

(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 1

C07C 211/40	(2006.01)	C07C 211/40	C S P
C07D 209/40	(2006.01)	C07D 209/40	
A61K 31/4045	(2006.01)	A61K 31/4045	
C07D 333/20	(2006.01)	C07D 333/20	
A61K 31/381	(2006.01)	A61K 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) 國際出願番号 PCT/EP2009/002179
 (87) 國際公開番号 WO2009/118168
 (87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390035404
 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ペシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒェ
 ン、ツィーグレルストラーゼ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛治澤 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
 、ボンヘッファーストラーゼ、3

最終頁に続く

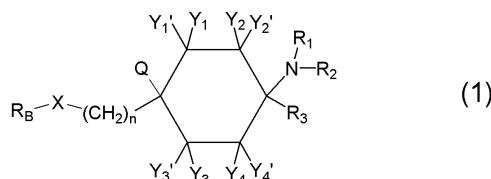
(54) 【発明の名称】置換された4-アミノシクロヘキサン誘導体

(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】



10

{式中、

Y₁、Y₁'、Y₂、Y₂'、Y₃、Y₃'、Y₄およびY₄'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、-CH₂(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃または-CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₃を表し；

20

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 - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 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 - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 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、非置換の单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 - R₀ 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；

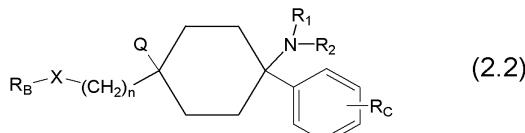
その際、「アリール」および「ヘテロアリール」に関して「モノ置換又はポリ置換の」とは - F、- Cl、- Br、- I、- R₀ または - OR₀ より成る群から選ばれた置換基による環系の 1 個以上の水素原子のモノ置換又はポリ置換のことである。}

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 - OCH₃ 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

10

20

30

40

50

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】

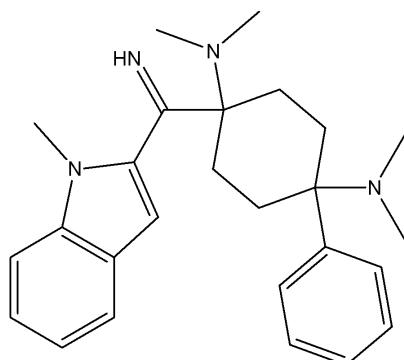
Q が、 - C₁ -₈ - アルキル、 - フェニル、 - C₁ -₈ - アルキル - フェニル、 - インドリル、 - C (= O) - インドリルまたは - C (= N H) - インドリルを表わす、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

次の群：

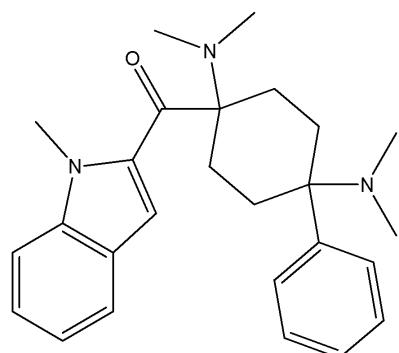
【表 1】

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ン-1, 4-ジアミン



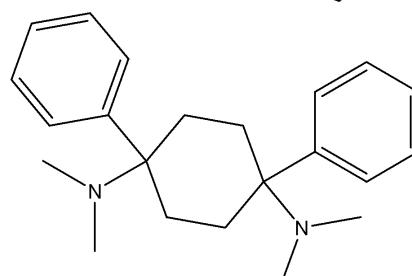
10

(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



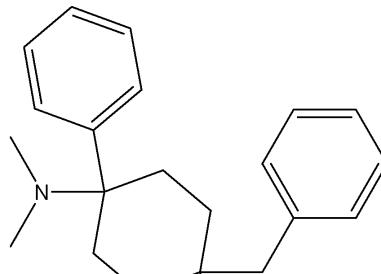
20

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



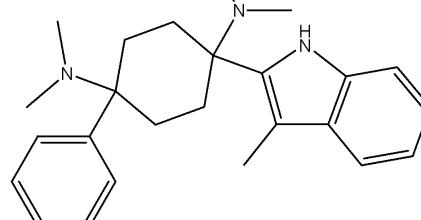
30

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ン-1, 4-ジアミン

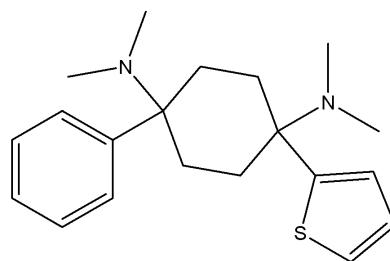


40

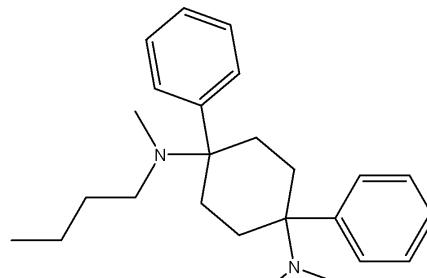
[4-ジメチルアミノ-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン



(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

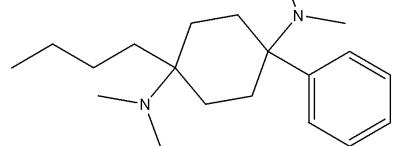


[4-(ブチル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン



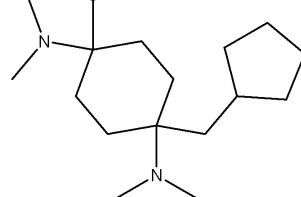
10

(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



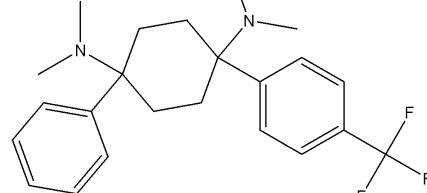
20

[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



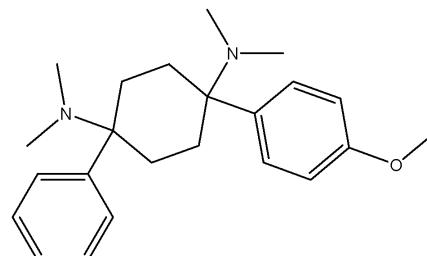
30

[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

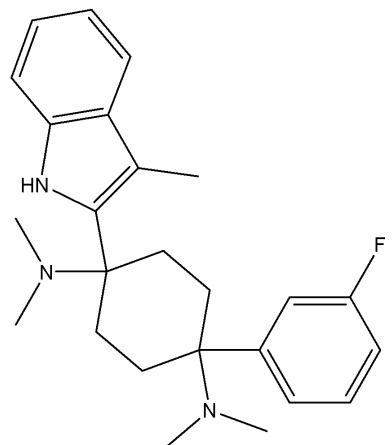


40

[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

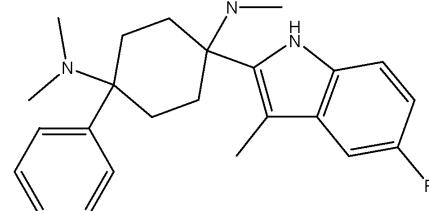


[4-ジメチルアミノ-1-(3-フルオロフェニル)-4-(3-メチル-1H-インドール-2-イル)-シクロヘキシリル]-ジメチルアミン



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リル]-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リル)-(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リル]-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リル]-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-イルシクロヘキシリル]-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-イルシクロヘキシリル)-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リル]-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リル]-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リル)-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リル)-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リル]-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リル]-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 - 1H - 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 - 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) ;
 [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 - 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) ;

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。

10

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。

30

【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、運動器官障害、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經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。

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 O R L 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

【0002】

μ -オピオイド受容体およびORL1受容体への親和性を示すシクロヘキサン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。

【0003】

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。

【0004】

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、hERG-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BTX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pH安定性、UV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PK/PD（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。

【0005】

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しうる。薬物の摂取および排泄に関与する輸送体分子との相互作用が弱いかもしくは存在しないということも、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関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。

【0006】

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 μ -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、便秘および嗜癖性、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。

【0007】

特許文献30はNK-1受容体拮抗薬開示している。

【0008】

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gem置換シクロヘキシリ-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。

【0009】

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リアセタートが開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

10

20

30

40

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】Katriitzky et al., Synthesis 1989, 66 - 69
 【非特許文献 5】Carreira et al. Angew. Chem. Int. Ed. 40
 ., 46, 2006, 4519
 【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 10
- 【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 20
- 【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 30
- 【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、薬学的な目的に適当であり、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。

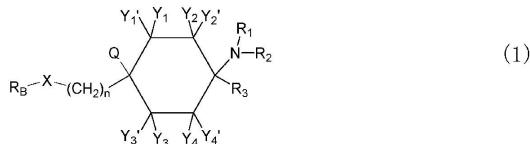
【0014】

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)、

【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、-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、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁-R₀、-S(=O)₁-NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)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-C₁₋₈-アリファト(A1iph a t)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-R₀、-C(=O)-R₀、-C(=O)OR₀、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂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、-C₃₋₁₂-シクロアリファト、-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、-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、-C₃₋₈-シクロアリファト-C₁₋₈-アリファト、-C₃₋₈-シクロアリファト-アリールもしくは-C₃₋₈-シクロアリファト-ヘテロアリールを表わし；

R₁およびR₂は互いに無関係に-Hもしくは-R₀を表わすか；あるいはR₁とR₂は共に1個の環を形成し、そして-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂-もしくは-(CH₂)₃₋₆-を表わすが；但し、R₁およびR₂は好ましくは両方同時には-Hを表わさず；

R₃は-R₀を表わし；

R₄はそれぞれ無関係に-H、-R₀もしくは-C(=O)R₀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、-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を表わし；

R_Bは-H、-R₀、-C(=O)H、-C(=O)R₀、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂-OR₀、-S(=O)₁₋₂-NH₂、-S(=O)₁₋₂-NHR₀もしくは-S(=O)₁₋₂-N(R₀)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-(CH₂)₂₋₅-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-もしくは-CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂-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「C₃₋₈-」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）；

10

20

30

40

50

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、-NO₂、-CHO、=O、-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、-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；

「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くてもよく、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、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-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、-NHC(=O)N(R₀)₂、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)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）；

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リ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。

【0016】

種々の基、例えばY₁、Y_{1'}、Y₂、Y_{2'}、Y₃、Y_{3'}、Y₄およびY_{4'}、の統合ならびに置換基、例えば-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)NHR₀、の基の統合の場合には、2個以上の基、例えば-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)NHR₀、についての置換基、例えばR₀、は1つの物質内で異なる意味を有していてもよい。

【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】

10

20

30

40

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/ μ 親和性比を有する。このORL1/ μ 比は $1/[K_i(ORL1)/K_i(\mu)]$ とは異なる。特に好ましくはORL1/ μ 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/ μ 比は0.1~30、特に0.1~25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/ μ 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500nM、より好ましくは最大100nM、一層好ましくは50nM、最も好ましくは最大10nM、さらにとりわけ最大1.0nM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500nM、より好ましくは最大100nM、一層好ましくは50nM、最も好ましくは最大10nM、さらにとりわけ最大1.0nM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0.1~30、特に0.1~25、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CFA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。このことから痛みの状態、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Y₁、Y_{1'}、Y₂、Y_{2'}、Y₃、Y_{3'}、Y₄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-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-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-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-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Y₁とY_{1'}、またはY₂とY_{2'}、またはY₃とY_{3'}、またはY₄とY_{4'}は共に=Oを表わす。好ましくはY₁、Y_{1'}、Y₂、Y_{2'}、Y₃、Y_{3'}、Y₄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Y₁、Y_{1'}、Y₂、Y_{2'}、Y₃、Y_{3'}、Y₄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Y₁、Y_{1'}、Y₂、Y_{2'}、Y₃、Y_{3'}、Y₄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)-C₁₋₈-

10

20

30

40

50

C_8 -アリファト、 $-\text{C}(=\text{O})-$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリール、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリール、または $-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_8$ -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 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、-アリール、-ヘテロアリール、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-$ ヘテロアリールまたは $-\text{C}(=\text{NH})-$ ヘテロアリールを表わす。

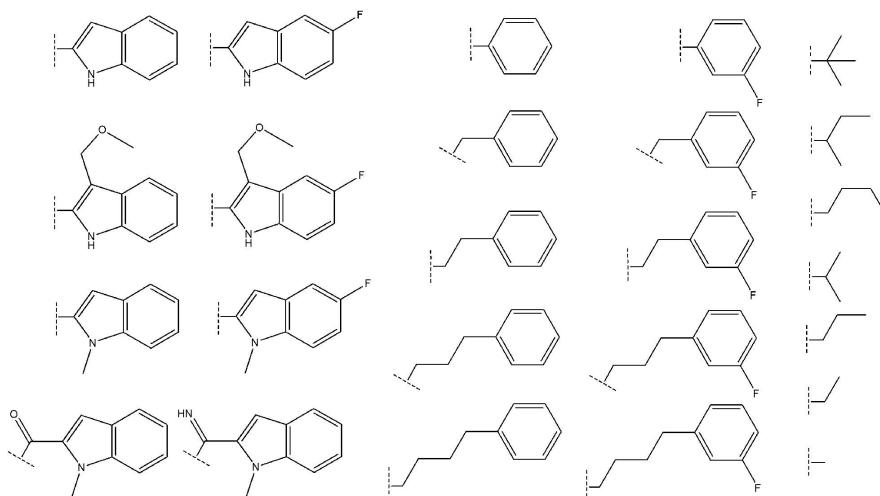
【0036】

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 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト(例えば $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、-ヘテロアリール、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリールおよび $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -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 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -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 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、-ヘテロアリール、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリールおよび $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -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 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト、 $-\text{C}_3-\text{C}_1-\text{C}_2$ -シクロアリファト、-アリール、-ヘテロアリール、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト- $-\text{C}_3-\text{C}_1-\text{C}_2$ -シクロアリファト、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリールまたは $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-ヘテロアリールを表わす。その場合には $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト- $-\text{C}_3-\text{C}_1-\text{C}_2$ -シクロアリファト、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-アリールまたは $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-ヘテロアリールは、基 $-\text{C}_3-\text{C}_1-\text{C}_2$ -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二価の架橋 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -アリファト-を介して結合している。

10

20

30

40

50

$C_{1\sim 8}$ -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。

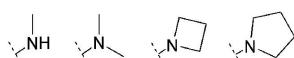
【0039】

好ましくは R_1 および R_2 は互いに無関係に H ；- $C_{1\sim 6}$ -アリファト；- $C_{3\sim 8}$ -シクロアリファト、- $C_{1\sim 6}$ -アリファト-アリール、- $C_{1\sim 6}$ -アリファト- $C_{3\sim 8}$ -シクロアリファトまたは- $C_{1\sim 6}$ -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- $(CH_2)_{3\sim 6}$ -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 ；- $C_{1\sim 5}$ -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- $(CH_2)_{3\sim 6}$ -を表わし、その際、 R_4 は好ましくは- H または- $C_{1\sim 5}$ -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- $(CH_2)_{3\sim 4}$ -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。10

【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：20

【化3】



好ましくは R_3 は- $C_{1\sim 8}$ -アリファト、- $C_{3\sim 8}$ -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- $C_{1\sim 3}$ -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- $C_{3\sim 8}$ -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、-ベンゾジオキソラニル、-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- $C_{1\sim 3}$ -アリファト-基を介して結合した- $C_{5\sim 6}$ -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、-ベンゾジオキソラニル、-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。30

