

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-538047

(P2005-538047A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005. 12. 15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 275/28	C 0 7 C 275/28	C S P
A 6 1 K 31/17	A 6 1 K 31/17	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/351	A 6 1 K 31/351	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C 0 6 2
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 3
		4 C 0 6 9
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 182 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-500854 (P2004-500854)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月17日 (2003. 4. 17)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年12月27日 (2004. 12. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/001686
 (87) 国際公開番号 W02003/092670
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003. 11. 13)
 (31) 優先権主張番号 0210239.0
 (32) 優先日 平成14年5月3日 (2002. 5. 3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 60/398, 132
 (32) 優先日 平成14年7月23日 (2002. 7. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

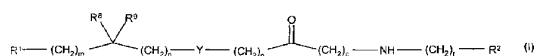
(71) 出願人 391011308
 ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
 テッド、ライアビリティ、カンパニー
 WARNER-LAMBERT COMP
 ANY LLC
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
 9 5 0, モーリス・プレインズ, テーパー
 ・ロード 2 0 1
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ボンベシンアンタゴニスト

(57) 【要約】

式 (I) [式中、置換基は、明細書に記載の意味である]
 で表される化合物、及びそれらの塩、溶媒和物、プロ
 ドラッグなどは、ボンベシンアンタゴニストであり、多
 様な治療分野、例えば、男性及び女性の性機能障害、特
 に女性の性機能障害 (female sexual d
 ysfunction: FSD) [ここで、前記 FSD
 は、特に、女性の性的覚醒障害 (female sex
 ual arousal disorder: FSAD
) 及び男性の勃起不全 (male erectile
 dysfunction: MED) である] において有
 用性がある。

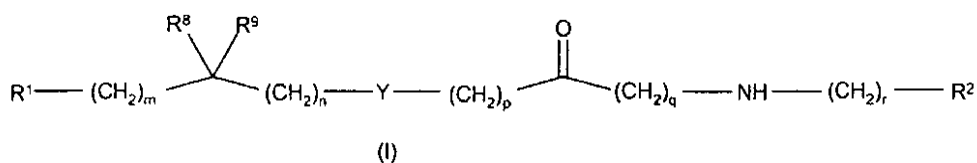


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、 R^1 は、

- (a) アリール基、
- (b) 芳香族性複素環式環基、
- (c) $\text{CO}_2 \text{R}^5$ 基、
- (d) $\text{CONR}^5 \text{R}^6$ 基、
- (e) $\text{NR}^5 \text{R}^7$ 基、
- (f) OR^5 基、
- (g) C_{1-6} アルキル基、
- (h) C_{3-6} シクロアルキル基、及び
- (i) - $\text{C}(\text{O}) - \text{N}$ - モルホリン基

20

{ ここで、(a) 基は、 $\text{NR}^5 \text{R}^5$ 基、 $\text{N}(\text{R}^5) \text{C}(\text{O}) \text{R}^5$ 基、 NO_2 基、八口、 OR^5 基、 R^5 基、及び $\text{R}^4 \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；そして (b) 基は、八口、 R^5 基、及び OR^5 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある } から選択され；

m は、0 ~ 2 であり；

n は、0 ~ 2 であり；

p は、0 ~ 2 であり；

q は、0 ~ 2 であり；

r は、0 ~ 4 であり；

30

Y は、 NR^3 基又は CHR^3 基であり； R^2 は、

- (a) C_{3-7} シクロアルキル基、
- (b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、
- (c) アリール基 { ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $\text{C}=\text{O}$ 基も含むことがある }、
- (d) O アリール基、
- (e) C_{1-6} アルキル基、
- (f) アダマンチル基、及び

40

(g) フェニル基 1 又は 2 つで任意に置換されていることのある C_{1-6} アルケニル基 { ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、(d) 基、及び (e) 基は、 R^5 基、 C_{1-6} アルケニル基、アリール基、 OR^4 基、 OR^5 基、 OH 基、 CF_3 基、八口、 $\text{SO}_2 \text{R}^5$ 基、 NO_2 基、 SR^5 基、 CN 基、 OCF_3 基、 $\text{CO}_2 \text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{O}) \text{R}^5$ 基、 O アリール基、 OR^4 アリール基、 $\text{R}^4 \text{OR}^5$ 基、 $\text{C}(\text{NH}) \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基、 $\text{OC}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ アルキル基、及び $\text{NR}^5 \text{R}^7$ 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある } から選択され；

 R^3 は、

- (a) C_{1-6} アルキル基、
- (b) C_{1-6} アルケニル基、

50

(c) C_{1-6} アルキニル基、

(d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、

(e) フェニル基、複素環式環基、又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基

{ 前記の (a) 基、(b) 基、(c) 基、(d) 基、及び (e) 基は、ハロ、CN基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、 R^5 基、 OR^7 基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、 $NHSO_2R^5$ 基、OH基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 C_{3-7} シクロアルキル基 (ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある)、 $CH_2OC(O)CH_3$ 基、及びフェニル基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで置換されていることがあり、ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基、縮合したフェニル基、又は芳香族性複素環式環基は、フェニル基、 R^4 基、CN基、OH基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $HNC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $NHSO_2R^5$ 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、 NR^5R^7 基、 SR^5 基、及びテトラゾール基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり } から選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基であり；

R^5 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；

R^6 は、H、複素環式環基、 OC_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、O、NH 基、又は S から選択される更なるヘテロ部分を含むことのある 5、6、又は 7 - 員環を任意に形成することができ；

R^7 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から選択され、前記アルキル基は、アリール基で任意に置換されていることがあり；そして

R^8 及び R^9 は、いずれも、H 又は C_{1-6} アルキル基から独立して選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成することがあり、前記シクロアルキル基は、 NR^4 基、NH 基、O、又は S から選択される原子又は基を任意に含むことがある；

但し、 R^1 が、アリール基又は芳香族性複素環式環基であり、 R^2 が、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基 { 前記の各基は、任意に置換されていることがあり } であり、 R^8 及び R^9 が、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成し、Y が、 NR^3 基であり、そして m、p、q、及び r が 0 である場合には； R^3 は、 C_{4-6} アルキル基又はフェニル基で置換された C_1 アルキル基 (前記フェニル基は、ハロ、 OC_{1-6} アルキル基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり) 以外の基であるものとする] で表される化合物；及びその薬剤学的に許容することのできる塩、そのプロドラッグ、その溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、

