとめられている：

【0342】

【表12】

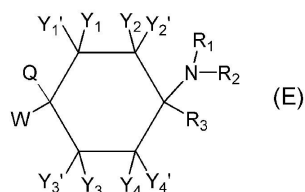
例 No.	MPE(%）、(投与量 $\mu\text{g/kg}$ 、ラット、i. v.)
11	25(100)
51	29(100)
30	16(100)

10

【0343】

タイプEの本発明による化合物、式中、 $W = -\text{NHMe}$ または $-\text{NMe}_2$ （例9、11および13）、をタイプEの相応の化合物、式中、 $W = -\text{OH}$ （V-1およびV-2）と比較した：

【化24】



20

【表13】

例	W	Q	R ₃	Ki(μ)/ Ki(ORL1)	Ki(κ)/ Ki(ORL1)	Ki(ORL1)平 均値 [μM]	Ki(μ)平 均値 [μM]	Ki(κ)平 均値 [μM]
9				36	65	0,018	0,640	1,170
11				100	193	0,006	0,600	1,160
V-1:				0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13				0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2:				0,003	1,46	1,000	0,003	1,460

30

40

【0344】

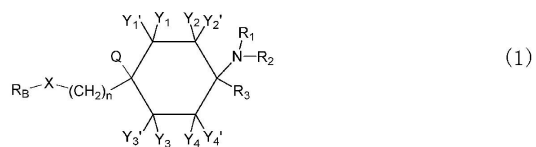
上記比較データが証明しているように、本発明による化合物（ $W = -\text{NHMe}$ または $-\text{NMe}_2$ ）は構造的に類似した物質（ $W = -\text{OH}$ ）に比して $-\text{オピオイド受容体}$ に対するより高い選択性（ $1 / [K_i(\text{ORL1}) / K_i(\text{ })]$ として定義された）を示す。さらに本発明による物質はORL1/ μ 親和性の好ましい比において μ -オピオイド受容体に対するより高い選択性（ $1 / [K_i(\text{ORL1}) / K_i(\mu)]$ として定義された）も示す。

【0345】

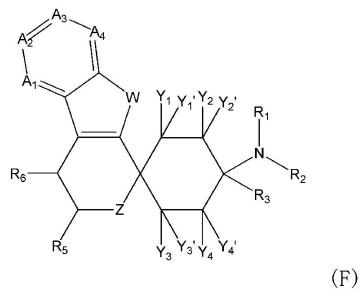
タイプ1の本発明による化合物、式中、 $n = 0$ 、 $X = -\text{NHMe}$ および $Q = \text{フェニル}$ （例27、30、31、32、49、85および92）、を(1)に相応したタイプFの化合

50

物 (V - 3 ~ V - 5)、式中、 $Z = \text{NMe}$ または NCOR 、 R_5 、 $R_6 = \text{H}$ 、 $W = \text{NH}$ 、 $A_1 - A_4 = \text{CH}$ および $R_1 \sim R_3$ 、 $Y_1 \sim Y_4$ および $Y_1' \sim Y_4'$ 、と比較した：
【化 2 5】


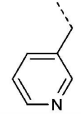
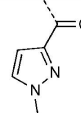
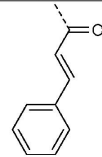
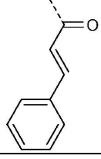
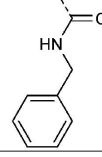
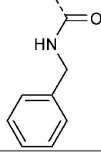
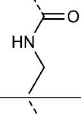
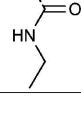


【化 2 6】



【 0 3 4 6 】

【表 1 4】

例	R _B	Z	ジアステレオマー	比濁分析 (lower bound) μM
1	Me	脱落	極性	100
49		脱落	極性	100
85		脱落	極性	100
V-3 :	脱落	NMe	極性	3
92		脱落	極性	100
27		脱落	極性	100
V-4 :	脱落		極性	12
30		脱落	極性	100
V-5 :	脱落		非極性	12
31		脱落	非極性	100
32		脱落	極性	100