【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、-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- $C_{1\sim 3}$ -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。40

【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50

ンチル、 - ヘキシリル、 - 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、 - ヘキシリル、 - 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。

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

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。 20

【 0 0 4 6 】

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 - ヘキシリル、 - シクロベンチルまたは - シクロヘキシリルを表わし、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。 30

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

好ましくは R_4 は - H、 - C₁₋₅ - アリファト、 - C₃₋₈ - シクロアリファト、 - アリール、 - ヘテロアリール、 - C₁₋₆ - アリファト - 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 - 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)C₁₋₆ - アリファト、特に - H または - C₁₋₅ - アリファト、を表わす。 40

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

好ましくは R_B は - H、 - 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)H、 - 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)C 50

C_1C_6 - アリファト - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - ヘテロアリール、
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{C}_8$ - シクロアリファト - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{C}_8$ - シク
 ロアリファト - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト、 $-\text{CO}_2-\text{C}_3\text{C}_8$ - シクロアリ
 ファト、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - C_3C_8 - シクロアリファト、 $-\text{CO}_2-\text{C}$
 C_1C_6 - アリファト - アリール、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-\text{CO}_2-\text{C}$
 C_1C_6 - アリール、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\text{C}_6$ - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$
 C_1C_6 - アリファト、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_3\text{C}_8$ - シクロアリファト、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{C}_6$ - ア
 リファト - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{C}_6$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$
 C_1C_6 - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - ア
 リファト) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_3\text{C}_8$ - シクロアリファト) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}$
 C_1C_6 - アリファト - C_3C_8 - シクロアリファト) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - ア
 リファト - アリール) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{ヘテロアリール})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - C_1C_6 - アリファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_3C_8 - シクロアリファト、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - C_1C_6 - アリファト - アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_1C_6 - アリファト
 - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_3C_8 - シクロアリファト - アリール、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - C_3C_8 - シクロアリファト - ヘテロアリール - $\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - ア
 リール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - OC_1C_6 - アリ
 ファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - OC_3C_8 - シクロアリファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - OC_1C_6
 - アリファト - アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - OC_1C_6 - アリファト - ヘテロアリ
 尔、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - O アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - O ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - NH_2 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - NHC_1C_6 - アリファト、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - NHC_3C_8 - シクロアリファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - NHC_1C_6 - アリ
 ファト - C_3C_8 - シクロアリファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - NHC_1C_6 - アリファト -
 アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - NHC_1C_6 - アリファト - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - NH アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - NH - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - $\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト) $_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - $\text{N}(\text{C}_3\text{C}_8$ - シクロア
 リファト) $_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - $\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - C_3C_8 - シクロアリ
 ファト) $_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - $\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - アリール) $_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - $\text{N}(\text{C}_1\text{C}_6$ - アリファト - ヘテロアリール) $_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - N (ア
 リール) $_2$ または $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - 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 、 $-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファト、 $-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファト - アリ
 尔、 $-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファト - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファト
 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファト - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\text{C}_8$ - アリファ
 ファト - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{C}_8$ - シクロアリファト - アリール、 $-\text{C}(=\text{O})$
 C_3C_8 - シクロアリファト - ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_1\text{C}_8$ - ア
 リファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_1C_8 - アリファト、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - アリール
 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_1C_8 - アリファト
 - アリール、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_1C_8 - アリファト - ヘテロアリール、 $-\text{S}(=\text{O})$
 C_1C_2 - C_3C_8 - シクロアリファト - アリールまたは $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{C}_2$ - C_3C_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-アリファットまたは-C₁₋₈-アリファット-アリールを表わす。

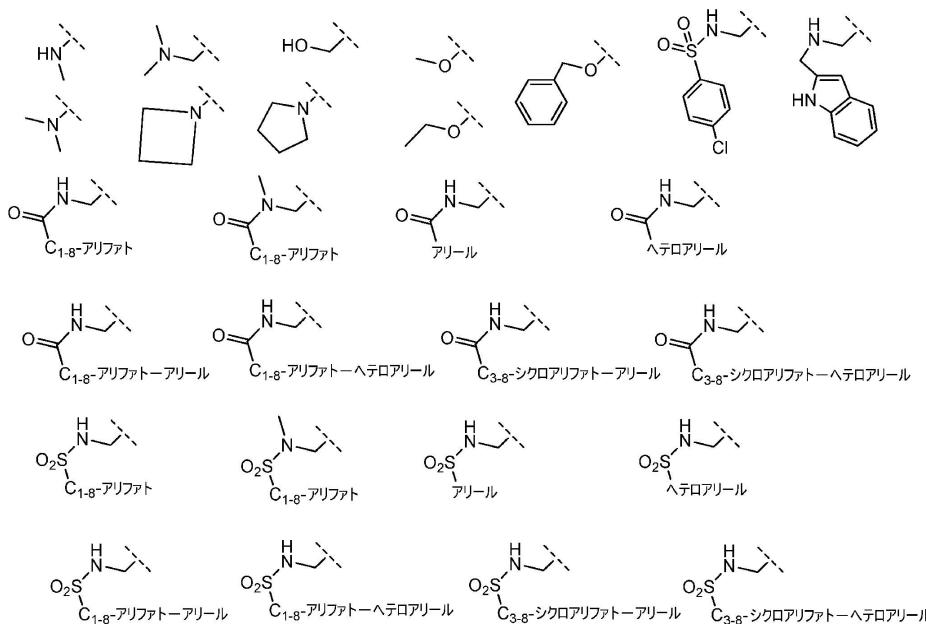
【0054】

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)NR₀)₂；特に-Hまたは-R₀(とりわけ-C₁₋₈-アリファット)；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】

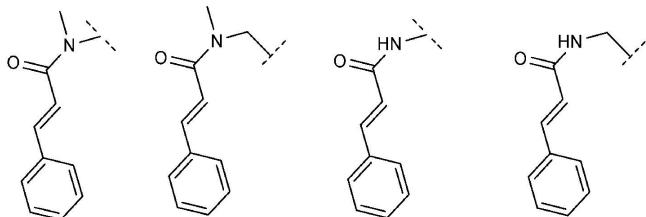


を表わす。

【0056】

基-(CH₂)_n-NH-C(=O)-C₁₋₈-アリファット-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)、

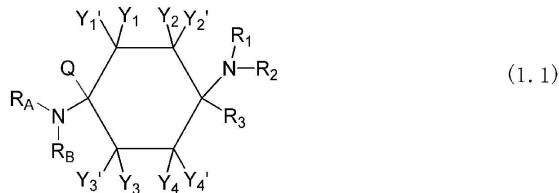
10

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(Piperazine))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(Decalinyl)、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附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ヘテロ原子が存在しない場合には、(場合によっては附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】

40

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。

【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

) R₀、 - C(=O) - OH、 - C(=O)OR₀、 - C(=O)NH₂、 - C(=O)NHR₀、 - C(=O)NR₀₂、 - 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。したがって「アリファト」には枝分れしていてよいし、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 - CH₃、 - CH₂CH₃、 - CH₂CH₂C_H₃、 - CH(CH₃)₂、 - CH₂CH₂CH₂CH₃、 - CH(CH₃)CH₂CH₃、 - CH₂CH₂CH(C_H₃)₂、 - C(CH₃)₃、 - CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃および - CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂CH₃が含まれるが； - CH=CH₂、 - C_CCH、 - CH₂CH=CH₂、 - CH=CH-CH₃、 - CH₂C_CCH、 - C_CCH₃および - CH=CHCH=CH₂も含まれる。好ましい非置換の二価アリファトには - CH₂-、 - CH₂CH₂-、 - CH₂CH(CH₃)-、 - CH(CH₃)-CH₂-、 - CH₂CH₂CH₂-、 - CH(CH₃)CH₂CH₂-、 - CH₂CH(CH₃)-CH₂-、 - CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)-、 - CH-CH₂CH₃)CH₂-および - CH₂CH₂-CH₂CH₂-が含まれるが； - CH=CH-、 - C_C-、 - CH₂CH=CH-、 - CH=CHCH₂-、 - CH₂C_CCH-および - C_CCH₂-も含まれる。好ましい置換された一価アリファトには - CH₂F、 - CHF₂、 - CF₃、 - CH₂CF₃、 - CF₂CF₃、 - CH₂OH、 - CH₂CH₂OH、 - CH₂CHOHCH₃、 - CH₂OCH₃およびCH₂CH₂OCH₃が含まれる。好ましい置換された二価アリファトには - CF₂-、 - CF₂CF₂-、 - CH₂CHOH-、 - CHOHCH₂-および - CH₂CHOHCH₂-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「C₃-8-」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「C₃-8-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、 - 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、 - 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。好ましくはC₃-8-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、シクロヘキシリル、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、ジオキサン二ル、ジオキソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラ

10

20

30

40

50

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 原子でかかるいは - 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、フェナントレンイル、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)NHR₀、 - NH-C(=O)N(R₀)₂、 - Si(R₀)₃、 - PO(O₂R₀)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つてもよく；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つてもよい。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、ベンゾトリニアゾリル、ベンゾジオキソラニル、ベンゾジオキサンニル、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、ブリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル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いてもよく、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)₁₋₂ NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NH-C(= O)R₀、- NHCO(= O)OR₀、- NHCO(= 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。

【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)₁₋₂R₀、- 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、- NHCO₁₋₆- 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 (N R₁ R) R₃; 4位 : > C Q ((C H₂)_n X R_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 % d e、より好ましくは少なくとも 75 % d e、一層好ましくは少なくとも 90 % d e、最も好ましくは少なくとも 95 % d e、さらにとりわけ少なくとも 99 % d e 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量は少なくとも 50 % d e、より好ましくは少なくとも 75 % d e、一層好ましくは少なくとも 90 % d e、最も好ましくは少なくとも 95 % d e、さらにとりわけ少なくとも 99 % d e 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 (e e) は少なくとも 50 % e e、より好ましくは少なくとも 75 % e e、一層好ましくは少なくとも 90 % e e、最も好ましくは少なくとも 95 % e e、さらにとりわけ少なくとも 99 % e e 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 (e e) は少なくとも 50 % e e、より好ましくは少なくとも 75 % e e、一層好ましくは少なくとも 90 % e e、最も好ましくは少なくとも 95 % e e、さらにとりわけ少なくとも 99 % e e 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、-リポ酸、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

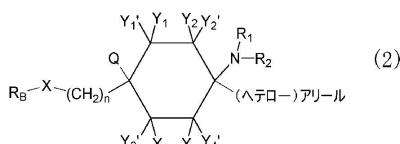
【0084】

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R₀~R₄についてY₁~Y₄'、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)_{1~2}O-、-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)_{1~2}NH₂、-NH₂、-NH-R₀、-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、

30

を有する。

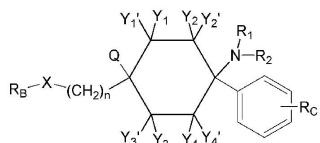
【0086】

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：

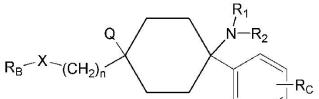
40

【化 8】

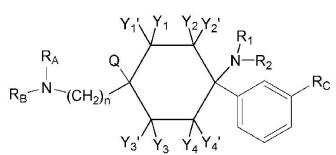
(2.1)



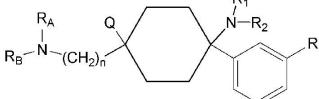
(2.2)



(2.3)

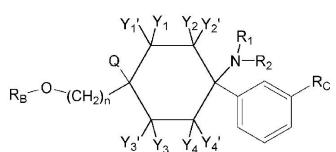


(2.4)

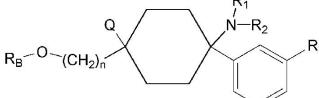


10

(2.5)

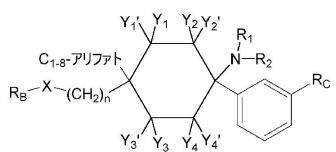


(2.6)

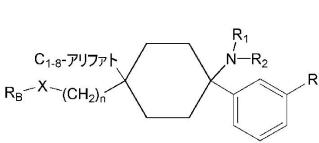


20

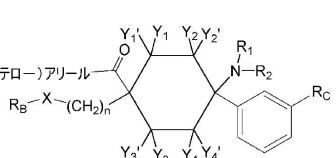
(2.7)



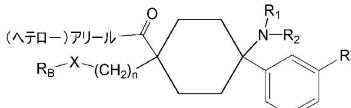
(2.8)



(2.9)

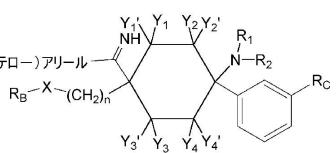


(2.10)

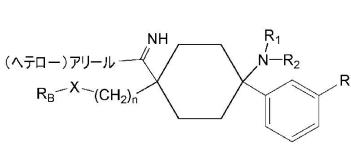


30

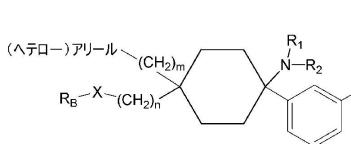
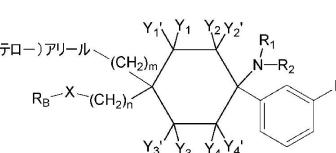
(2.11)



(2.12)



(2.13)



(2.14)

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-)アリールは、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(C₂H₅)₂、 - O - 、 - OR₀、 - OC(=O)H、 - OC(=O)R₀、 - OC(=O)OR₀、 - OC(=O)NHR₀、 - OC(=O)N(R₀)₂、 - SH、 - SR₀、 - SO₃H、 - S(=O)R₀、 - S(=O)NH₂、 - NH₂、 - NH₀、 - N(R₀)₂、 - N⁺(R₀)₃、 - N⁺(R₀)₂O⁻、 - NHCO(=O)R₀、 - NHCO(=O)OR₀、 - NH-C(=O)NH₂、 - NHCO(=O)NHR₀ および - NHCO(=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、 - ベンジルまたは - 2-インドリル、を表わし、そして