(a) アリール基、

(b) 芳香族性複素環式環基、

(c) CO_2R^5 基、

(d) OR^5 基

{ ここで、(a) 基は、 NR^5R^5 基、 $N(R^5)C(O)R^5$ 基、 NO_2 基、ハロ、O

R^5 基、 R^5 基、及び $R^4NR^5R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり、そして (b) 基は、ハロ、 R^5 基、及び OR^5 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある } から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 3】

R^1 が、

- (a) ピリジル基、
- (b) チエニル基、
- (c) フェニル基、
- (d) ピロリル基、
- (e) イミダゾリル基、及び
- (f) CO_2R^5 基

10

{ここで、(a) 基、(b) 基、(d) 基、及び (e) 基は、メトキシ基、メチル基、及びハロからそれぞれ独立して選択される基 1 又は 2 つで任意に置換されていることがあり、そして (c) 基は、メトキシ基、メチル基、ハロ、及びニトロ基からそれぞれ独立して選択される基 1 又は 2 つで任意に置換されていることがある } から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 が、ピリジル基、メトキシ - ピリジル基、チエニル基、フェニル基、ジフルオロフェニル基、メチル - ピロリル基、 CO_2Et 基、メチル - イミダゾリル基、ニトロフェニル基、及びメトキシ - フェニル基から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

20

【請求項 5】

R^1 が、2 - ピリジル基、5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、2, 6 - ジフルオロフェニル基、N - メチル - ピロール - 2 - イル基、 CO_2Et 基、1 - メチル - イミダゾール - 4 - イル基、2 - ニトロ - フェニル基、及び 2 - メトキシ - フェニル基から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 6】

m、n、p、q、及び r が、0 ~ 1 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

30

【請求項 7】

m が 0 であり、n が 1 であり、p が 0 であり、q が 0 であり、そして r が 0 である、請求項 6 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 8】

Y が NR^3 基である、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 9】

R^2 が、

- (a) C_{3-7} シクロアルキル基；
- (b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基；
- (c) アリール基 {ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $C=O$ 基も含むことがある }；
- (d) OPh 基；
- (e) $-CH_2OHCH_2Ph$ 基；
- (f) アダマンチル基；及び
- (g) $-CH=CHPh$ 基

40

{ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、及び (d) 基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル基、 OR^4 基、 OR^5 基、 OH 基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、 CN 基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $C(O)R^5$ 基、 O

50

アリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 $OC(O)C_{1-6}$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 10】

R^2 が、 C_{1-3} アルキル基、 CF_3 基、ハロ、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることのあるフェニル基又はナフタレン基である、請求項 9 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 11】

R^2 が、 C_{1-3} アルキル基、ハロ、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である、請求項 10 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

10

【請求項 12】

R^2 が、Me、クロロ、イソプロピル基、及び NMe_2 基から独立して選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である、請求項 11 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 13】

R^2 が、2, 6 - ジイソプロピル - フェニル基である、請求項 12 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 14】

20

R^3 が、

(a) C_{1-6} アルキル基；

(b) C_{1-6} アルケニル基；

(c) C_{1-6} アルキニル基；

(d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基〔前記芳香族性複素環式環基又は縮合した複素環式環基は、ハロ、 $OC(O)CH_3$ 基、及び $-CH_2OC(O)CH_3$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある〕；及び

(e) 複素環式環基又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基〔前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、及び $NHSO_2R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある〕

30

{ 前記 (a) 基、(b) 基、及び (c) 基は、ハロ、CN 基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、 OR^7 基、OH 基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 C_{3-7} シクロアルキル基 (ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある)、及びフェニル基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり、ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基、縮合したフェニル基、又は芳香族性複素環式環基は、フェニル基、 R^4 基、CN 基、OH 基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $NHC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $NHSO_2R^5$ 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(NH)NR^5R^5C(NH)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、 NR^5R^7 基、 SR^5 基、及びテトラゾール基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

40

【請求項 15】

R^3 が、OH 基、 OR^5 基、 NR^5R^7 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 CO_2R^5 基、及びフェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基と任意に縮合していること

50

があり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、ハロ、 NO_2 基、 NHSO_2R^5 基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 2 つで任意に置換されていることのある C_{1-3} アルキル基であるか、又は R^3 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項 14 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 16】

R^3 が、(a) OH 基及び $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 で任意に置換されていることのあるフェニル基、又は

(b) C_{3-7} シクロアルキル基

で置換されている C_1 アルキル基であるか、あるいは

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項 15 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 17】

R^3 が、4 - ヒドロキシ - ベンジル基、シクロプロピル - メチル基、イソプロピル - メチル基、又は $-\text{CH}_2\text{Ph}-(3-\text{C}(\text{O})-\text{NH}\text{Et})$ 基である、請求項 16 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 18】

R^1 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、独立して、明細書の実施例中において定義付けられているとおりの意味である、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 19】

実施例 4

3 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 1 - イソブチル - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素

実施例 7

エチル - 1 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - ウレイドメチル] - シクロヘキサンカルボキシレート

実施例 16

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - エチル - ベンズアミド

実施例 39

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 67

1 - シクロプロピルメチル - 3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 162

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 163

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - ニトロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 168

1 - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 尿素

実施例 169

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 3 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 170

10

20

30

40

50

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 1 7 7

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - メトキシフェニル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

実施例 1 8 7

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素

実施例 1 8 8

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] 尿素 10

及びその塩、そのプロドラッグ、又はその溶媒和物

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 2 0】

医薬中で使用するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物（但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）。

【請求項 2 1】

不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療において使用するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物（但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）。 20

【請求項 2 2】

不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害に対する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物（但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）の使用。 30

【請求項 2 3】

男性の勃起不全及び女性の性機能障害の治療に対する、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

女性の性機能障害が、女性の性的覚醒不全である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の式（I）で表される化合物（但し書きの条件を含まない）、その塩、その溶媒和物、及び／又はそのプロドラッグ、並びに薬剤学的に許容することのできる希釈剤、担体、又はアジュバントを含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療方法。 40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

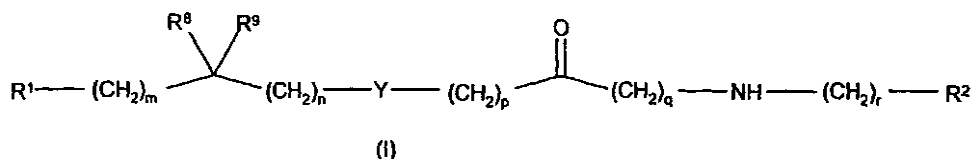
本発明は、或る種のボンベシンアンタゴニスト、その使用、その製造法、その製造において使用される中間体、及び前記阻害剤を含む組成物に関する。前記阻害剤は、種々の治療分野、例えば、男性及び女性の性機能障害、特に、女性の性機能障害（FSD）〔前記 50