【 0 3 4 7 】

上記比較が証明しているように、例 27、30、31、32、49、85 および 92 の本発明による化合物は構造的に類似した化合物（V-3 bis V-5）に比して水性媒体中でのより良好な可溶性を示し、これには再吸収特性および / または生物学的利用率に関する特別な利点を伴うと考えられる。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/13	(2006.01)	A 6 1 K	31/13
A 6 1 P	15/14	(2006.01)	A 6 1 P	15/14
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/02
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02
C 0 7 C	233/36	(2006.01)	C 0 7 C	233/36
C 0 7 C	311/18	(2006.01)	C 0 7 C	311/18
C 0 7 C	215/42	(2006.01)	C 0 7 C	215/42
C 0 7 C	233/41	(2006.01)	C 0 7 C	233/41
C 0 7 C	233/38	(2006.01)	C 0 7 C	233/38
C 0 7 C	53/08	(2006.01)	C 0 7 C	53/08
C 0 7 C	59/265	(2006.01)	C 0 7 C	59/265
C 0 7 C	217/74	(2006.01)	C 0 7 C	217/74
C 0 7 C	311/07	(2006.01)	C 0 7 C	311/07
C 0 7 C	275/26	(2006.01)	C 0 7 C	275/26
C 0 7 C	311/11	(2006.01)	C 0 7 C	311/11
C 0 7 C	233/79	(2006.01)	C 0 7 C	233/79
C 0 7 C	235/56	(2006.01)	C 0 7 C	235/56
C 0 7 C	233/62	(2006.01)	C 0 7 C	233/62
C 0 7 C	215/76	(2006.01)	C 0 7 C	215/76
C 0 7 C	215/08	(2006.01)	C 0 7 C	215/08
C 0 7 C	237/06	(2006.01)	C 0 7 C	237/06

(72)発明者 シュレーダー・ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、アウフ・デア・ヘルン、9 2

(72)発明者 リンツ・クラウス

ドイツ連邦共和国、5 3 3 4 3 ヴァハトベルク、フッペンベルクストラッセ、3 6 ベー

(72)発明者 エングルベルガー・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 シュトルベルク、ゾンネンヴェーク、1

(72)発明者 シック・ハンス

ドイツ連邦共和国、1 3 0 8 6 ベルリン、パルクストラッセ、3 6

(72)発明者 グラオパオム・ハインツ

ドイツ連邦共和国、1 2 5 5 7 ベルリン、グリューネ・トリフト、3 2 アー

- (72)発明者 ローロフ・ビルギット
ドイツ連邦共和国、1 2 5 8 7 ベルリン、ブルーノ・ヴィレ・ストラーセ、9 5
- (72)発明者 オーツェゴウスキ・ジークリット
ドイツ連邦共和国、1 2 4 5 9 ベルリン、グロースストラーセ、8
- (72)発明者 バリント・ジョセフ
ドイツ連邦共和国、1 2 5 2 4 ベルリン、シェーネフェルダー・ショセー、2 4 5
- (72)発明者 ゾンネンシャイン・ヘルムート
ドイツ連邦共和国、1 0 2 4 5 ベルリン、ゾイメストラーセ、1 4

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 特開2 0 1 2 - 1 8 8 4 5 7 (J P , A)
米国特許第0 4 4 4 7 4 5 4 (U S , A)
特表2 0 0 4 - 5 3 3 4 3 9 (J P , A)
米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 2 7 7 6 7 4 (U S , A 1)
特開昭5 4 - 0 5 9 2 6 3 (J P , A)
特表2 0 0 3 - 5 3 3 5 0 9 (J P , A)
米国特許第0 4 1 1 5 5 8 9 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C 2 1 1 / 4 0
A 6 1 K 3 1 / 1 3
A 6 1 K 3 1 / 3 8 1
A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 5
A 6 1 P 1 / 1 2
A 6 1 P 3 / 0 4
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 2
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 1 3 / 0 2
A 6 1 P 1 5 / 0 8
A 6 1 P 1 5 / 1 4
A 6 1 P 1 7 / 0 4
A 6 1 P 2 5 / 0 6
A 6 1 P 2 5 / 0 8
A 6 1 P 2 5 / 1 8
A 6 1 P 2 5 / 2 2
A 6 1 P 2 5 / 2 4
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 5 / 3 0
A 6 1 P 2 5 / 3 2
A 6 1 P 2 7 / 1 6
C 0 7 C 5 3 / 0 8
C 0 7 C 5 9 / 2 6 5
C 0 7 C 2 1 5 / 0 8
C 0 7 C 2 1 5 / 4 2
C 0 7 C 2 1 5 / 7 6
C 0 7 C 2 1 7 / 7 4
C 0 7 C 2 3 3 / 3 6
C 0 7 C 2 3 3 / 3 8

C 0 7 C 2 3 3 / 4 1

C 0 7 C 2 3 3 / 6 2

C 0 7 C 2 3 3 / 7 9

C 0 7 C 2 3 5 / 5 6

C 0 7 C 2 3 7 / 0 6

C 0 7 C 2 7 5 / 2 6

C 0 7 C 3 1 1 / 0 7

C 0 7 C 3 1 1 / 1 1

C 0 7 C 3 1 1 / 1 8

C 0 7 D 2 0 9 / 4 0

C 0 7 D 3 3 3 / 2 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)