40

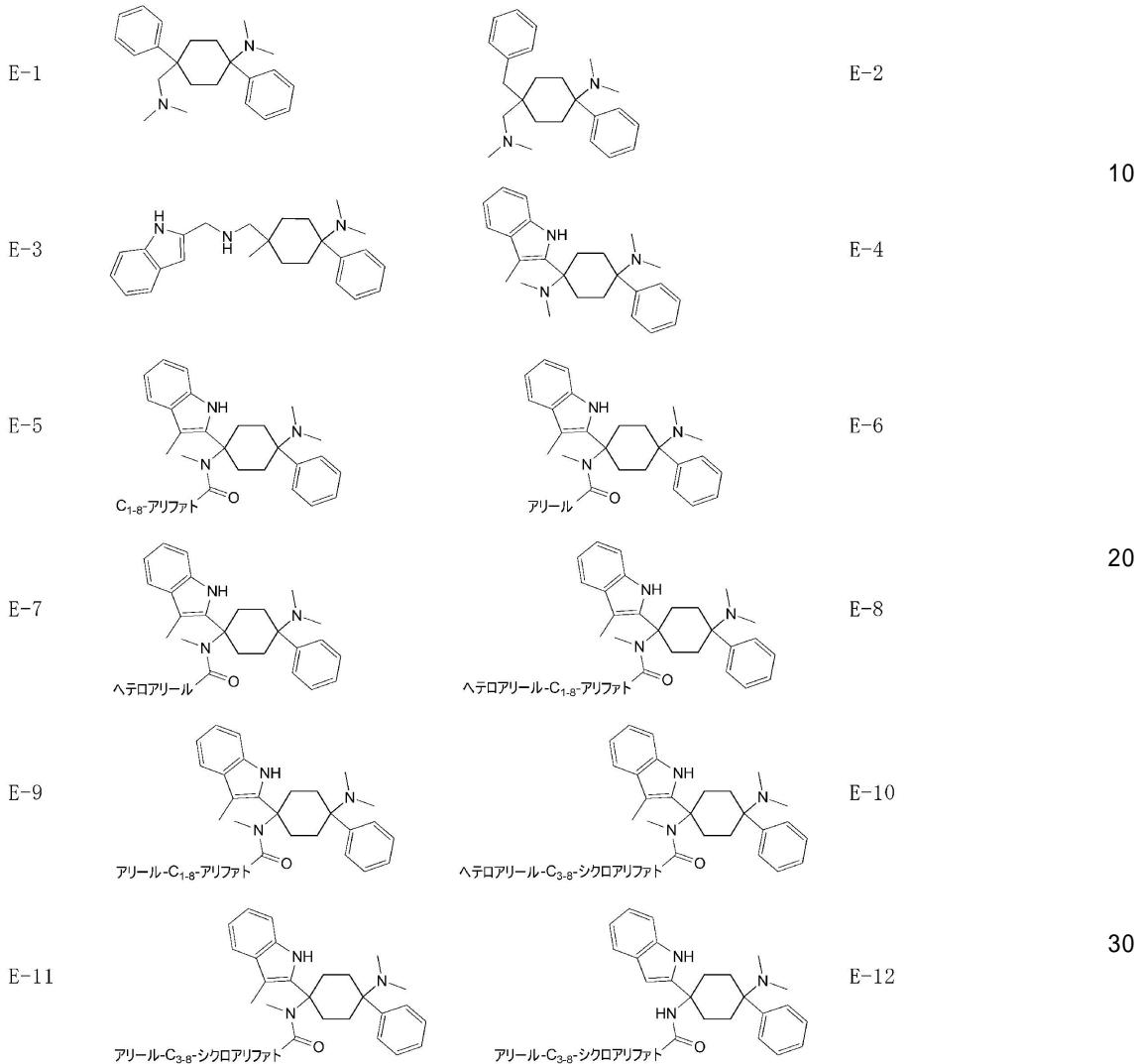
50

mは0、1、2、3、4、5または6を表わす。

【0087】

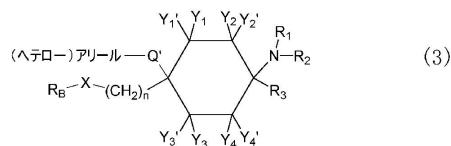
一般式(2.14)の化合物の好ましい代表は例えば次の化合物E-1~E-12である:

【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10】



式中、

Q'は- $(\text{CH}_2)_0\sim_4-$ 、-C(=O)-または-C(=NH)-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、-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(C₂H₅)_{1\sim_2}O-、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)_{1\sim_2}-R₀、-S(=O)_{1\sim_2}NH₂、-NH₂、-NH-R₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)-OR₀、-NH-C(=O)NH₂、-NH-C(=O)NHR₀

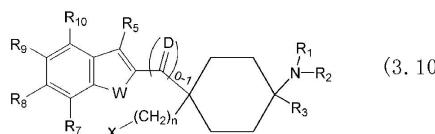
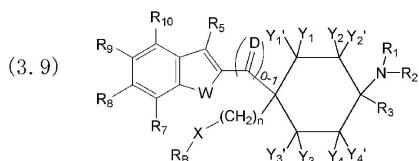
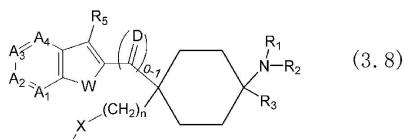
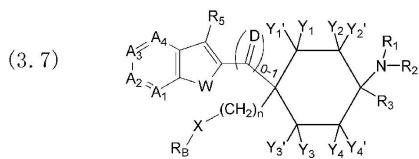
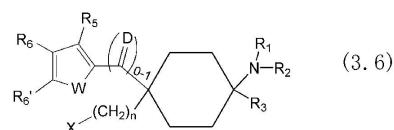
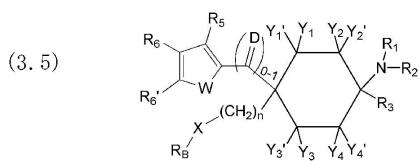
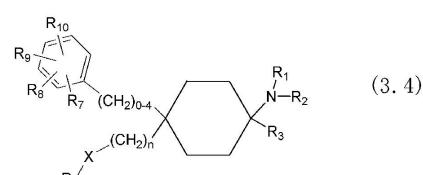
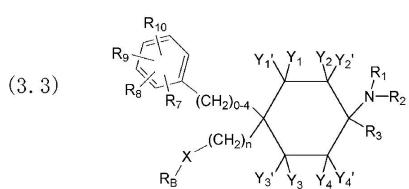
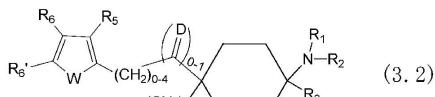
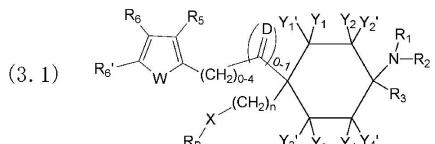
40
50

および - N H C (= O) N (R₀)₂; より好ましくは - F、 - C l、 - B r、 - I、 - C F₃、 - C N および - N O₂ 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。

【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=Oまたは=N Hを表わし;

Wは-O-、-S-、-N R₁ 1-、-C R₁ 2=C R₁ 3-、-C R₁ 2=N-または-N=C R₁ 3-; 特に-O-、-S-または-N R₁ 1-; 殊に-N R₁ 1-を表わし;

R₅、R₆、R₆'、R₁ 1、R₁ 2 および R₁ 3 はそれぞれ互いに無関係に -H、-F、-C l、-B r、-I、-C N、-N O₂、-C H O、-R₀、-C (=O) R₀、-C (=O) H、-C (=O) O H、-C (=O) O R₀、-C (=O) N H₂、-C (=O) N H R₀、-C (=O) -N (R₀)₂、-O H、-O (C H₂)₁₋₂ O-、-O R₀、-O C (=O) H、-O C (=O) R₀、-O C (=O) O R₀、-O C (=O) N (R₀)₂、-S H、-S R₀、-S O₃ H、-S (=O)₁₋₂-R₀、-S (=O)₁₋₂N H₂、-N H₂、-N H R₀、-N (R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-N H C (=O) R₀、-N H C (=O) O R₀、-N H-C (=O) N H₂、-N H C (=O) N H R₀、-N H C (=O) N (R₀)₂ を表わすか; あるいは R₅ と R₆、または R₆ と R₆'、または R₆' と R₁ 2 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 $-CR_7 =$ を表わし、

A_2 は $-N =$ または $-CR_8 =$ を表わし、

A_3 は $-N =$ または $-CR_9 =$ を表わし、

A_4 は $-N =$ または $-CR_{10} =$ 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；

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} はそれぞれ互いに無関係に $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-CN$ 、 $-CO$ 、 OR_{14} 、 $-CONR_{14}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、 $=O$ または $-R_0$ ；特に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ または $-NO_2$ を表わし；

10

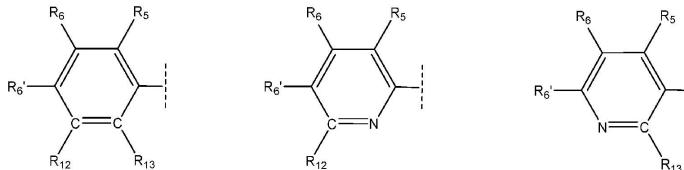
R_{14} はそれぞれ無関係に $-H$ または $-R_0$ を表わし；

R_{15} および R_{16} は互いに無関係に $-H$ または $-R_0$ を表わすか；あるいは R_{15} と R_{16} は共に $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ または $-(CH_2)_3-6-$ を表わす。

【0089】

Wが例えば $-CR_{12} = CR_{13}-$ 、 $-CR_{12} = N-$ または $-N = CR_{13}-$ を表わす場合には、好ましくは次の官能基が生じる：

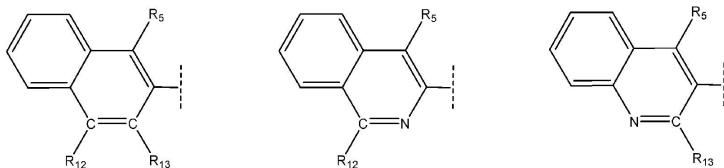
【化12】



20

R_6 と R_{6}' 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】



30

場合によっては R_5 と R_6 、または R_6 と R_{6}' 、または R_{6}' と R_{12} 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 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_1-2-O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)O$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_1-2-R_0$ 、 $-S(=O)_1-2-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)-OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 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。

40

【0090】

好ましくは R_5 は $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ または $-R_0$ ；より好ましくは $-H$ 、 $-F$ 、 $-C_{1-8}-アリファット$ 、 $-C_{1-8}-アリファット-アリール$ 、 $-C_{1-8}-アリファット-ヘテロアリール$ または $-C_{1-8}-アリファット-O-C_{1-8}-アリファット$ （例えば $-CH_2-$

50

C_2OCH_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、- 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⁻、- NHCO(=O)R₀、- NHCO(=O)-OR₀、- NH-C(=O)NH₂、- NHCO(=O)NHR₀ および - NHCO(=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。

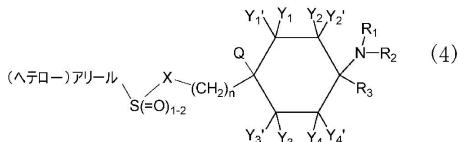
【0092】

R_{1-1} 、 R_{1-2} および R_{1-3} は好ましくは - H、- F、- Cl、- CN、- OH、- R₀ および - OR₀ 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_{1-1} 、 R_{1-2} および R_{1-3} は - 存在する場合に限り - それぞれ - H である。

【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、- NH-R₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHCO(=O)R₀、- NHCO(=O)-OR₀、- NH-C(=O)NH₂、- NHCO(=O)NHR₀ および - NHCO(=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。

【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 - OR₀、式中、 $R_0 = -$ アリール（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 - Oアリールが得られる。そして - アリール自体も、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

C_{1-8} -アリファト- O アリール- C_1 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はない。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。

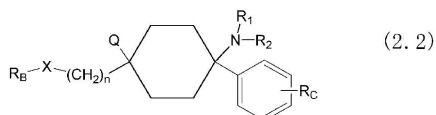
10

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

R_1 は $-CH_3$ を表わし；

R_2 は-Hまたは $-CH_3$ を表わすか；あるいは

30

R_1 と R_2 は共に1個の環を形成し、そして $-(CH_2)_3-4-$ 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-アリール(特に $-C_{1-8}$ -アルキル-フェニル)、 $-C_{1-8}$ -アリファト-ヘテロアリール(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-アリール(特に $-C(=O)-C_{1-8}$ -ベンジル)、 $-C(=O)-C_{1-8}$ -アリファト-ヘテロアリール(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-アリール(特に $-C(=O)-$ シクロプロピル-アリール)、 $-C(=O)-C_{3-8}$ -シクロアリファト-ヘテロアリール(特に $-C(=O)-$ シクロプロピル-ヘテロアリール)、 $-C(=O)NH-C_{1-8}$ -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)、 $-S(=O)_{1-2}-$ アリール(特に $-S(=O)_{2-}$ -フェニル)、 $-S(=O)_{1-2}-$ ヘテロアリール、 $-S(=O)_{1-2}-C_{1-8}$ -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(特に $-S(=O)_{2-}$ -シクロプロピル-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(特に $-S(=O)_{2-}$ -シクロプロピル-ヘテロアリール)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 $-(CH_2)_3-4-$

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、

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 - 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)シクロヘキシリル) (1 - メチル - 1H - インドール - 2 -イル)メタノン；

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リル) (1 - メチル - 1H - インドール - 2 -イル)メタノン；

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；

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 -イル)シクロヘキシリル) (1 - メチル - 1H - 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) - 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；

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；

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；

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

N - (((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；

10

20

30

40

50

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 - メチルシンナムアミド ;

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анс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) 10
 (1 - プチル - 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 - プチル - 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 - (プチル - 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 - (プチル - 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) 20
 [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 - 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)
 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
 [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) 30
 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 - プチル - 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 - プチル - 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) 40
 [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)
 [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) 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) 20
 [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 - [(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) 30
 [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)
 (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 - フエノキシ) - 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 - 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)
 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 (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 - 1H - 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 - 1H - インドール - 2 - イル) シクロヘキサンアミン (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 - 1H - インドール - 2 - イル) シクロヘキサンアミン (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 - 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)
 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 - フエノキシ) - [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 - 1H - 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 - 1H - 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 - フエノキシ) - [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 - 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) 10

[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) 20

(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) 30

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) 40

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) 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 - 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 (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 - 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 - 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) 10

[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)

[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)

[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) 20

[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)

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)

[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)

[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 - フエノキシ) - [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 - 1H - 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 - 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)
 [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 - 1H - 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 - 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
 [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 - シクロヘキサンカルボン酸アミド (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。 50

【 0 1 0 0 】

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O R L 1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。

【 0 1 0 1 】

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。

【 0 1 0 2 】

本発明による化合物はO R L 1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 μ -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O R L 1 / 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

【 0 1 0 3 】

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も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

【 0 1 0 4 】

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。

【 0 1 0 5 】

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、特にヘキソバルビタールまたはハロタン、を含有する場合である。

30

【 0 1 0 6 】

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。

【 0 1 0 7 】

O R L 1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。

40

50

【0108】

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。

【0109】

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 Stoerungen*）、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（*Antinatriurese*）、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（*Suchtpotentials*）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。
10

【0110】

20

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。

【0111】

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。

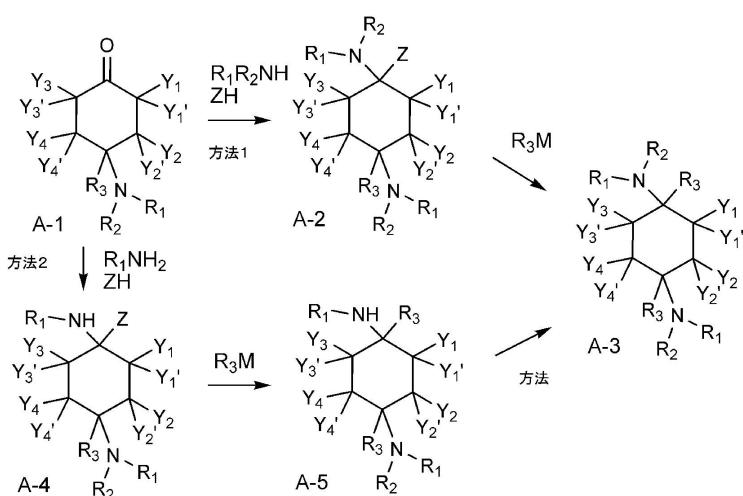
【0112】

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。
30

【0113】

a) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンの合成

【化16】



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 は例えればシアノ化水素、1 ,
40

50

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 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 A - 2 類似の構造は同様に導入されることがある。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 1H - 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、特にグリニヤール化合物、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、特にグリニヤール化合物、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】