FSDは、特に、女性の性的覚醒障害(FSAD)及び男性の勃起不全(MED: male erectile dysfunction)において、有用性がある。

【0002】

第1の観点によれば、本発明は、式(I)：

【化1】



10

[式中、 R^1 は、

- (a) アリール基
- (b) 芳香族性複素環式環基
- (c) CO_2R^5 基
- (d) $CONR^5R^6$ 基
- (e) NR^5R^7 基
- (f) OR^5 基
- (g) C_{1-6} アルキル基
- (h) C_{3-7} シクロアルキル基、及び
- (i) $-C(O)-N-$ モルホリン基

20

{ここで、(a)基は、 NR^5R^5 基、 $N(R^5)C(O)R^5$ 基、 NO_2 基、ハロ、 OR^5 基、 R^5 基、及び $R^4NR^5R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基1~3つで任意に置換されていることがあり；そして(b)基は、ハロ、 R^5 基、及び OR^5 基からそれぞれ独立して選択される基1~3つで任意に置換されていることがある}から選択され；

mは、0~2であり；

nは、0~2であり；

pは、0~2であり；

qは、0~2であり；

rは、0~4であり；

Yは、 NR^3 基又は CHR^3 基であり；

R^2 は、

- (a) C_{3-7} シクロアルキル基、
- (b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、
- (c) アリール基{ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $C=O$ 基も含むことがある}、
- (d) Oアリール基、
- (e) C_{1-6} アルキル基、
- (f) アダマンチル基、及び
- (g) フェニル基1又は2つで任意に置換されていることのある C_{1-6} アルケニル基

40

{ここで、(a)基、(b)基、(c)基、(d)基、及び(e)基は、 R^5 基、 C_{1-6} アルケニル基、アリール基、 OR^4 基、 OR^5 基、OH基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、CN基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $C(O)R^5$ 基、Oアリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 $OC(O)C_{1-6}$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基1~3つで任意に置換されていることがある}から選択され；

- (d) Oアリール基、
- (e) C_{1-6} アルキル基、
- (f) アダマンチル基、及び

(g) フェニル基1又は2つで任意に置換されていることのある C_{1-6} アルケニル基
{ここで、(a)基、(b)基、(c)基、(d)基、及び(e)基は、 R^5 基、 C_{1-6} アルケニル基、アリール基、 OR^4 基、 OR^5 基、OH基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、CN基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $C(O)R^5$ 基、Oアリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 $OC(O)C_{1-6}$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基1~3つで任意に置換されていることがある}から選択され；

R^3 は、

- (a) C_{1-6} アルキル基、

50

(b) C_{1-6} アルケニル基、
 (c) C_{1-6} アルキニル基、
 (d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、
 (e) フェニル基、複素環式環基、又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基

{ 前記の (a) 基、(b) 基、(c) 基、(d) 基、及び (e) 基は、ハロ、CN基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、 R^5 基、 OR^7 基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、 $NHSO_2R^5$ 基、OH基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 C_{3-7} シクロアルキル基 (ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある)、 $CH_2OC(O)CH_3$ 基、及びフェニル基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり、ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基、縮合したフェニル基、又は芳香族性複素環式環基は、フェニル基、 R^4 基、CN基、OH基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $HNC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $HNSO_2R^5$ 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、 NR^5R^7 基、 SR^5 基、及びテトラゾール基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり } から選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基であり；

R^5 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；

R^6 は、H、複素環式環基、 OC_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して任意に選択される基 1 ~ 3 つで置換されていることがあり；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、O、NH 基、又は S から選択される更なるヘテロ部分を含むことのある 5、6、又は 7 - 員環を任意に形成することができ；

R^7 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から選択され、前記アルキル基は、アリール基で任意に置換されていることがあり；そして

R^8 及び R^9 は、いずれも、H 又は C_{1-6} アルキル基から独立して選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成することがあり、前記シクロアルキル基は、 NR^4 基、NH 基、O、又は S から選択される原子又は基を任意に含むことがあり；

但し、 R^1 が、アリール基又は芳香族性複素環式環基であり、 R^2 が、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基 { 前記の各基は、任意に置換されていることがあり } であり、 R^8 及び R^9 が、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成し、Y が、 NR^3 基であり、そして m、p、q、及び r が 0 である場合には； R^3 が、 C_{4-6} アルキル基又はフェニル基で置換された C_1 アルキル基 (前記フェニル基は、ハロ、 OC_{1-6} アルキル基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり) 以外の基であるものとする] で表される化合物の群、及びその両性イオン、その薬剤学的に許容することのできる塩、そのプロドラッグ、その溶媒和物、及びその多型を提供する。

【0003】

アリールは、6 ~ 14 員の芳香族炭素環式環基を意味する。

芳香族性複素環式環基は、O、S、及び N からそれぞれ独立して選択されるヘテロ原子 1 ~ 4 つを含む 5 ~ 7 員環 [前記環は、アリール基又は複素環式環基と任意に縮合していることがあり、前記芳香族性複素環式環基は、 R^5 基、 OR^5 基、 NR^5R^5 基、及びハ

10

20

30

40

50

口からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある) として定義付けられる。

【0004】

複素環式環基は、O、S、及びNからそれぞれ独立して選択されるヘテロ原子 1 ~ 3 つを含む 3 ~ 8 員環〔前記環は、飽和であるか又は部分飽和であり、ここで、前記環は、C = O 部分を任意に含むことができ、ここで、前記環は、C₁ ~ 6 アルキル基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある) として定義付けられる。

【0005】

ハロ[halo]には、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、及びヨード基が含まれる。

アルキル基には、直鎖又は分枝鎖が含まれる。また、用語「アルキル」には、(CH₂)_m で表される基、(CH₂)_n で表される基、(CH₂)_p で表される基、(CH₂)_q で表される基、及び (CH₂)_r で表される基も含まれる。

10

【0006】

6 ~ 14 員の芳香族炭素環には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、及びフェナントリル基が含まれる。

式 (I) で表される化合物の薬剤学的に許容することのできる塩には、その酸付加塩及び塩基塩が含まれる。

【0007】

適切な酸付加塩は、無毒の塩を形成する酸から形成され、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩を挙げることができる。

20

【0008】

適切な塩基塩は、無毒の塩を形成する塩基から形成され、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、及びジエタノールアミン塩を挙げることができる。

適切な塩に関する参考文献としては、「B e r g e r , J . P h a r m . S c i . , 6 6 , 1 - 1 9 , 1 9 7 7」を参照されたい。