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 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 A - 4 類似の構造は同様に導入されることがある。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 1H - 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）。

。

【0124】

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、特にグリニヤール化合物、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。

【0125】

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、特にグリニヤール化合物、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。

【0126】

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。

10

【0127】

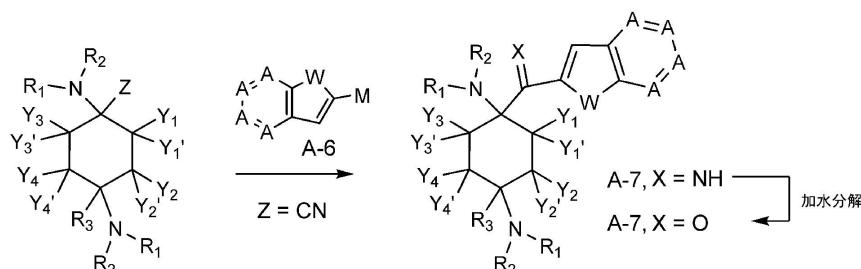
A - 3 型のシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンは当業者に公知の方法によって A - 5 からも合成されることができる。その場合、(アルキル -) 置換基の導入はアルデヒド成分を介した還元的アミノ化の条件下に行うことができる。当業者に公知のこのような方法は還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、を添加しながらのアルデヒドとの反応でもよい。

【0128】

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

20

【化17】



A-2

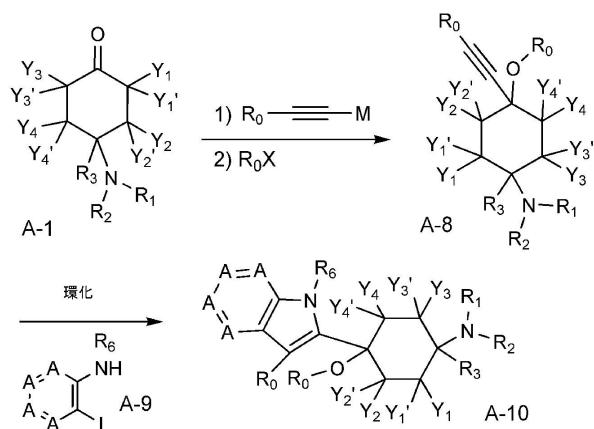
30

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 = CN から合成することができる。A - 2 、Z = CN 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 = NH 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 (Iminspaltung) 下に A - 7 、X = O が得られる。

【0129】

c) 4 - アルキルオキシシクロヘキサン - 1 - アミンの合成

【化18】



40

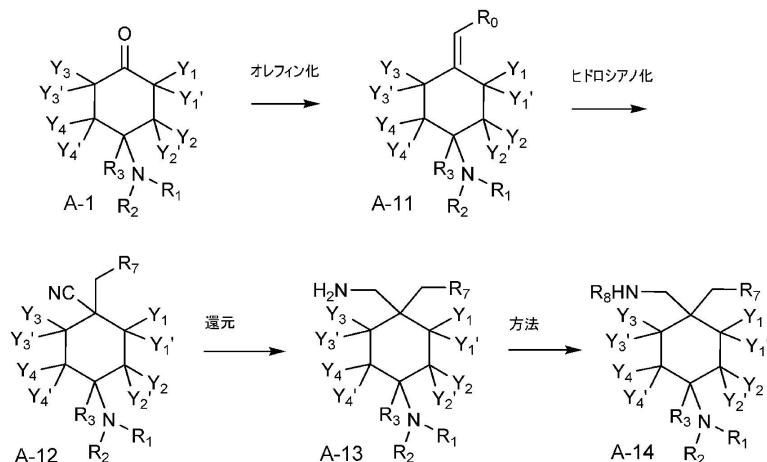
50

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R₀X型（式中、X = 例えれば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 - デメチルエーテル、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 - プ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 - プチルアンモニウムクロリド、テトラ - n - プチルアンモニウムヒドロキシドまたはテトラ - n - プチルアンモニウムヨージドの存在下に、そして温度60 ~ 180で、マイクロ波にも促進されて、行うことができる。

【0130】

d) 4 - アミノメチル - シクロヘキシリル - 1 - アミンの合成

【化19】



A - 14型の置換4 - アミノメチル - シクロヘキシリル - 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りんイリ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(s - e c - ブチル)ホウ素リチウム(L - Sellectride(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リル化、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、例えはトリエチルアミン、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】

10

20

30

40

50

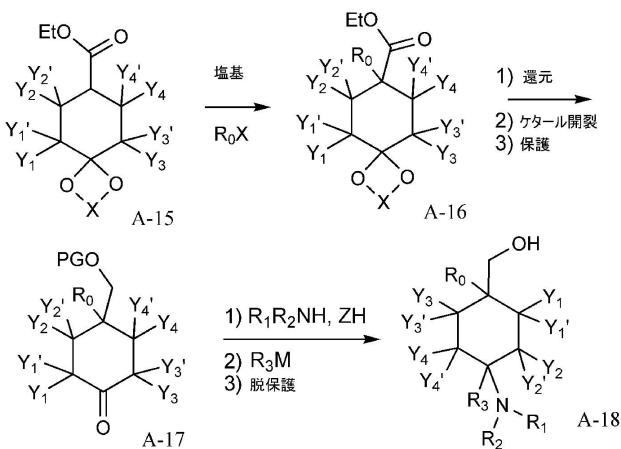
方法：2

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リ)メタノールの合成

【化20】



A - 18型の置換(4-アミノシクロヘキシリ)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 = 例えれば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-Selcetride(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リ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。

【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は例えばシアノ化水素、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に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、ケトンを金属シアノ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ノ化物と、反応させることである。

【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ある。

10

20

30

40

50

【0137】

基 R₃ 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。

【0138】

式 A - 18 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 (acetalschene) 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。

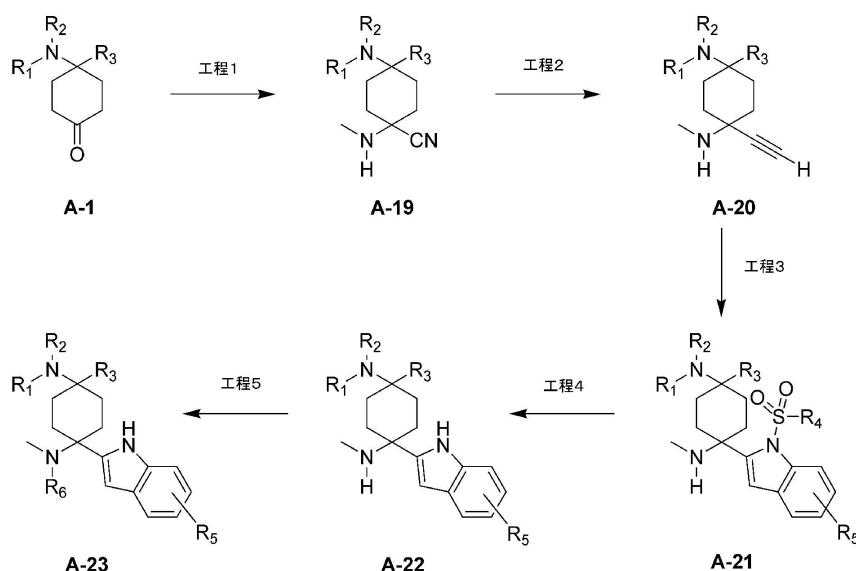
【0139】

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21】



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

【0140】

工程 2 :

アミノニトリル A - 19 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ヤール化合物、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 - 20 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。

【0141】

工程 3 :

アルキン誘導体 A - 20 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 - 21 に変換することができる。

40

【0142】

工程 4 :

インドール誘導体 A - 21 は文献にて公知の方法（非特許文献 10 参照）に従ってインドール誘導体 A - 22 に変換することができる。

【0143】

工程 5 :

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、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 - 22 の反応でもよい。

【0144】

50

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スルホンアミド 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、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 - 2 2 の反応でもよい。

【0145】

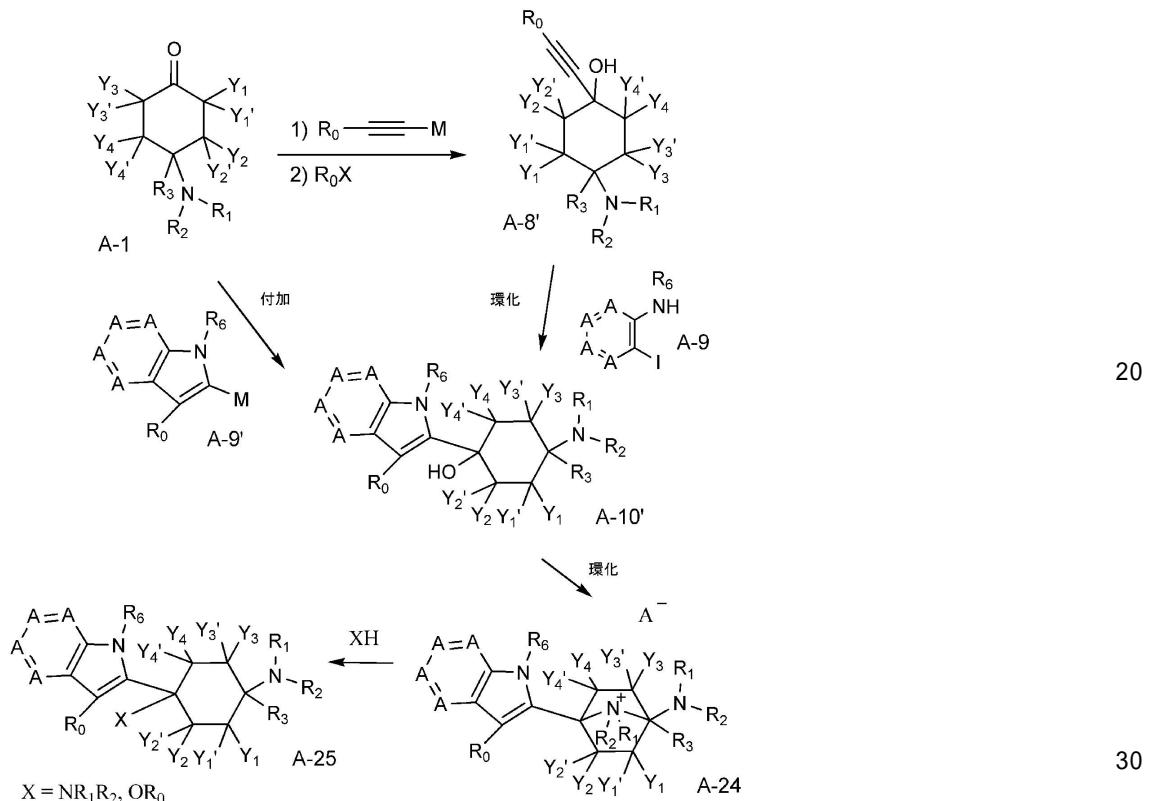
インドール誘導体 A - 2 2 はと当業者に公知の方法によってアミン A - 2 3 に変換することができる。当業者に公知のこのような方法は例えば、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、を添加しながらのアルデヒドとの A - 2 2 の反応でもよい。

【0146】

方法 2 :

【化 2 2】

10



A - 2 5 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 - 1 0 ' 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 - プ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 - プチルアンモニウムクロリド、テトラ - n - プチルアンモニウムヒドロキシドまたはテトラ - n - プチルアンモニウムヨージドの存在下に、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 - 1 0 ' 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 - 2 4 への A - 1 0 ' 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 - 2 4 を開裂して A - 2 5 型の本発明による置換シクロヘキサン

40

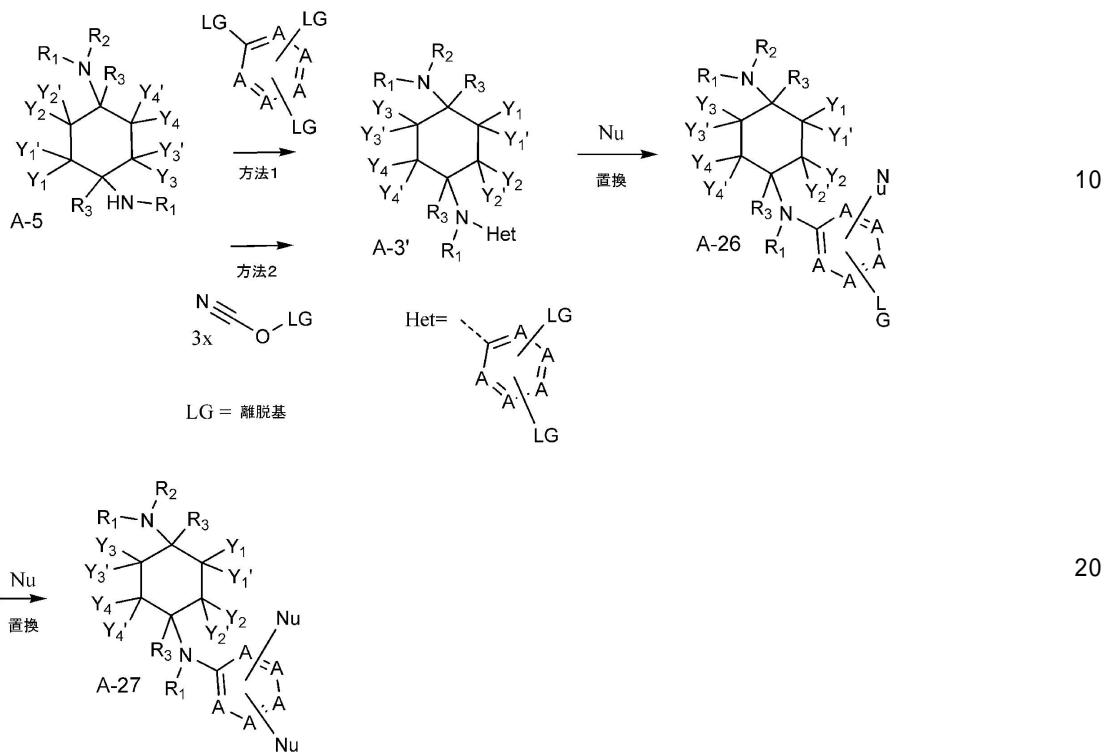
50

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】



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ある。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=C₁もしくは4-O-Me-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。

【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

10

20

30

40

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。「E t h e r」の表記はジエチルエーテルを、「E E」は酢酸エチルを、そして「D C M」はジクロロメタンを意味する。「当量」の表記はモル当量(S t o f f m e n g e n a e q u i v a l e n t e)、「Smp.」は融点ないしは溶融温度範囲、「Z e r s.」は分解、「R T」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(0.040-0.063mm)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60F254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-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)

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(50ml)と水(50ml)の混合物を塩酸(37%、0.2ml)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%、11.5ml、91mmol)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ン(2.17g、10mmol)およびKCN(1.6g、24.6mmol)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℃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1.83g(67%)で、そして融点82-92℃で得られた。

13C NMR(101MHz、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-1H-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℃で乾燥THF(10ml)中のn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中2.5N、4ml、10mmol)の溶液にN-メチルインドール[1.31g、10mmol、乾燥THF(10ml)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[1.33g、5mmol、乾燥THF(10ml)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(5ml)と水(1ml)の混合物で処理した。引き続き、この混合物に飽和NaCl溶液(30ml)を添加した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル(4×20ml)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(2.7g)をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60G(10g);酢酸エチル(100ml)、酢酸エチル/エタノール1:1(100ml)、EtOH50ml]。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26%(526mg)で、比較的極性ジアステレオ異性体は収率32%(650mg)で得られた。

【0155】

c) 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)

比較的非極性ジアステレオ異性体(230mg、0.61mmol)をプロパン-2-オール(5ml)中に沸騰熱下に溶解させ、ついでクエン酸の熱溶液[382mg、2mmol、プロパン-2-オール(4ml)中]で処理した。溶液をRT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20時間放置し、次にその固体をフリットガラスフィルタ用いて分離し、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310mg(64%)で得られた。

13C NMR (101 MHz, DMSO-D6) ppm: 25.5 (プロパン-2-オール)、26.9、27.4、30.9、37.5、38.1、43.3、62.0 (プロパン-2-オール?)、62.7、66.1*、71.9、101.3*、110.1、119.7、120.7、122.1、126.3、128.6、128.8、132.1*、137.0、137.3、171.2、173.5、175.5

*著しくブロードなシグナル

【0156】

例2

(4-ジメチルアミノ)-4-フェニル-1-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシリル)-(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(680mg)を2N HCl(20ml)で処理し、さらにRTで18時間攪拌した。固体が沈殿した。後処理のために反応混合物を室温で2N NaOH(30ml)で塩基性にした。水性相を酢酸エチル(3×10ml)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。生じた粗製生成物(酢酸エチルとDMSO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60G(10g);シクロヘキサン/酢酸エチル2:8(100ml)]により精製した。標題化合物をこのようにして融点212-218で59mgの量で単離した。

13C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 24.6、26.4*、29.9、32.3、37.9、45.6、59.9*、67.6、110.1、110.6、120.3、122.7、124.9、125.8、126.5、127.3、127.6、134.4、138.2*、138.9、198.2

*ブロードなシグナル

【0157】

例3

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)(比較的極性ジアステレオ異性体)

例1、工程b)からの比較的極性ジアステレオ異性体(248mg、0.66mmol)をプロパン-2-オール(5ml)中に沸騰熱下に溶解させ、ついでクエン酸の熱溶液[382mg、2mmol、熱いプロパン-2-オール(4ml)中]で処理した。溶液をRT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20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。

13C NMR (101 MHz, DMSO-D₆) 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

10

(1,4-ビス-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシリ) - (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 時間攪拌した。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 K₂CO₃ 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 × 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 (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。

13C NMR (101 MHz, CDCl₃) 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

20

(1,4-ビス-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシリ) - (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 時間攪拌した。-後処理のために反応混合物を室温で先ず K₂CO₃ 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 × 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 (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。

13C NMR (101 MHz, CDCl₃) 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

40

【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、さらに氷冷および攪拌下にピロリジン (7.5 ml, 91 mmol) で処理した

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ン(2.17g、10mmol)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分攪拌した。次にKCN(1.6g、24.6mmol)を添加した。氷冷を取り除き、ついでこのバッチをRTで2日攪拌し、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2.7g(90%)で、ついで融点136-142℃で得られた。

AS09460 : 13C NMR (101MHz, 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)シクロヘキサンアミン(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(10ml)中のn-ブチルリチウム(n-ヘキサン中2.5N、4ml、10mmol)の溶液にN-メチルインドール[1.31g、10mmol、乾燥THF(10ml)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[1.49g、5mmol、乾燥THF(20ml)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時間攪拌した。-後処理のためにこのバッチを慎重にTHF(5ml)と水(1ml)の混合物で処理した。引き続き、この混合物に飽和NaCl溶液(30ml)を添加した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチル(4×20ml)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(2.78g)をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60G(10g);酢酸エチル(200ml)、酢酸エチル/エタノール1:1(50ml)]。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%(140mg)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 (101MHz, 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)(99mg、0.23mmol)を2N HCl(3ml)で処理し、ついでRTで18時間攪拌した。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2N NaOH(5ml)で塩基性にした。水性相をジクロロメタン(3×10ml)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(84mg)をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60G(10g);酢酸エチル(120ml)]。標題化合物をこのようにして収量68mg(68%)で融点134℃から単離した。

13C NMR (101MHz, 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.

10

20

30

40

50

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, 6.9 mmol) および、メタノール (1.5 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ン (3.13 g, 14.4 mmol) を添加した。引き続き、反応混合物をシアノ化カリウム (2.25 g, 3.4 mmol) で処理し、ついで RT で 5 日攪拌した。後処理のために混合物を水 (6.0 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 NH₄C₁ 溶液 (1.0 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RTで45分攪拌した。

【0168】

後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を2N 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(4H、ブロード)；1.96(12H、s)；2.28(4H、ブロード)；7.15(2H、m)；7.27(8H、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RTで45分攪拌した。

【0170】

後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を2N 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(4H、d)；1.91(12H、s)；2.75(4H、d)；7.32(2H、m)；7.46(8H、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 - ダミン（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-シクロヘキサンカルボニトリル

4N 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ン（5.00 g、23.04 mmol）およびシアノ化カリウム（3.60 g、55.3 mmol）を添加した。混合物を室温で2日攪拌し、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(1H、m)；1.61(1H、m)；1.61(2H、m)；1.92(8H、m)；2.16(4H、m)；2.28(3H、s)；2.44(1H、m)；2.59(1H、m)；7.35(5H、m)。

【0172】

10

20

30

40

50

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 . 8 4 g 、 2 0 . 5 mm o l) について T H F (1 1 5 m L) 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 (3 6 m L 、 7 1 . 5 7 mm o l) で処理した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 2 0 % の塩化アンモニウム溶液 (1 5 m L) および水 (1 0 m L) で処理し、ついでジエチルエーテル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を水 (5 0 m L) および飽和 N a C l 溶液 (5 0 m L) で洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

【 0 1 7 3 】

残留物をシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いたフラッショ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 7 7 0 m g (1 1 %)

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

【 0 1 7 4 】

例 1 3

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 1 2 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 20 とができた。

【 0 1 7 5 】

残留物をシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いたフラッショ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 N H 4 C l (9 : 1 : 1) を用いたフラッショ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 6 0 0 m g (9 %)

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

1 3 C - N M R (D M S O - d 6) : 2 7 . 1 ; 2 8 . 6 ; 3 6 . 3 ; 3 6 . 8 ; 3 7 . 8 ; 5 7 . 0 ; 6 0 . 5 ; 1 2 5 . 2 ; 1 2 5 . 8 ; 1 2 7 . 1 ; 1 2 7 . 2 ; 1 3 0 . 2 ; 1 3 6 . 9 ; 1 3 8 . 7 .

【 0 1 7 6 】

例 1 4

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

a) [4 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - プロピ - 1 - イニル) - 1 - フェニル - シクロヘキシリル] - ジメチル - アミン 40

ヘキサン (8 . 4 m L 、 2 1 . 0 mm o l) 中のブチルリチウムの 2 . 5 M 溶液に - 3 0 度アルゴン下に a b s . T H F (1 5 m L) 中に溶解させたメチルプロパルギルエーテル (1 . 4 7 g 、 2 1 . 0 mm o l) を滴加した。

【 0 1 7 7 】

引き続き、 - 3 0 度 a b s . T H F (2 0 m L) 中の 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサン (4 . 3 4 g 、 2 0 . 0 mm o l) の溶液および a b s . T H F (2 . 5 m L) 中に溶解させた臭化リチウム (0 . 8 7 g 、 1 0 mm o l) を添加した。反応混合物を - 5 度に加熱し、一滴ずつ a b s . D M S O (2 5 m L) 中のヨウ化メチル (4 . 2 5 g 、 3 0 mm o l) の溶液で処理し、ついで 5 0 度で 2 時間攪拌した。反応混合物の後処理のために氷浴冷却下に水 (3 0 m L) 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-プロピ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシリル]-ジメチル-アミン

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-2 04 mg, 0.3 mmol) を添加し、ついでその溶液を 100 °C で 24 時間攪拌した。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).

【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 (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。

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ンアミン

a) [4-ベンジルオキシ-4-(3-メトキシ-プロピ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシリル]-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 °C 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 °C 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 °C 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

10

20

30

40

50

、ついで 50 ℃ で 2 時間攪拌した。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 10

【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 時間攪拌した。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。 20

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-トリカルボキシラート 30

a) [4-エトキシ-4-(3-メトキシ-プロブ-1-イニル)-1-フェニル-シクロヘキシリル]-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 時間攪拌した。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。 40

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- 50

フェニル - シクロヘキシリ] - 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(PEPPSI、272 mg、0.4 mmol)を添加し、ついでその溶液を100で24時間攪拌した。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リ) 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 - シクロヘキシリ) - 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プロミド(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攪拌し、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(Jacobson

10

20

30

40

50

Ligand)、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分攪拌した。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(III)触媒をアルゴン下のabs.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日攪拌した。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。
10

収量: 0.130 g (13%)

1H-NMR(DMSO-d₆): 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).

13C-NMR(DMSO-d₆): 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

LiaIH4(38.0 mg、0.81 mmol)をアルゴン下にabs. THF(5 mL)中にあらかじめ導入し、abs. THF(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時間攪拌した。引き続き、氷冷下にTHF(10 mL)および水(4 mL)を添加し、ついで30分後攪拌した。沈殿物をCeleite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%)

1H-NMR(DMSO-d₆): 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abs. THF(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時間攪拌した。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 × 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。
40

収量: 109 mg (77%)

1H-NMR(DMSO-d₆): 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) 50

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時間後攪拌した。沈殿物が析出しなかったので、溶液を減圧濃縮した。残留物をエーテルと十分に攪拌し、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%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 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日攪拌した。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%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：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時間攪拌した。沈殿物が析出しなかったので、溶液を減圧濃縮した。残留物をエーテルと十分に攪拌し、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%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 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】

40

例19

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、ついで室温で一晩攪拌した。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2N 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-シクロヘキサンカルボニトリルコバルト(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-トルエンスルホニルシアニド（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-シクロヘキシリル)-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-シクロヘキシリルメチル)-4-クロロ-ベンゼンスルホニアミド (N-(1-Butyl-4-dimetausylamino-4-phenyl-cyclohexylmethyl)-4-chlorobenzolsulfonamide)

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

C O₃ 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リ) メチル) - 4 - クロロベンゼンスルホニアミド 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 (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) シクロヘキシリ) 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 - オキソヘキサンカルボキシレート (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攪拌した。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°C 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時間さらに攪拌し、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攪拌した。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) を用いたフラッショ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1N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1N苛性ソーダでpH8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 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 mL、6 . 1 mmol) とメタノール (1 . 7 mL) の氷冷した混合物に先ず 40 % ジメチルアミン溶液 (3 . 7 4 mL、2 4 . 2 mmol) 、次に前工程の標題化合物 (2 . 0 4 g、6 . 1 mmol) およびシアノ化カリウム (9 5 3 mg、1 4 . 6 mmol) 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 mL) で処理し、引き続きジエチルエーテル (3 × 1 0 0 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：淡黄色の油 2 . 3 0 g (9 7 %)

1 H - N M R (D M S O - d 6) : 1 . 0 8 (d t、3 H、J = 2 . 5、7 . 0 Hz) , 1 . 0 7 5 (t、1 . 5 H、J = 7 . 0 Hz) ; 1 . 0 8 5 (t、1 . 5 H、J = 7 . 0 Hz) ; 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 Hz) ; 3 . 1 3 (d、0 . 5 H、J = 9 . 2 Hz) ; 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 mL、1 4 . 8 mmol) の冷却した 2 M 溶液に無水テトラヒドロフラン (3 0 mL) 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 mmol) 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 mL) 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 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 (3 0 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 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 M P L C (L i C h r o p r e p S i 6 0 1 5 - 2 5 μm、2 3 0 g、3 . 6 × 4 6 cm) 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 mg (3 6 %)

1 H - N M R (D M S O - d 6) : 1 . 0 0 (t、3 H、J = 7 . 1 Hz) ; 1 . 0 6 (d、3 H、J = 5 . 3 Hz) ; 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 Hz) ; 2 . 9 8 (d、1 H、J = 9 . 3 Hz) ; 3 . 1 1 (d、1 H、J = 9 . 3 Hz) ; 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 Hz) ; 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 mL) 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 mg、1 . 1 mmol) の溶液を 2 N 塩酸 (2 mL) 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 mL) に取り、ついでジクロロメタン (3 × 3 0 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 (3 0 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 (3 8 1 mg) 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 cm) によって精製した。

収量：白い固体 3 2 5 mg (8 1 %)

10

20

30

40

50

融点：105 - 106

1 H - 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 .

10

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) シクロヘキシリ) 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) シクロヘキシリ] 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。

20

極性ジアステレオ異性体：淡黄色の油 700 mg (27%)

1 H - 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) シクロヘキシリ) 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 (5 mL) 中の前工程の標題化合物 (622 mg, 1.42 mmol) の溶液を冰酢酸 (3.0 mL) および水 (1.5 mL) で処理し、ついで先ず8時間還流下に攪拌した。反応がまだ完了していなかったので、一晩50℃で、さらに引き続き再度8時間還流下に攪拌した。その際、反応はなお依然として完全には完了していなかつたが、反応溶液を減圧濃縮し、残留物を数回トルエン (3 × 10 mL) 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 (30 mL) 、ついで酢酸エチル (3 × 20 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。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 (400 g, 20 × 7.5 cm) によって分離した (77 mg)。先ず著しく極性の目的化合物 245 mg のみが得られた。カラムをメタノール (500 mL) で洗浄することによって更なる生成物 (220 mg) を単離した。

30

収量：白い固体 465 mg (86%)

融点：123

1 H - 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 ;

40

50

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

【0207】

例 2 2

[4 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノメチル) - 1 - フェニル - シクロヘキシリ] - 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) シクロヘキサンカルボニトリル

4 N 塩酸 (3 mL) およびメタノール (1.05 mL) の混合物に氷冷下に 40% のジメチルアミン水溶液 (2.8 mL、22.1 mmol)、4 - ベンジル - 4 - ((ジメチルアミノ)メチル) シクロヘキサンカルボニトリル (1.13 g、4.60 mmol) およびシアノ化カリウム (0.70 g、11.0 mmol) 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 (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 : 1.06 g (77%)

¹H - NMR (DMSO-d₆) : 1.23 (2H, m) ; 1.74 (2H, m) ; 2.16 (6H, s) ; 2.24 (6H, s) ; 2.32 (2H, m) ; 2.68 (2H, s) ; 7.16 (5H, m).

10

20

【0208】

工程 2 :

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

工程 1 の標題化合物 (0.88 g、2.94 mmol) を THF (35 mL) 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 mL、10.2 mmol) 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 20% の NH₄C₁ 溶液 (0.6 mL) および水 (0.4 mL) で処理し、エーテル (3 × 25 mL) で抽出し、このエーテル溶液を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ついで減圧濃縮した。残留物を EtOH / EE (1 : 20) 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 (300 mg) は LCMS によればとりわけ所望の物質を含有していた。

30

収量 : 90 mg (9%)

¹H - NMR (DMSO-d₆) : 1.23 (4H, m) ; 1.39 (2H, m) ; 1.82 (2H, s) ; 1.89 (6H, s) ; 2.09 (6H, s) ; 2.10 (2H, m) ; 2.73 (2H, s) ; 7.25 (10H, m).