【0009】

式 (I) で表される化合物の薬剤学的に許容することのできる溶媒和物には、その水和物が含まれる。

30

また、式 (I) で表される化合物の本発明の範囲には、その多型も含まれる。

【0010】

式 (I) で表される或る化合物は、不斉炭素原子 1 つ以上を含有し、従って、2 つ以上の立体異性形態で存在する。式 (I) で表される化合物が、アルケニル基又はアルケニレン基を含む場合には、シス (E) 及びトランス (Z) 異性が生じることもある。本発明は、式 (I) で表される化合物の個々の立体異性体、及び存在するのであれば、その個々の互変位生体、並びにその混合物も包含する。

【0011】

ジアステレオマー又はシス/トランス異性体の分離は、定法、例えば、式 (I) で表される化合物又はその適当な塩又はその誘導体の立体異性的混合物の分別結晶化、クロマトグラフィー、又は H . P . L . C . によって、達成することができる。また、式 (I) で表される化合物の個々のエナンチオマーも、光学的に純粋な相当する中間体から、あるいは分割、例えば、適切なキラル支持体を用いる相当するラセミ化合物の H . P . L . C . によるか、又は相当するラセミ化合物と適切な光学的に活性な酸又は塩基 (適切な方) との反応によって形成されるジアステレオマー塩の分別結晶化によって、調製することができる。

40

【0012】

式 (I) で表される化合物の薬剤学的に許容することのできる塩は、式 (I) で表され

50

る化合物の溶液と所望の酸又は塩基（適切な方）とを一緒に混合することによって、容易に調製することができる。前記塩は、溶液から析出させてる過により収集するか、又は溶媒を蒸発させることによって回収することができる。

【0013】

本発明の好ましい態様においては、 R^1 が、

(a) アリール基

(b) 芳香族性複素環式環基

(c) $CO_2 R^5$ 基

(d) OR^5 基

{ここで、(a) 基は、 $NR^5 R^5$ 基、 $N(R^5)C(O)R^5$ 基、 NO_2 基、ハロ、 OR^5 基、 R^5 基、及び $R^4 NR^5 R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり、そして (b) 基は、ハロ、 R^5 基、及び OR^5 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される。

10

【0014】

R^1 は、より好ましくは、

(a) ピリジル基

(b) チエニル基

(c) フェニル基

(d) ピロリル基

(e) イミダゾリル基、及び

(f) $CO_2 R^5$ 基

{ここで、(a) 基、(b) 基、(d) 基、及び (e) 基は、メトキシ基、メチル基、及びハロからそれぞれ独立して選択される基 1 又は 2 つで任意に置換されていることがあり、そして (c) 基は、メトキシ基、メチル基、ハロ、及びニトロ基からそれぞれ独立して選択される基 1 又は 2 つで任意に置換されていることがある} から選択される。

20

【0015】

R^1 は、更に好ましくは、ピリジル基、メトキシ - ピリジル基、チエニル基、フェニル基、ジフルオロフェニル基、メチル - ピロリル基、 $CO_2 Et$ 基、メチル - イミダゾリル基、ニトロフェニル基、及びメトキシ - フェニル基から選択される。

30

【0016】

R^1 は、最も好ましくは、2 - ピリジル基、5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、2, 6 - ジフルオロフェニル基、N - メチル - ピロール - 2 - イル基、 $CO_2 Et$ 基、1 - メチル - イミダゾール - 4 - イル基、2 - ニトロ - フェニル基、2 - メトキシ - フェニル基、及び 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル基から選択される。

【0017】

m は、好ましくは 0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

n は、好ましくは 0 ~ 1 であり、より好ましくは 1 である。

p は、好ましくは 0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

q は、好ましくは 0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

r は、好ましくは 0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

Y は、好ましくは NR^3 基である。

40

【0018】

R^2 は、好ましくは、

(a) C_{3-7} シクロアルキル基；

(b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基；

(c) アリール基（ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記縮合したシクロアルキル部分は、 $C=O$ 基も含むことがある）；

50

- (d) OPh 基 ;
 (e) $-CH_2OHCH_2Ph$ 基 ;
 (f) アダマンチル基 ; 及び
 (g) $-CH=CHPh$ 基

{ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、及び (d) 基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル基、 OR^4 基、 OR^5 基、OH 基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、CN 基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $C(O)R^5$ 基、O アリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 $OC(O)C_{1-6}$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される。

10

【0019】

R^2 は、より好ましくは、 C_{1-3} アルキル基、 CF_3 基、ハロ、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることのある、フェニル基又はナフタレン基である。

R^2 は、更に好ましくは、 C_{1-3} アルキル基、ハロ、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である。

R^2 は、更により好ましくは、Me 基、クロロ、イソプロピル基、及び NMe_2 基から独立して選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である。特に好ましい態様においては、両方のフェニル置換基が同じである。

R^2 は、最も好ましくは、2, 6 - ジイソプロピル - フェニル基である。

20

【0020】

R^3 は、好ましくは、

- (a) C_{1-6} アルキル基 ;
 (b) C_{1-6} アルケニル基 ;
 (c) C_{1-6} アルキニル基 ;

(d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基〔前記芳香族性複素環式環基又は縮合した複素環式環基は、ハロ、 $OC(O)CH_3$ 基、及び $-CH_2OC(O)CH_3$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある〕 ; 及び

(e) 複素環式環基又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合することのあるフェニル基〔前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、及び $NHSO_2R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある〕

30

{前記 (a) 基、(b) 基、及び (c) 基は、ハロ、CN 基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、 OR^7 基、OH 基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 C_{3-7} シクロアルキル基〔ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある〕、及びフェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基、縮合したフェニル基、又は芳香族性複素環式環基は、フェニル基、 R^4 基、CN 基、OH 基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $NHC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $NHSO_2R^5$ 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、 NR^5R^7 基、 SR^5 基、及びテトラゾール基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 で任意に置換されていることがある} からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される。

40

【0021】

より好ましくは、 R^3 は、OH 基、 OR^5 基、 NR^5R^7 基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 CO_2R^5 基、及びフェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基と任意に

50

縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、ハロ、 NO_2 基、 $\text{NH SO}_2 \text{R}^5$ 基、 $\text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{NH}) \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基、 OR^5 基、及び $\text{NR}^5 \text{R}^7$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある) からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 2 つで任意に置換されていることのある C_{1-3} アルキル基であるか、又は R^3 は、 C_{1-6} アルキル基である。

【0022】

更に好ましくは、 R^3 は、置換基としての

(a) OH 基及び $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 で任意に置換されていることのあるフェニル基、又は

10

(b) C_{3-7} シクロアルキル基

で置換されている C_1 アルキル基であるか、あるいは R^3 は、 C_{1-6} アルキル基である。

R^3 は、最も好ましくは、4 - ヒドロキシ - ベンジル基、シクロプロピル - メチル基、イソプロピル - メチル基、又は - $\text{CH}_2 \text{Ph}$ - (3 - $\text{C}(\text{O})$ - NH Et) 基である。

【0023】

R^4 は、好ましくは、メチル基又は - CH_2 - 基である。

R^5 は、好ましくは、 H 、又は任意に OH 基で置換若しくは F により三置換されていることがある C_{1-6} アルキル基である。 R^5 は、より好ましくは、 H 、又は任意に OH 基で置換若しくは F により三置換されていることがある C_{1-3} アルキル基である。

20

R^6 は、好ましくは、 H 又は C_{1-6} アルキル基である。

R^7 は、好ましくは、 H 又は C_{1-6} アルキル基である。

R^7 は、より好ましくは、 H 又は C_{1-3} アルキル基である。

【0024】

R^8 及び R^9 は、好ましくは、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基(ここで、前記シクロアルキル基は、 NH 基、 NR^4 基、 O 、又は S から選択されるヘテロ原子を任意に含むことがある)を形成する。

R^8 及び R^9 は、より好ましくは、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成する。

R^8 及び R^9 は、最も好ましくは、一緒になって、シクロヘキサン基を形成する。

30

【0025】

好ましいアリール基は、フェニル基である。

複素環式芳香族環には、イミダゾール、ピロール、チオフェン、及びピリジンが含まれる。

【0026】

好ましい化合物の群は、各置換基 R^1 、 m 、 R^8 、 R^9 、 n 、 Y 、 p 、 q 、 r 、及び R^2 が、後出の実施例に記載されているとおりの意味である化合物である。

本発明の別の態様では、 R^1 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 Y 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 に対する選好は、それぞれ独立して、本明細書の実施例において規定されているとおりの意味である。

40

別の好ましい化合物の群は、後出の実施例の化合物、並びにその塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグである。

【0027】

特に好ましい化合物としては、

実施例 4

3 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 1 - イソブチル - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素

実施例 7

エチル - 1 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - ウレイドメチル] - シクロヘキサンカルボキシレート

50

実施例 1 6

3 - [3 - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - エチル - ベンズアミド、

実施例 3 9

3 - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 6 7

1 - シクロプロピルメチル - 3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 1 6 2

3 - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 6 3

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - ニトロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 6 8

1 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 尿素

実施例 1 6 9

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 7 0

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 1 7 7

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - メトキシフェニル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

実施例 1 8 7

3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素

実施例 1 8 8

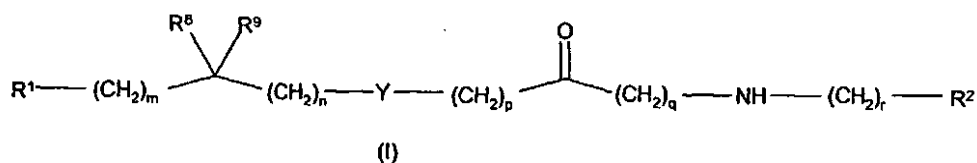
3 - (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

を挙げることができる。

【 0 0 2 8 】

好ましい態様では、本発明は、式 (I) :

【 化 2 】



[式中、 R^1 は、

- (a) アリール基、
- (b) 芳香族性複素環式環基、
- (c) $CO_2 R^5$ 基、
- (d) $CONR^5 R^6$ 基、
- (e) $NR^5 R^7$ 基、
- (f) OR^5 基、
- (g) C_{1-6} アルキル基、及び

10

20

30

40

50

(h) C_{3-7} シクロアルキル基、
 {ここで、(a) 基は、 $NR^5 R^5$ 基、 $N(R^5)C(O)R^5$ 基、 NO_2 基、ハロ、 OR^5 基、 R^5 基、及び $R^4 NR^5 R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；そして (b) 基は、ハロ、 R^5 基、及び OR^5 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択され；

m は、0 ~ 2 であり；

n は、0 ~ 2 であり；

p は、0 ~ 2 であり；

q は、0 ~ 2 であり；

r は、0 ~ 4 であり；

Y は、 NR^3 基又は CHR^3 基であり；

R^2 は、

(a) C_{3-7} シクロアルキル基、

(b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、

(c) アリール基 {ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $C=O$ 基も含むことがある}、

(d) オアリール基、

(e) OH 基又は Ph 基で任意に置換されていることのある C_{1-6} アルキル基、

(f) アダマンチル基、及び

(g) フェニル基で任意に置換されていることのある C_{1-6} アルケニル基

{ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、及び (d) 基は、 R^5 基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル基、 OR^4 基、OH 基、 CF_3 基、ハロ、 $SO_2 R^5$ 基、 NO_2 基、 SR^5 基、CN 基、 OCF_3 基、 $CO_2 R^5$ 基、 $C(O)R^5$ 基、オアリール基、 OR^4 アリール基、 $R^4 OR^5$ 基、 $C(N)NR^5 R^5$ 基、 $OCOC_{1-6}$ アルキル基、及び $NR^5 R^7$ 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択され；

R^3 は、

(a) C_{1-6} アルキル基、

(b) C_{1-6} アルケニル基、

(c) C_{1-6} アルキニル基、

(d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、

(e) フェニル基、複素環式環基、及び芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基；

{前記の (a) 基、(b) 基、(c) 基、(d) 基、及び (e) 基は、ハロ、CN 基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、OH 基、 CF_3 基、 OR^5 基、 $OR^5 O R^5$ 基、 $NR^5 R^7$ 基、 $CO_2 H$ 基、 $CO_2 R^5$ 基、 C_{3-7} シクロアルキル基 {ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある}、及びフェニル基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり、ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、フェニル基、 R^4 基、CN 基、OH 基、 $OR^4 Ph$ 基、 $OR^4 CO_2 R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4 OC(O)R^5$ 基、 $R^4 SR^5$ 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 $OR^4 OR^5$ 基、 $CO_2 R^5$ 基、 OR^4 基、 $CO_2 R^5$ 基、 $NC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $NSO_2 R^5$ 基、 $SO_2 NR^5 R^5$ 基、 $C(O)NR^5 R^5$ 基、 $C(N)NR^5 R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、及び $NR^5 R^7$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基であり；