【0209】

例 2 3

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

40

工程 1 :

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 - エチルエステル 無水トルエン (1070 mL) 中のシアノ化ベンジル (35.6 g、304 mmol) およびプロモプロピオン酸 - エチルエステル (126 g、694 mmol) の溶液に 0 ~ 5 度 NaNH₂ (100 g、2560 mmol) 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 度に冷却し、さらに酢酸 (240 mL) と水 (120 mL) 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 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaHCO₃ 溶液 (2 × 200 mL) および水 (2 × 200 mL) で洗浄し、ついで Na₂SO₄ で乾燥させ

50

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-d₆) : 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-Kontrolle) 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 (3×300 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。固体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-d₆) : 2.41 (6H, m) ; 2.71 (2H, m) ; 7.40 (3H, m) ; 7.60 (2H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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-d₆) : 1.85 (4H, m) ; 2.13 (4H, m) ; 3.92 (4H, s) ; 7.44 (5H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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。

10

20

20

30

40

50

収量：黄色の油 7.96 g、(78%)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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、40.7 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pH7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、NaHCO₃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Na₂SO₄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-d₆) : 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-シクロヘキサン

工程5の標題化合物(5.40 g、19.6 mmol)を5%のH₂SO₄(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5N 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、Na₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：4.89 g (100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 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

4N 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(3×20 mL)で抽出した。エーテル相を減圧濃縮し、残留物をCH₂Cl₂(20 mL)に取り、Na₂SO₄上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：5.16 g (86%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 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-シクロヘキシリル)-ジメチル-アミ

10

20

30

40

50

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 時間攪拌した。引き続き、 2 0 % の N H₄C l 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 N a C l 溶液 (2 m L) で洗浄し、 N a₂S O₄ 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 N a O H で遊離し、クロロホルムで抽出し、 N a₂S O₄ 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 - N M R (C D C l₃) : 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 - シクロヘキシリ) - 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 時間攪拌した。この反応時間後にこのバッチを真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エスセル (2 0 m L) に取り、ついで飽和 N a H C O₃ 溶液 (2 × 2 0 m L) および飽和 N a C l 溶液 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。有機相を N a₂S O₄ 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 - N M R (D M S O - d₆) : 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、反応混合物をシアノ化カリウム (4 . 0 0 g、 6 0 m m o l) で処理し、ついで室温で 5 日攪拌した。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 N a₂S O₄ 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 - N M R (D M S O - d₆) : 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

【0223】

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(33mL、60mmol、ジブチルエーテル中の1.8M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(60mL)中の工程1からの標題化合物(5.70g、20mmol)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、冰浴中で20%のNH₄Cl溶液(40mL)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(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄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

【0224】

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1.40g(21%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.13(2H, m); 1.74(4H, m); 1.89(3H, m); 1.96(4H, m); 2.23(6H, s); 2.68(2H, s); 7.15(4H, m); 7.26(2H, m); 7.33(2H, m); 7.48(2H, m).

20

【0225】

例34

(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(40mL)中の例33からの標題化合物(1.40g、4.16mmol)およびホルマリン(5.8mL、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(1.03g、16.6mmol)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2N NaOH(40mL)に取り、ついで引き続きエーテル(3×40mL)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。残された残留物を酢酸エチル(メタノール メタノール+2%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。

30

収量：200mg(14%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.10(2H, m); 1.56(2H, m); 1.89(6H, s); 2.00(2H, m); 2.04(2H, s); 2.11(2H, m); 2.25(6H, s); 2.58(2H, m); 7.19(10H, m).

【0226】

例37

[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(10mL)中の標題化合物 例23、工程7(1.00g、3.5mmol)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(3.5mL、7.0mmol)中の2M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NH₄Cl溶液(5mL)および水(2mL)を添加し、ついでこの溶液をエーテル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相を水(2mL)および飽和NaCl溶液(2mL)で洗浄し、Na₂SO₄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%NH₃ MeOH+1%NH₃)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1N 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。MeOH+1%NH₃を用いて極性ジアステレオ異性体が得られた。第1のスペクト

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-シクロヘキシリル]-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 a b s . 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 °C でアルゴン下に a b s . 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 °C で a b s . THF (25 mL) 中の 4-ジメチル-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-シクロヘキサン (3.0 g, 12.76 mmol) の溶液で処理し、ついで RT で一晩攪拌した。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 時間攪拌した。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 :

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

a b s . 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 °C 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攪拌した（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

a b s . エタノール (2 0 m L) 中の工程 2 の標題化合物 (1 . 3 8 g 、 5 . 5 3 m m o l) およびヒドロキシリアルアミン塩酸塩 (5 7 6 m g 、 8 . 3 m m o l) の溶液を Ambrelyst A 2 1 (3 . 9 g) で処理し、ついで R T で 1 6 時間攪拌した。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 . 5 4 g (1 0 0 %)

【 0 2 3 1 】

工程 4 :

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

水素化アルミニウムリチウム (4 4 0 m g 、 1 1 . 6 m m o l) をアルゴン下に a b s . THF (5 0 m L) 中に懸濁させ、一滴ずつ a b s . THF (2 0 m L) 中の工程 3 の標題化合物 (1 . 5 4 g 、 5 . 5 3 m m o l) 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、このバッヂを 1 0 °C で水 (1 0 m L) 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 1 1 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 : 4 3 5 m g (3 0 % 、 非極性ジアステレオマー)

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

収量 : 5 1 0 m g (3 5 % 、 極性ジアステレオマー)

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

【 0 2 3 2 】

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 - シクロヘキシリル] - 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)

a b s . ジクロロメタン (1 0 m L) 中の工程 4 の標題化合物 (極性ジアステレオマー) (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l) およびヒューニッヒ塩基 (1 6 9 μL 、 1 . 0 m m o l) の溶液をケイ皮酸塩化物 (1 6 6 m g 、 1 . 0 m m o l) で処理し、ついで R T で 2 4 時間攪拌した。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 2 9 5 m g (8 0 %)

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

【 0 2 3 3 】

例 4 8

[4 - (ブチル - メチル - アミノ) - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシリル] - 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 - シクロヘキシリル) - N - メチル - ブチルアミド

例 8 からの標題化合物 (3 0 8 m g 、 1 . 0 m m o l) を無水 THF (1 5 m L) にあらかじめ導入し、ついで TEA (1 6 5 μL 、 1 . 2 m m o l) およびブチリルクロリド

10

20

30

40

50

(103 mg、1.2 mmol、V = 124 μ 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NaHCO₃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Na₂SO₄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%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 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).

10

【0234】

工程2：

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

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。LiAlH₄(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H₂O(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。

20

収量：194 mg (100%)、油

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 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-シクロヘキシリ]ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)

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 μ 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 μ L)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Na₂SO₄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。

30

収量：111 mg (30%)、油

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.86(3H, t); 1.30(6H, m); 2.05(12H, m); 2.35(5H, m); 7.29(10H, m).

40

【0236】

例50

[4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリ]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-シクロヘキシリ)-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 μ L、1.2 mmol)および塩化ベンゾイル(168 mg、1.2 mmol、V = 147 μ L)で処理した。このバッチを室温で16時

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(20mL)に取り、ついで飽和NaHCO₃溶液(2×20mL)で、さらに飽和NaCl溶液(2×20mL)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つて精製した。

収量：169mg(41%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：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-シクロヘキシリ] -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(160mg、0.387mmol)をabs.THF(15mL)中に溶解させ、ついでLiAlH₄(29mg、0.775mmol)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(5mL)およびH₂O(5mL)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(50mL)で後洗浄した。合わせた有機相を減圧濃縮した。

収量：149mg(97%)

20

¹H-NMR(DMSO-d₆)：1.78(3H,s); 1.85(10H,s); 2.33(4H,m); 3.14(2H,b,s); 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-シクロヘキシリ] -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-シクロヘキシリ)-N-メチル-ベンズアミド

30

例9からの標題化合物(308mg、1.0mmol)を無水THF(15mL)にあらかじめ導入し、ついでTEA(165μL、1.2mmol)および塩化ベンゾイル(168mg、1.2mmol、V=147μL)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(20mL)に取り、ついで飽和NaHCO₃溶液(2×20mL)で、さらに飽和NaCl溶液(2×20mL)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つて精製した。

収量：304mg(74%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：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).

【0239】

40

工程2：

[4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリ] -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(290mg、0.702mmol)をabs.THF(15mL)中に溶解させ、ついでLiAlH₄(52mg、1.40mmol)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%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-シクロヘキシリ)-メチル-アミノ]-酢酸(極性ジアステレオマー)

工程 1:

10

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

a b s. 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 μl, 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 時間攪拌した。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 × 10 mL) および NaCl の飽和溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、ついで Na₂SO₄ 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 を用いたフラッショナルクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 133 mg (39%)

20

¹H-NMR (CDCl₃): 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-シクロヘキシリ)-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 時間攪拌した。引き続き、真空中で濃縮乾固し、固体の残留物を 1N NaOH と十分に攪拌し、固体を濾過し、水で洗浄し、ついで真空乾燥させた。

30

収量: 69 mg (63%)

融点: 270 - 273

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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】

40

【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-シクロヘキシリ)-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-シクロヘキシリ]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)

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 N H 4 C 1 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 N a C 1 の飽和溶液および水で洗浄し、 N a 2 S O 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 M e O H) 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。
10

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) - シクロヘキサンノン

20

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 2 S O 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 N a O H 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、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量 : 4 . 2 0 g (7 3 %)

¹ H - N M R (D M S O - 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 - せ 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 】

30

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) およびシアノ化カリウム (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 N a 2 S O 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は変換させた

40

¹ H - N M R (D M S O - 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 - シクロヘキシリル] - 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
50

ル(30mL)中の工程3の標題化合物(2.23g、7.76mmol)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1時間攪拌し、引き続き氷浴(0-10℃)中で20%のNH₄C1溶液(20mL)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(3×50mL)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄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(20:1 9:1 MeOH MeOH+2%NH₃)を用いたフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル100g)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有する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(50:1 20:1 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。

収量：非極性ジアステレオ異性体 232mg (9%)

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.71(2H, m); 1.98(4H, m); 1.99(6H, s); 2.11(1H, m); 2.19-2.41(5H, m); 3.81(3H, s); 6.91(2H, m); 7.27(3H, m); 7.37(2H, m); 7.48(2H, m).

【0248】

例69

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

例68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 177mg (7%)

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.58-1.92(4H, m); 2.03(4H, m); 2.07(6H, s); 2.10-2.18(2H, m); 2.29(2H, m); 3.80(3H, s); 6.87(2H, d); 7.14(1H, m); 7.20-7.33(6H, m).

【0249】

表1-2に掲げたような臭化物もしくは相応のグリニヤ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68および69に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0250】

10

20

30

【表2】

表1-2:

カルボニトリル:

8-ジメチルアミノ-1, 4-ジオキサースピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル
(CN-A)

8-(ビロリジン-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)	10
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)	20
60		(CN-A)	[4-(シクロヘキシル)-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-(シクロヘキシル)-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)	30
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)	40
147		(CN-B)	(1,4-ジフェニル-4-ビロリジン-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-ビロリジン-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)	

【0251】

例74

50

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシリ
] - 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 6 9 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 RT 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 (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 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 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。

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 7 5

[4 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニル - シクロヘキシリ
] - 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 6 8 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 RT 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 (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 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 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。

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) .

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 7 4 および 7 5 に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【 0253 】

10

20

30

【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-シクロヘキサンカルバルデヒド

a b s . T H F (100 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(25.7 g、75.0 mmol)の溶液に0でアルゴン下にa b s . T H F (100 mL)中に溶解させたt-BuOK(8.41 g、75 mmol)を滴加した。生じた赤い溶液を30分後に0でa b s . T H F (100 mL)中の4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキサン(10.9 g、50.0 mmol)の溶液で処理し、ついでR Tで一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物を1N硫酸(150 mL)で処理し、ついで2時間攪拌した。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 × 100 mL)で洗浄した。その水溶液を5N NaOHでpH 1.1に調整し、ついで酢酸エチルで抽出した(3 × 100 mL)。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量: 褐色の油 11.6 g (100%)

ジアステレオマー混合物 1 : 1

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.18 (1H, m); 1.59 - 1.91 (5H, m); 1.92 (6H, s); 2.36 (3H, m); 7.23 - 7.38 (5H, m)

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

a b s . ジクロロメタン (200mL) 中の工程1の標題化合物 (11.6g、50.0mmol) の溶液を0°でアルゴン下にt-BuOK (6.50g、58.0mmol) およびヨウ化メチル (3.42mL、55.0mmol) 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搅拌した（固体が沈殿した）。反応混合物を水および饱和NaCl溶液 (50mL) 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：5.90g (48%)

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

a b s . エタノール (100mL) 中の工程2の標題化合物 (5.90g、24.0mmol) およびヒドロキシリルアミン塩酸塩 (2.50g、36.0mmol) の溶液をAmberlyst A-21 (17.0g) で処理し、ついでRTで20時間搅拌した。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：6.25g (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 (1.82g、48.0mmol) をアルゴン下にa b s . THF (200mL) 中に懸濁させ、一滴ずつa b s . THF (20mL) 中の工程3の標題化合物 (6.25g、24.0mmol) 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 (20mL) 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pH11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：1.44g (24%、非極性ジアステレオマー)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.86 (3H, s) ; 1.03 (2H, m) ; 1.29 (2H, m) ; 1.84 (2H, m) ; 1.91 (6H, s) ; 2.10 (2H, m) ; 2.16 (2H, s) ; 7.24 (1H, m) ; 7.32 (4H, m) .
40

収量：1.53g (26%、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) ; 1.83 (2H, m) ; 1.90 (6H, s) ; 2.05 (2H, m) ; 2.39 (2H, s) ; 7.23 (1H, m) ; 7.34 (4H, 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 (203mg、1.4mmol) および工程4の非極性ジ
50

アステレオマー（345mg、1.4mmol）をabs. THF（10mL）中に溶解させ、Na₂SO₄（2.0g）で処理し、ついでRTで24時間攪拌した。引き続き、ジクロロエタン（10mL）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（423mg、2.0mmol）を添加し、ついでRTでさらに24時間攪拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物をEE（20mL）、水（20mL）および10%の硫酸（pH1まで）で処理し、ついで相を分離した。その相を5N NaOHでpH11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（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：多孔質の固体397mg（76%）

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 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-シクロヘキシリ]ジメチル-アミン（極性ジアステロマー）

インドール-3-アルデヒド（203mg、1.4mmol）および例76、工程4の極性ジアステロマー（345mg、1.4mmol）をabs. THF（10mL）中に溶解させ、Na₂SO₄（2.0g）で処理し、ついでRTで24時間攪拌した。引き続き、ジクロロエタン（10mL）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（423mg、2.0mmol）を添加し、ついでRTでさらに24時間攪拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を酢酸エステル（20mL）、水（20mL）および10%の硫酸（pH1まで）で処理し、ついで相を分離した。その相を5N NaOHでpH11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（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：370mg（70%）

融点：55-56

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 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-シクロヘキシリ]ジメチル-アミン（非極性ジアステロマー）

アセトニトリル（10mL）中の例76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RTで45分攪拌した。

【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：189mg（56%）

10

20

30

40

50

【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(CDC1₃)：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-シクロヘキシリ]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RT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(CDC1₃)：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-シクロヘキシリ]-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(CDC1₃)：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

【0266】

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-シクロヘキシリ]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)

例103の標題化合物(200mg、0.31mmol)をエタノール(2mL)中の33%のメチルアミン溶液に溶解させ、ついでマイクロ波中で100で30分、ついで120で60分攪拌した。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：89mg(64%)