10

20

30

40

50

R^5 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；

R^6 は、H、複素環式環基、 OC_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがあり；

R^7 は、H 及び C_{1-6} アルキル基から選択され、前記アルキル基は、アリール基で任意に置換されていることがあり；

R^8 及び R^9 は、いずれも、H 又は C_{1-6} アルキル基から独立して選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキル基を形成することがあり、前記シクロアルキル基は、 NR^4 基、NH 基、O、又は S から選択される原子又は基を任意に含むことがある] で表される化合物の群を提供する。

10

【0029】

本発明の別の好ましい態様においては、 R^1 が、アリール基、芳香族性複素環式環基、 CO_2R^5 基、 $CONR^5R^6$ 基、 NR^5R^7 基、及び OR^5 基から選択される。

より好ましくは、 R^1 が、フェニル基、芳香族性複素環式環基、 CO_2R^5 基 (R^5 は、Et である)；及び $CONR^5R^6$ 基 (R^5 及び R^6 は、一緒になって、モルホリン環を形成する) から選択される。

更に好ましくは、 R^1 が、芳香族性複素環式環基及び $CONR^5R^6$ 基 (R^5 及び R^6 は、一緒になって、モルホリン環を形成する) から選択される。

更により好ましくは、 R^1 が、ピリジル基である。

20

最も好ましくは、 R^1 が、2 - ピリジル基である。

【0030】

好ましくは、m が、0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

好ましくは、n が、0 ~ 1 であり、より好ましくは 1 である。

好ましくは、p が、0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

好ましくは、q が、0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

好ましくは、r が、0 ~ 1 であり、より好ましくは 0 である。

好ましくは、Y が、 NR^3 である。

【0031】

好ましくは、 R^2 が、

30

(a) C_{3-7} シクロアルキル基；

(b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基；

(c) アリール基 [ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、C = O 基も含むことがある] ；

(d) OPh 基；

(e) $-CH_2OHCH_2Ph$ 基；

(f) アダマンチル基；及び

(g) $-CH=CHPh_2$ 基

{ ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、及び (d) 基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、フェニル基、 OR^4 基、OH 基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、CN 基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $C(O)R^5$ 基、O アリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $C(N)NR^5R^5$ 基、 $OCOC_{1-6}$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある } から選択される。

40

【0032】

より好ましくは、 R^2 が、 C_{1-3} アルキル基、 CF_3 基、ハロ、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることのある、フェニル基又はナフタレン基である。

更に好ましくは、 R^2 が、 C_{1-3} アルキル基、ハロ、及び NR^5R^7 基から選択され

50

る置換基 2 つで置換されたフェニル基である。

最も好ましくは、 R^2 が、Me 基、クロロ、イソプロピル基、及び NMe_2 基から選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である。特に好ましい態様においては、両方のフェニル置換基が同じである。

【0033】

好ましくは、 R^3 が、

- (a) C_{1-6} アルキル基；
 - (b) C_{1-6} アルケニル基；
 - (c) C_{1-6} アルキニル基；
 - (d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基〔前記芳香族性複素環式環基又は縮合した複素環式環基は、ハロ、 $OC(O)CH_3$ 基、及び $-CH_2OC(O)CH_3$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1～3 つで任意に置換されていることがある〕；及び
 - (e) 複素環式環基又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基〔前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、及び $NHSO_2R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1～3 つで任意に置換されていることがある〕
- { 前記 (a) 基、(b) 基、及び (c) 基は、ハロ、CN 基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、OH 基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 C_{3-7} シクロアルキル基〔ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある〕、及びフェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、 R^4 基、CN 基、OH 基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキニル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $NC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 NSO_2R^5 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(N)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがある〕からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがある } から選択される

【0034】

より好ましくは、 R^3 が、OH 基、 OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2R^5 基、及びフェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、ハロ、 NO_2 基、 NSO_2R^5 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(N)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 で任意に置換されていることがある〕からそれぞれ独立して選択される基 1～2 つで任意に置換されていることのある C_{1-3} アルキル基から選択される。

更に好ましくは、 R^3 が、フェニル基〔ここで、前記フェニル基は、複素環式環基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、ハロ、 OR^5 基、及び NO_2 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 で任意に置換されていることがある〕で置換されている C_{1-3} アルキル基である。

最も好ましくは、 R^3 が、フェニル基〔クロロ、OH 基、及び NO_2 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 で任意に置換されていることがある〕で置換されている C_1 アルキル基である。

【0035】

好ましくは、 R^4 が、 C_1 アルキル基である。

好ましくは、 R^5 が、H、又は任意に OH 基で置換若しくは F で三置換されていることがある C_{1-6} アルキル基である。

より好ましくは、 R^5 が、H、又は任意にOH基で置換若しくはFで三置換されていることがある C_{1-3} アルキル基である。

好ましくは、 R^7 が、H又は C_{1-6} アルキル基である。

より好ましくは、 R^7 が、H又は C_{1-3} アルキル基である。

【0036】

好ましくは、 R^8 及び R^9 が、一緒になって、3～7員のシクロアルキル基〔ここで、前記シクロアルキル基は、NH基、 NR^4 基、O、又はSから選択されるヘテロ原子を任意に含むことがある〕を形成する。

より好ましくは、 R^8 及び R^9 が、一緒になって、3～7員のシクロアルキル基を形成する。

10

最も好ましくは、 R^8 及び R^9 が、一緒になって、6員のシクロアルキル基を形成する。

【0037】

好ましくは、アリール基が、フェニル基である。

好ましくは、芳香族性複素環式環基が、O、S、及びNからそれぞれ独立して選択されるヘテロ原子1～4つを含む5員環である。

より好ましくは、芳香族性複素環式環基が、O、S、及びNからそれぞれ独立して選択されるヘテロ原子2つを含む5員環である。

最も好ましくは、芳香族性複素環式環基が、ピリジル基である。

【0038】

20

特に好ましい別の化合物としては、

実施例39：

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素、

実施例27：

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イルメチル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素、

実施例20：

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) ウレイドメチル] ベンズアミド、

30

実施例21：

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - メチル - ベンズアミド、

実施例16：

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - エチル - ベンズアミド、

実施例17：

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - プロピル - ベンズアミド、

40

実施例23：

N - {4 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - フェニル} - メタンスルホンアミド、

実施例74：

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ベンジル] - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素、

実施例28：

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルメチル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素、

50

実施例 37 :

3 - (2 , 6 - ビス - ジメチルアミノ - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル)
- 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素、

実施例 38 :

3 - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 -
[1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

を挙げることができる。

【 0 0 3 9 】

本発明の別の側面は、医薬中で使用するための本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) である。 10

【 0 0 4 0 】

本発明の別の側面は、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害 (S A D)、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療において使用するための、本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) である。

【 0 0 4 1 】

本発明の別の側面は、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害 (S A D)、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害治療用の医薬を製造するための、本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) である。 20

【 0 0 4 2 】

本発明の別の側面は、男性の勃起不全及び女性の性機能障害治療用の医薬を製造するための、本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) である。

本発明の別の側面は、女性の性的覚醒不全治療用の医薬を製造するための、本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) である。 30

【 0 0 4 3 】

本発明の別の側面は、本明細書に記載の式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まず、その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む) 及び薬剤学的に許容することのできる希釈剤、担体、又はアジュバントを含む医薬組成物である。

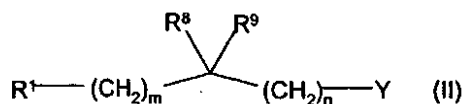
【 0 0 4 4 】

本発明の別の側面は、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害 (S A D)、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療方法である。 40

【 0 0 4 5 】

本発明の更なる態様は、式 (I) で表される化合物の合成に有用な化合物を提供する。前記化合物としては、式 (II) :

【化 3】



[式中、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び Y は、本明細書に記載のとりの意味である]
で表される化合物を挙げることができる。

【 0 0 4 6 】

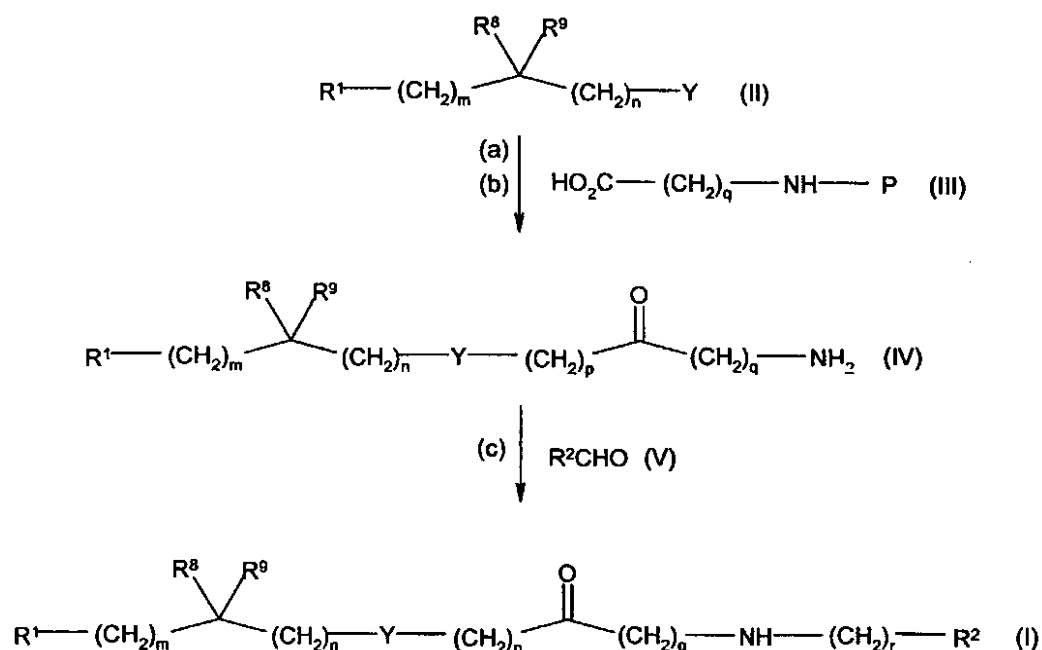
全ての反応及び本明細書に記載の方法において使用される新規出発材料の調製は、定法
であり、そしてそれらの実施又は調製に対する適切な試薬及び反応条件、並びに所望の生
成物を単離する方法は、先行文献並びに本明細書の実施例及び調製例を参照することによ
り、当業者によく分かるであろう。

【 0 0 4 7 】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r が、前記のとりの意味で
あり； Y が、 NR^3 基であり、 p が 0 であり、そして q が 1 である] で表される化合物を
、以下の反応工程式 1 に記載の方法によって調製することができる：

《 反応工程式 1 》

【 化 4 】



【 0 0 4 8 】

式 (II) で表される化合物と式 (III) で表される化合物とを、処理工程 (a) [アミ
ド結合形成 - この反応は、当業者に周知の多様な種々の方法で実施することができる] の
条件下で反応させることにより、式 (IV) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 薬剤、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI)、フルオ
ロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
(TFFH)、又は試薬の組合せ、例えばアザベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ *tr*
i s (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyAOP) 及び 1 - ヒ
ドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAt) で処理することにより、前記カルボ
ン酸を活性化することができる。あるいは、酸又はアミンの混合物に、ペプチドカップリ
ング剤、例えば、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N'
- ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、又は O - ベンゾトリアゾール -
1 - イル - N, N, N', N' - ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、

又はN, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) を加えることによって、前記反応を実施することができる。前記反応は、適当な溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 、ピリジン、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、又は1 - メチル - 2 - ピロリジノン中で、0 から前記溶媒の沸点の間で実施する。

好ましくは - CH_2Cl_2 中、DIC (1.25 当量)、HOBt (0.125 当量)、式 (III) で表される化合物 (1.1 当量)、及び式 (II) で表される化合物 (1 当量)、室温で18時間。

【0049】

次いで、処理工程 (a) の生成物を、処理工程 (b) [窒素保護基 P の脱保護 - 室温で適切な溶媒を用い、酸が触媒作用する、保護基の除去] の条件下で処理する。適切な基 P としては、BOC、CBz、又はベンジル基を挙げることができる。別の適切な基が、更に「T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc, 1991」に記載されている。

【0050】

P が BOC である場合：

典型的には - 保護されたアミン及び過剰 HCl、溶媒 (例えば1, 4 - ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン) 中、室温で1~24時間。

あるいは、保護されたアミン及び過剰量のトリフルオロ酢酸 (TFA)、溶媒 (例えば、ジクロロメタン) の存在下又は不在下、室温で1~24時間。

好ましくは - 前記アミンを、1, 4 - ジオキサン中で、過剰な無水 HCl の存在下で、室温で18時間撹拌した。

【0051】

P が CBz である場合：

典型的には - 適切な溶媒 (例えば、エタノール又はメタノール) 中又は酸性条件 (例えば、HBr / 酢酸) 下で、室温で12時間以下、転移水素化 (Pd / C, 蟻酸アンモニウム) によるか、あるいは適切な触媒 (例えば、Pd / C) の存在下における接触水素化による。