融点：250-252

10

¹H-NMR(DMSO)：1.65(2H,m)；1.96(6H,s)；2.41(4H,m)；2.60(6H,s)；3.06(5H,m)；6.21(2H,m)；7.16-7.43(10H,m)。

【0267】

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-シクロヘキシリ]-ジメチル-アミン(非極性ジアステレオマー)

例86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。

20

収量：25mg(15%)

融点：181-182

¹H-NMR(DMSO)、温度：100：1.70(2H,m)；1.99(6H,s)；2.24(2H,m)；2.38(2H,m)；2.56(2H,m)；2.67(3H,d)；2.96(3H,s)；3.76(3H,s)；6.71(1H,m)；6.98(3H,m)；7.15-7.38(10H,m)。

【0268】

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86および87に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0269】

30

【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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ]-ジメチル-アミン(極性ジアステレオマー)	59(539)

40

【0270】

例94

[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)-シクロヘキシリ]-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-1H-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(25mL)中のスカトール(1.00g)

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2.5M)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)。無色の固体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1.5M)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2N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5N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つた。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つた。比較的非極性ジアステレオ異性体93 mg(0.25 mmol、3%)(Smp. 197-202)および比較的極性ジアステレオ異性体146 mg(0.40 mmol、5%)(179-188)が得られた。

¹³C{¹H}-NMR(101 MHz, DMSO-D₆, ppm、比較的非極性ジアステレオ異性体): 9.5(1C)、28.4(2C)、32.5(2C)、37.8(2C)、58.2(1C, br)、69.4(1C)、102.7(1C)、111.0(1C)、113.0(1C, d, J=21 Hz)、113.4(1C, d, J=21 Hz)、117.3(1C)、117.8(1C)、119.9(1C)、122.6(1C, d, J=2 Hz)、128.9(1C, J=8 Hz)、129.8(1C)、133.9(1C)、142.1(1C, br)、142.7(1C, d, J=5 Hz)、161.9(1C, d, J=242 Hz)
¹³C{¹H}-NMR(101 MHz, DMSO-D₆, ppm、比較的極性ジアステレオ異性体): 9.0(1C)、26.9(2C, br)、33.5(2C)、37.6(2C)、55.9(1C, br)、68.5(1C)、102.3(1C)、110.9(1C)、113.5(1C, sbr)、115.8(1C, sbr)、117.2(1C)、117.8(1C)、120.0(1C)、125.0(1C, sbr)、126.6(1C)、130.0(1C, br)、133.7(1C)、141.1(1C, br)、162.4(1C, d, J=244 Hz)、n.b.(1C)

【0273】

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 - アゾニアビシクロ [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 . 20 g、6 . 00 mmol)を
- 78 で無水ジクロロメタン(50 ml)中に懸濁させた。トリエチルアミン(3 . 6
5 g、36 . 02 mmol、4 . 99 ml、0 . 73 g / ml)、D M A P (16 mg、
0 . 12 mmol)およびD A S T (2 . 90 g、18 . 01 mmol、2 . 36 ml、
1 . 23 g / ml)を順次添加した。この溶液を- 78 で1時間攪拌した。引き続き、
反応混合物を10時間以内で(一晩)室温に加温した。次に炭酸水素ナトリウムの飽和溶
液(50 ml)を添加し、ついで15分攪拌した(-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、20 ml)を添加し、ついで10分攪拌した。相を分離した。
10

【0274】

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(50 ml)中に溶解させた。

【0275】

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 × 75 ml)で抽出した。

【0276】

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 × 30 ml)で、次にメタノール(5 × 75 ml)で抽出した。淡色の固体が残った。

【0277】

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 . 20 g(3 . 26 mmol、54 %)が残った。

【0278】

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 ml)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 . 43 g(1 . 16 mmol、19 %)の生成物(Smp. 175)が得られた。

¹³C {¹H} - N M R (101 MHz, DMSO - D₆, ppm) : 11 . 2 (1 C)、29 . 8 (2 C)、30 . 3 (2 C)、40 . 6 (2 C)、81 . 2 (1 C, d, J = 2 Hz)、83 . 2 (1 C)、111 . 5 (1 C)、114 . 4 (1 C)、116 . 7 (1 C, d, J = 23 Hz)、117 . 6 (1 C, d, J = 21 Hz)、119 . 11 (1 C)、119 . 13 (1 C) 121 . 7 (1 C)、123 . 4 (1 C)、125 . 6 (1 C, J = 3 Hz)、128 . 8 (1 C)、131 . 0 (1 C, d, J = 8 Hz)、132 . 2 (1 C, d, J = 7 Hz)、135 . 8 (1 C)、162 . 3 (1 C, d, J = 244 Hz)
30

【0279】

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) - シクロヘキシリル] - 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(500 mg、1 . 36 mmol)をアセトニトリル / メタノール(1 : 1、20 ml)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、14 ml、27 . 15 mmol)を添加し、ついで室温で2日攪拌した。溶液を80(油浴温度)で6時間攪拌し、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60(150 g); トリクロロメタン / エタノール50 : 1(1000 ml)、19 : 1(500 ml)、9 : 1(1000 ml)、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250 mgを単離した。この固体混合物をメタノール(10 mL)中に

10

20

30

40

50

溶解させ、水酸化カリウム 50 mg を添加し、ついで 10 分攪拌した。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, 25%) (Smp. 65 - 73) が単離された。

^{13}C { ^1H } - NMR (101 MHz, DMSO - D₆, 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 Hz)、113.7 (1 C, d, J = 21 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 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 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-1H-インドール-2-イル)-シクロヘキシリ] - デメチルアミン (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, 29%) (Smp. 126 - 132) が単離された。

^{13}C { ^1H } - NMR (101 MHz, DMSO - D₆, 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 Hz)、114.2 (1 C, d, J = 21 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 Hz)、132.2 (1 C, br)、134.6 (1 C)、140.4 (1 C, br)、162.2 (1 C, d, J = 242 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】

【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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ] -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-シクロヘキシリ] -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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ]-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)シクロヘキサンアミン(非極性ジアステレオマー)	
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)シクロヘキサンアミン(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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

				シドール-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)

10

20

30

40

				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86に記載された製法にならって次の化合物が得られた。

【0284】

【表6】

表1-6:

例 No.	出発化 物	アミン	生成物	Cy(%) / MS(m/z)	
129	例91	ビペリジン	ジメチル-[4-[メチル-(4-メチルアミノ-6-ビペリジン-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)	10
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)	20
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)	30

【0285】

例100

[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(20mL)中の例9の標題化合物(616mg、2.0mmol)および4-メトキシフェニルシアナー(895mg、6.0mmol)の溶液をRT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/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: 1.16g (92%)

¹H-NMR(CDC13): 1.77(4H, m); 1.89(6H, s); 2.50(4H, m); 3.07(3H, s); 3.76(6H, s); 6.84-7.36(18H, m).

【0286】

例103

[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(10mL)中の例8の標題化合物(154mg、0.5mmol)

および4-メトキシフェニルシアナート(224mg、1.5mmol)の溶液をRT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/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: 226mg (72%)

¹H-NMR(CDCI₃): 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リ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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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(非極性ジアステレオマー)	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-シクロヘキシリ]-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(33 7)
57	例 8	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-シクロヘキシリ)-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(38 7)
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-シクロヘキシリ]-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(44 5)
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-シクロヘキシリ]-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(44 5)
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-シクロヘキシリ]-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(49 2)
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-シクロヘキシリ]-N-メチル-ビリジン-3-カルボン酸アミド(非極性ジアステレオマー)	58(41 4)
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-シクロヘキシリ]-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(41 7)
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-シクロヘキシリ)-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(48 1)
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-シクロヘキシリ)-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(48 1)
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-シクロヘキシリ)-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(44 3)
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-シクロヘキシリ)-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(44 3)
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)	84(431)
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-ジフェニル-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)	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)	79(434)

【0289】

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48、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。

【0290】

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 を用いたフラッショナル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 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) .

【0291】

10

20

30

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

【0292】

例 120

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシリ) - 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 - シクロヘキシリ) - メチル - アミノ] - 酢酸 - メチルエステル

例 9 からの標題化合物 (463 mg 、 1.50 mmol) を無水 D M F (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。このバッヂを室温で 3 日攪拌し、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 × 50 mL) および N a C l の飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、有機相を引き続き N a ₂ S O ₄ 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 %)

¹ H - N M R (D M S O - d ₆) : 1.73 (4 H, m) ; 1.96 (6 H, s) ; 2.04 (3 H, s) ; 2.31 (4 H, m) ; 2.96 (2 H, m) ; 3.58 (3 H, s) ; 7.17 (2 H, m) ; 7.28 (8 H, m) .

【0293】

工程 2 :

2 - [(4 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシリ) - 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 a b s . T H F (15 mL) 中に溶解させ、 L i A 1 H ₄ (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、このバッヂを室温に冷却し、冰冷下に T H F (10 mL) および H ₂ O (5 mL) で処理し、ついで 30 分、後攪拌した。このバッヂ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 × 20 mL) で抽出した。有機相を N a ₂ S O ₄ 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。

収量 : 213 mg (71 %)

¹ H - N M R (D M S O - d ₆) : 1.72 (4 H, m) ; 1.95 (6 H, s) ; 2.06 (3 H, s) ; 2.19 (2 H, m) ; 2.29 (4 H, m) ; 3.39 (2 H, m) ; 4.25 (1 H, m) ; 7.17 (2 H, m) ; 7.27 (8 H, m) .

【0294】

例 122

10

20

40

50

2-[(4-ジメチルアミノ-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリ)-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(293mg、0.8mmol)をabs.DMF(10mL)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(135mg、0.88mmol)およびTEA(1.11mL、8.0mmol)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(460mg、2.4mmol)およびメチルアミン(440μL、0.88mmol、THF中の2M溶液)を添加し、ついでRTで一晩攪拌した。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1N 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: 182mg (60%)

¹H-NMR(DMSO): 1.47(2H, m); 1.96(7H, s); 1.99(3H, s); 2.24(3H, m); 2.42(2H, m); 2.64(6H, m); 7.24(9H, m); 7.60(1H, 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-シクロヘキシリ)-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-シクロヘキシリ)-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-シクロヘキシリ)-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-シクロヘキシリ]-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-シクロヘキシリ)-メチル-アミノ]-酢酸-メチルエスティル

例8からの標題化合物(463mg、1.50mmol)を無水DMF(10mL)にあらかじめ導入し、ついで炭酸カリウム(347mg、1.65mmol)およびプロモ酢酸-メチルエスティル(157μL、1.65mmol)で処理した。このバッヂを室温で3日攪拌し、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(50mL)に取り、ついで水(2×50mL)およびNaClの飽和溶液(50mL)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ィル/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: 234mg (41%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.72(4H, m); 1.84(6H, s); 1.93(3H, s); 2.27(4H, m); 2.87(2H, m); 3.48(3H, s)

10

20

30

40

50

) ; 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-シクロヘキシリ]-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、このバッヂを室温に冷却し、氷冷下にTHF(10mL)およびH₂O(5mL)で処理し、ついで30分、後攪拌した。このバッヂ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

20

[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-シクロヘキシリ]-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)

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時間攪拌した。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、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(CDCI₃)：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：

40

[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-シクロヘキシリ]-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)

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時間攪拌した。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

50

収量：45mg(76%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：1.62(2H,m)；1.98(6H,s)；2.39(2H,m)；2.46(2H,m)；2.91(12H,s)；3.13(3H,s)；7.15(1H,m)；7.22-7.38(9H,m).

【0300】

例130

4-[[(4-(ジメチルアミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリル)-メチルアミノ]-ブタン-1-オール(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-シクロヘキシリル)-N-メチル-コハク酸t-ブチルエステル 10

例131からの標題化合物(100mg、0.244mmol)を無水ジクロロメタン(5mL)にあらかじめ導入し、トリフルオロ酢酸無水物(135μL、0.976mmol)で処理し、ついで10分攪拌した。このバッチにt-ブタノール(2mL)を添加し、ついで30分後攪拌した。引き続き、このバッチを10%のNaOHで処理し、ついで相を分離した。有機相をH₂O(1×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ついで減圧濃縮した。

収量：80mg(70%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：1.38(9H,s)；1.53(2H,m)；1.78(2H,m)；1.92(6H,s)；2.37(3H,m)；2.62(2H,m)；2.93(3H,s)；7.11-7.27(6H,m)；7.36(4H,m). 20

【0301】

工程2：

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

工程1の標題化合物(836mg、1.8mmol)をabs.THF(15mL)中に溶解させた。LiAlH₄(136mg、3.6mmol)をアルゴン下に添加し、還流下に2時間煮沸し、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(2mL)およびH₂O(2mL)を添加し、ついで30分攪拌した。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に与え、ジクロロメタン(50mL)で洗浄し、有機相を合わせ、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。 30

収量：405mg(59%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：1.39(4H,m)；1.74(3H,m)；1.96(6H,s)；2.01(3H,s)；2.11(2H,m)；2.30(3H,m)；3.36(2H,m)；4.41(1H,m)；7.18(2H,m)；7.28(8H,m).

【0302】

例131

3-[[(4-(ジメチルアミノ)-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリル)-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) 40

コハク酸無水物(0.97g、9.27mmol)を130℃に加熱し、ついで溶融させた。引き続き、例9の標題化合物(1.00g、3.24mmol)を添加し、ついでこの温度で7時間さらに加熱した。このバッチをクロロホルム/メタノール(9:1→4:1→1:1→1:2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：1.08g(81%)

¹H-NMR(DMSO-d₆)：1.55(2H,m)；1.81(2H,m)；1.94(6H,s)；2.37(4H,m)；2.62(2H,m)；2.76(1H,m)；2.94(3H,s)；7.14(3H,m)；7.17(2H,m)；7.26(50

1 H、m) ; 7.38 (4 H、m).

【0303】

例 146

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フエノキシ) - [1,3,5]トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1,4 - ジフェニル - シクロヘキシリ] - 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

a b s . THF (10 mL) 中の例 9 の標題化合物 (462 mg, 1.5 mmol)、
2,4 - ジクロロ - 1,3,5 - トリアジン (225 mg, 1.5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (248 μL, 1.5 mmol) の溶液を RT で一晩攪拌した。
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 NaHCO₃ 溶液および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル / 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 : 166 mg (26%)

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.97 (4 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.47
(4 H, b s); 3.01 (2 H, ブロード); 3.34 (3 H, s); 7.14 - 7.
40 (10 H, m); 8.29 (1 H, s).

【0304】

工程 2 :

[4 - [[4 - (4 - メトキシ - フエノキシ) - [1,3,5]トリアジン - 2 - イル] - メチル - アミノ] - 1,4 - ジフェニル - シクロヘキシリ] - 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 (166 mg, 0.39 mmol)、4 - メトキシフェノール (56 mg, 0.45 mmol) および水素化ナトリウム (18 mg, 0.45 mmol、鉱油中の 60% の分散体) を a b s . ジオキサン (10 mL) 中で RT で 4 時間攪拌した。
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 NaHCO₃ 溶液および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ついで酢酸エステル / 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 126 mg (63%)

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.84 (4 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.60
(4 H, ブロード); 3.23 (3 H, s); 3.80 (3 H, s); 6.87 - 7.38
(14 H, m); 8.37 (1 H, s).

【0305】

例 149

[4 - [(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 1,4 - ジフェニル - シクロヘキシリ] - 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 (11.7 g, 100 mmol) およびアクリル酸メチル (47 mL, 500 mmol) を t - ブタノール (60 mL) 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 (23 mL) 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 40%、15.2 mL) 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 (100 mL) および水 (70 mL) で処理し、有機相を分離し、ついで水 (70 mL) および NaCl の飽和溶液 (50 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ を用いた乾燥

10

20

30

40

50

後に溶剤を蒸溜した。精製を温度約235°でのケーベ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-d₆) : 2.32 (8H, m) ; 3.51 (6H, s) ; 7.40 (5H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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。その後に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

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.23 - 2.74 (6H, m) ; 3.74 (3H, s) ; 7.35 - 7.60 (5H, m) ; 12.08 (1H, bs).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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 (502 mL) 中に溶解させ、ついで100°で21時間攪拌した。

【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

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.38 - 2.48 (6H, m) ; 2.70 (2H, m) ; 7.36 (1H, m) ; 7.44 (2H, m) ; 7.62 (2H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 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
10 : 106.11; 122.14; 125.51; 128.16; 129.02; 139.90.

【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HC1(118mL)をゆっくりと添加することによって酸性化した。20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。

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,b,s).

¹³C-NMR(DMSO-d₆)：31.51; 32.05; 49.19; 63.65
30 : 107.23; 125.70; 126.94; 128.39; 142.82; 175.53.

【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分氷冷下に攪拌し、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(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：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,b,r,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

10

20

30

40

50

ルメチルアミン) - アミン

工程 6 の標題化合物 (1.20 g、3.28 mmol) を a b s . テトラヒドロフラン (160 mL) 中に溶解させ、LiAlH₄ (0.25 g、6.59 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 (1 : 1) によって精製した。

収量 : 0.50 g (43%)

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.35 (2H, m); 1.38 (2H, m); 1.72 (5H, m); 2.20 (2H, d); 2.48 (2H, m); 3.22 (2H, s); 3.84 (4H, m); 7.25 (8H, m), 7.44 (2H d).

【0314】

工程 8 :

4-[(ベンジル - メチル - アミノ) - メチル] - 4 - フェニル - シクロヘキサン

工程 7 の標題化合物 (3.40 g、9.67 mmol) を 5% の硫酸 (300 mL) で処理し、ついで室温で 48 時間攪拌した。後処理のために反応バッチをエーテル (100 mL) で処理し、相を分離し、ついで水性相をエーテル (2 × 100 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 × 100 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 : 2.74 g (92%)

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.79 (3H, s); 2.07 (2H, m); 2.16 (5H, m); 2.22 (1H, m); 3.26 (2H, s); 7.22 (6H, m); 7.37 (2H, t), 7.55 (2H, d).

【0315】

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

30

0 に冷却した 4 N 塩酸 (2.33 mL) およびメタノール (1.40 mL) の溶液に 40% のメチルアミン水溶液 (5.40 mL、42.7 mmol) および、メタノール (10 mL) 中に溶解させた工程 8 の標題化合物 (2.74 g、8.91 mmol) を添加した。引き続き、反応混合物をシアノ化カリウム (1.40 g、21.1 mmol) 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 (30 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量 : 2.69 g (90%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.11 (2H, m); 1.68 (1H, m); 1.72 (2H, m); 1.78 (1H, m); 1.86 (2H, s); 1.92 (2H, m); 2.22 (2H, d), 2.28 (1H, m); 2.38 (2H, m); 2.67 (1H, m); 3.17 (1H, m); 3.29 (2H, m); 7.25 (10H, m).

40

【0316】

工程 10 :

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

フェニルリチウム (12.9 mL、23.2 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 THF (15 mL) 中の工程 9 の標題化合物 (2.69 g、7.74 mmol) 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 NH₄C1 の飽和溶液 (27 mL) で加水分解

50

し、ついで相を分離した。水性相をエーテル（ $3 \times 50\text{ mL}$ ）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、そのままの状態でさらに反応させた。

収量： 0.360 g （12%）

$^1\text{H-NMR}$ (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-シクロヘキシリル]-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分後攪拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を 2N NaOH （ 40 mL ）に取り、ついで引き続きエーテル（ $3 \times 40\text{ mL}$ ）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%）

$^1\text{H-NMR}$ (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-シクロヘキシリル]-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（ $55\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.5 mmol ）およびジイソプロピルエチルアミン（ $50\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.3 mmol ）を 70°C で閉じた容器中で5時間攪拌した。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、ついで酢酸エチル／ 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°C 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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	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(極性ジアステレオマー)	64(459)

【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(非極性ジアステレオマー)

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(6.50g、24.8mmol)をジクロロメタン(200mL)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(3.60g、4.41mL、28.8mmol)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(4.41g、28.8mmol)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(2.34g、3.08mL、26.0mmol)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: 3.50g (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(3.50g、10.6mmol)をabs.テトラヒドロフラン(400mL)中に溶解させ、LiAlH₄(0.66g、17.5mmol)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(20mL)およびH₂O(20mL)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(50mL)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: 2.50 g (76%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.77 (3H, t); 1.19 (6H, m); 1.52 (2H, m); 1.77 (2H, m); 1.83 (3H, s); 2.05 (2H, m); 2.18 (2H, m); 2.31 (2H, s); 3.84 (4H, br m); 7.19 (1H, m); 7.33 (4H, m).

【0323】

工程3

4-[(ブチル-メチル-アミノ)-メチル]-4-フェニル-シクロヘキサン

工程2の標題化合物 (2.50 g, 7.8 mmol) を5%の硫酸 (300 mL) で処理し、ついで室温で48時間攪拌した。後処理のために反応バッチをエーテル (100 mL) で処理し、相を分離し、ついで水性相をエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。引き続き、水性相を5N NaOHで塩基性にし、ついでジクロロメタン (3 × 100 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。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: 1.53 g (73%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.78 (3H, t); 1.15 (4H, br m); 1.87 (3H, s); 1.93 (2H, m); 2.13 (6H, br m); 2.45 (4H, m); 7.25 (1H, t); 7.37 (2H, t); 7.49 (2H, d).

【0324】

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4N 塩酸 (1.50 mL) およびメタノール (0.89 mL) の溶液に40%のメチルアミン水溶液 (3.42 mL, 27 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 (1.54 g, 5.60 mmol) を添加した。引き続き、反応混合物をシアノ化カリウム (0.901 g, 13.4 mmol) で処理し、ついで室温で3日攪拌した。後処理のために混合物を水 (50 mL) で処理し、ついでエーテル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ついで減圧濃縮した。

収量: 1.76 g (100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.77 (3H, m); 1.07 (5H, m); 1.68 (3H, m); 1.77 (1H, s); 1.84 (1H, m); 1.92 (2H, m); 2.03 (1H, m); 2.12 (2H, m); 2.21 (2H, m); 2.31 (3H, m); 2.43 (1H, m); 2.63 (1H, m); 7.19 (1H, m); 7.37 (4H, m).

【0325】

工程5:

{4-[(ブチル-メチル-アミノ)-メチル]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリル}-メチル-アミン

フェニルリチウム (9.33 mL, 16.8 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 (15 mL) 中の工程4の標題化合物 (1.76 g, 5.61 mmol) で処理し、ついでこの反応溶液を50で1時間攪拌した。氷浴冷却下にこの反応バッチをNH₄Clの飽和溶液 (100 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 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ついで真空中で濃縮乾固した。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 0.400 g (20%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.71 (3H, t); 1.05 (5H, m); 1.

10

20

30

40

50

5.9 (3H, m) ; 1.76 (6H, s) ; 2.01 (6H, m) ; 2.40 (2H, br, s) ; 7.19 (2H, m) ; 7.34 (6H, m) ; 7.47 (2H, d).

収量：極性ジアステレオマー 0.170 mg (9%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.76 (3H, t) ; 1.13 (4H, m) ; 1.37 (2H, m) ; 1.75 (4H, s) ; 1.86 (3H, m) ; 2.06 (6H, m) ; 2.41 (2H, s) ; 3.17 (1H, s) ; 7.13 (2H, m) ; 7.26 (6H, m) ; 7.38 (2H, 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-シクロヘキシリ
] -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(20mL)中の工程6からの標題化合物(非極性ジアステレオマー)(0.400g、1.1mmol)およびホルマリン(1.54mL、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(0.313g、4.84mmol)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分後攪拌した。後処理のために溶剤を真空中で除去し、残留物を2N NaOH(40mL)に取り、ついで引き続きエーテル(3×40mL)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。

【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：220mg (53%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.70 (3H, t) ; 0.99 (4H, m) ; 1.42 (2H, m) ; 1.58 (2H, m) ; 1.75 (3H, s) ; 1.86 (6H, s) ; 1.95 (2H, m) ; 2.16 (4H, m) ; 2.32 (2H, m) ; 7.18 (1H, m) ; 7.38 (9H, m).

【0328】

例164

[4-[(ブチル-メチル-アミノ)-メチル]-1,4-ジフェニル-シクロヘキシリ
] -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(8.2mL)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)(0.170g、0.47mmol)およびホルマリン(0.66mL、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(0.134g、2.07mmol)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2N NaOH(40mL)に取り、ついで引き続きエーテル(3×40mL)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。

【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：75mg (41%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.77 (3H, t) ; 1.18 (5H, m) ; 1.51 (2H, m) ; 1.76 (5H, m) ; 1.94 (6H, s) ; 2.04 (3H, m) ; 2.27 (2H, m) ; 2.40 (2H, s) ; 7.23 (10H, m).

【0330】

比濁溶解度溶解度試験(Nephelometrische Löslichkeit suntersuchung)(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】

先ずDMSO中の前記物質の10mM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620nm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10μMで検出された場合には例えば3μM）。

【0332】

10

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Ardati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0.5nMであった。この結合アッセイを50mMHEPES、pH7.4、10mMMgCl₂および1mMEDTA中のバッチ200μlごとにそれぞれ膜タンパク質20μg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1mg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Tri lux (Wallac社、フィンランド)での引き続いでの測定によって測定した。親和性は表1にc=1μM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。

20

【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250μlごとにタンパク質15-40μg）（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（NEN T719、NEN社、ベルギー、Zaventem）1nmol/lならびにWGA-SPA-Beads (Amersham/Pharmacia社、ドイツ、FreiburgのWheatgerm agglutinin SPA Beads) 1mgの存在下に全体容量250μl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 50mmol/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25μmol/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1000gで20分間遠心分離し、ついで放射能をベータカウンタ (Microbeta-Tri lux、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1μmol/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。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1μMでの阻害のみを測定した。

30

【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

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 C H O - K 1 細胞の受容体膜調製物（インキュベーションバッチ 2 5 0 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] - C I - 9 7 7 1 n m o l / l ならびに W G A - S P A - B e a d s (A m e r s h a m / P h a r m a c i a 社、ドイツ、 F r e i b u r g の W h e a t g e r m a g g l u t i n i n S P A B e a d s) 1 m g の存在下に全体容量 2 5 0 μ l で 9 0 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 . 0 5 重量% およびウシ血清アルブミン 0 . 0 6 重量% で補足したトリス - H C 1 5 0 m m o l / 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 1 0 0 μ m o l / l を添加した。9 0 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 5 0 0 r p m で 2 0 分間遠心分離し、ついで放射能をベータカウンタ (M i c r o b e t a - T r i l u x 1 4 5 0 、 P e r k i n E l m e r W a l l a c 社、ドイツ、 F r e i b u r g) 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 m o l / 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 5 0 % の排除を生じさせる I C ₅ ₀ 阻害濃度を計算することができる。チェン - ブ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。

【 0 3 3 5 】

結果は次表にまとめられている :

【 0 3 3 6 】

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

10

【0337】

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 (Mononeuropathy) 20

動物：繁殖業者 (Janvier、フランス、Genest St. Isle) からの雄のスプラーグドーリーラット (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。

【0338】

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。

30

【0339】

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 (Wegeziehshchwelle) をエレクトロニック von Frey フィラメント (elektronischen von Frey Filamente) (Somedic AB 社、スウェーデン、Malmöeoe) 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 (Vehicle einsung) 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。

40

【0340】

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。

【0341】

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】

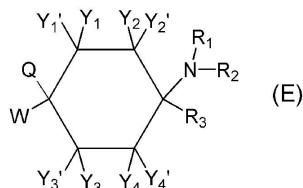
例 No.	MPE(%)、(投与量 $\mu\text{g/kg}$ 、ラット、i.v.)
11	25(100)
51	29(100)
30	16(100)

10

【0343】

タイプEの本発明による化合物、式中、W = -NHMe または -NMe₂ (例9、11および13)、をタイプEの相応の化合物、式中、W = -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	HN	Phenyl	Phenyl	36	65	0,018	0,640	1,170
11	N	Phenyl	Phenyl	100	193	0,006	0,600	1,160
V-1:	HO	Phenyl	Phenyl	0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13	N	Phenyl	Phenyl	0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2:	HO	Phenyl	Phenyl	0,003	1,46	1,000	0,003	1,460

30

【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 = -NHMe または -NMe₂) は構造的に類似した物質 (W = -OH) に比して -オピオイド受容体に対するより高い選択性 (1 / [K_i(ORL1) / K_i(μ)] 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(ORL1) / K_i(μ)] として定義された) も示す。

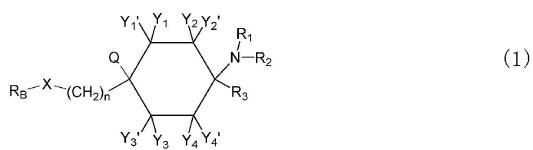
【0345】

タイプ1の本発明による化合物、式中、n = 0、X = -NMe および Q = 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

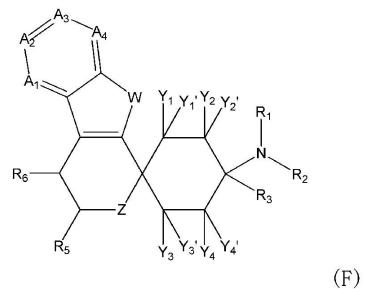
40

50

物 (V-3 ~ V-5)、式中、Z = NMe または NCOR、R₅, R₆ = H、W = NH、A₁ ~ A₄ = CH および R₁ ~ R₃、Y₁ ~ Y₄ および Y_{1'} ~ Y_{4'}、と比較した：
【化25】



【化26】



【0346】

【表14】

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

【0347】

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しての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ーセ、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、パルクストラーセ、3 6

(72)発明者 グラオバオム・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、12587 ベルリン、ブルーノ・ヴィレ-ストラーセ、95
- (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、12459 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、12524 ベルリン、シェーネフェルダー・ショセー、245
- (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、10245 ベルリン、ゾイメストラーセ、14

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 特開2012-188457(JP,A)
米国特許第04447454(US,A)
特表2004-533439(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0277674(US,A1)
特開昭54-059263(JP,A)
特表2003-533509(JP,A)
米国特許第04115589(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 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 07 C	5 3 / 0 8
C 07 C	5 9 / 2 6 5
C 07 C	2 1 5 / 0 8
C 07 C	2 1 5 / 4 2
C 07 C	2 1 5 / 7 6
C 07 C	2 1 7 / 7 4
C 07 C	2 3 3 / 3 6
C 07 C	2 3 3 / 3 8

C 07C 233 / 41
C 07C 233 / 62
C 07C 233 / 79
C 07C 235 / 56
C 07C 237 / 06
C 07C 275 / 26
C 07C 311 / 07
C 07C 311 / 11
C 07C 311 / 18
C 07D 209 / 40
C 07D 333 / 20
C Aplus / REGISTRY (STN)