好ましくは - Pd / C、ギ酸アンモニウムの存在下、メタノール中、還流温度で30時間。

【0052】

処理工程 (c) [還元的アミノ化 - アミン及びアルデヒドの脱水に続き、形成されるイミンの、室温で適切な溶媒中における金属水素化物の適切な還元剤による還元] の条件下で、式 (V) で表される化合物及び式 (IV) で表される化合物を反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - CH_2Cl_2 、テトラヒドロフラン (THF)、又は $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 中で、乾燥剤 (例えば、分子ふるい) の任意の存在下で又は水を除去しながら (例えば、ディーン及びスタークの装置を用いて) 適切な溶媒 (例えば、トルエン) 中で、等モル量のアミン及びアルデヒドを、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (STAB) 又は NaBH_3CN と一緒に、室温で1~24時間撹拌する。

あるいは、等モル量のアミン及びアルデヒドを1~18時間混合し、続いて適当な溶媒 [例えば、テトラヒドロフラン (THF)、 Et_2O 、MeOH、EtOH] 中の過剰量の還元剤 [例えば、 NaBH_4 、STAB、水素化アルミニウムリチウム (LAH)] と混合する。

好ましくは - 3.5 倍過剰量の $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (STAB)、ジクロロメタン中1:1当量のアミン:アルデヒド、室温で0.5~12時間。あるいは、トルエン中1:1当量のアミン:アルデヒド、還流温度でディーン - スタークの装置を使用して水を除去した後エタノール中の NaBH_4 を用い室温において行われる。

【0053】

10

20

30

40

50

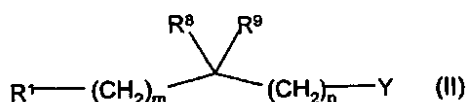
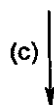
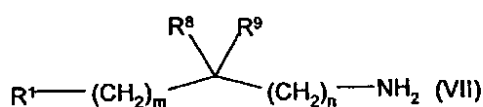
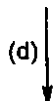
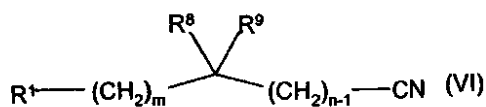
R^1 が更に反応中心（例えば、窒素原子）を有する式（I）で表される化合物の合成では、例えば実施例 179 の調製において使用されているような、適切な保護策を用いることができる。

【0054】

以下の反応工程 2 に記載の工程によって、式（II）[式中、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び Y は、前記と同じ意味である]で表される化合物を調製することができる。

《反応工程 2》

【化 5】



10

20

【0055】

処理工程（d）[ニトリル還元 - 類似アミンへのニトリル基の還元]の条件下で、式（VI）で表される化合物を反応させることによって、式（VII）で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 圧力 1 ~ 20 p s i の水素雰囲気下で、適切な触媒を用いて、適切な溶媒、例えば、MeOH、EtOH（飽和アンモニアを任意に含む）中で、室温 ~ 100 で、前記ニトリルを還元する。

30

あるいは、前記ニトリルを、適切な溶媒、例えば、Et₂O、THF、1,2ジメトキシエタン（DME）中、0 ~ 100 で、ルイス酸、例えば AlCl₃ により、金属水素化物還元剤、例えば、LAH 又は NaBH₄ により処理するか、又はボランでの処理により処理する。

好ましくは - 飽和アンモニア性エタノール中、水素化条件 [- 30 , 50 p s i、及び 48 時間]でラネー（Raney : 商標）Ni 触媒を用いるか、あるいは Et₂O 中の LAH（1 当量）で室温で 1 時間以下、ルイス酸、好ましくは AlCl₃（1 当量）の任意の存在下で処理することによって、前記ニトリルを還元させる。あるいは、トルエン中のボラン - 硫化メチル複合体で、反応の還流温度で約 2 時間処理することによる。

40

【0056】

前記処理工程（c）の条件下で、式（VII）で表される化合物と R^3 の適当なアルデヒド誘導体とを反応させることによって、式（II）で表される化合物を調製することができる。

好ましくは - STAB 2 当量の存在下で、CH₂Cl₂ 又は (CH₂Cl)₂ 中で、等モル量のアミン及びアルデヒドを、室温で 18 時間撹拌させた。

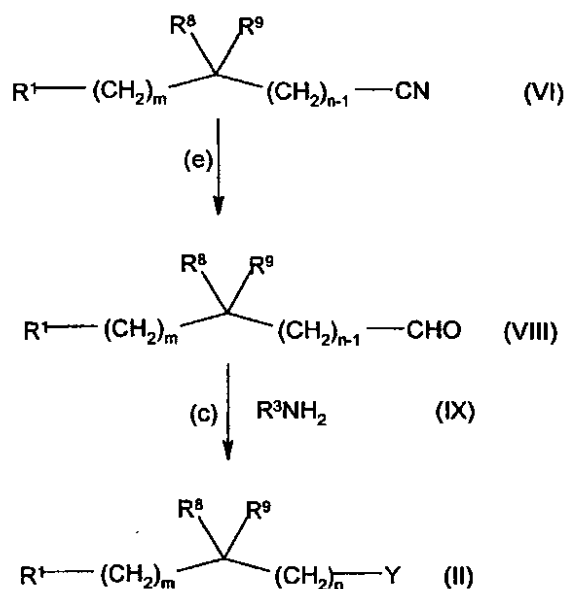
【0057】

以下の反応工程 3 に記載の方法によって、式（II）[式中、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び Y は、前記と同じ意味である]で表される化合物を調製することができる。

50

《 反応工程式 3 》

【 化 6 】



10

【 0 0 5 8 】

処理工程 (e) [ニトリルの還元 - ニトリルのアルデヒドへの還元] の条件下で、式 (VI) で表される化合物を反応させることによって、式 (VIII) で表される化合物を調製することができる。

20

典型的には - 前記ニトリルを、溶媒、例えば、 Et_2O 、 THF 、トルエン中で、 -78°C ~ 室温で 0 ~ 6 時間、金属水素化物 (1 ~ 5 当量)、例えば、リチウムニトリルエトキシアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (DIBAL-H) で処理し、次いで酸性仕上げをする。

あるいは、触媒、例えば、ラネー (商標) Ni と一緒に、前記ニトリルを、室温 ~ 溶媒の還流温度で 0 ~ 2 時間加熱する。

好ましくは - 前記ニトリルを、質量当量のラネー (商標) Ni と一緒に、ギ酸水溶液中で、20 分間 100 に加熱する。

30

【 0 0 5 9 】

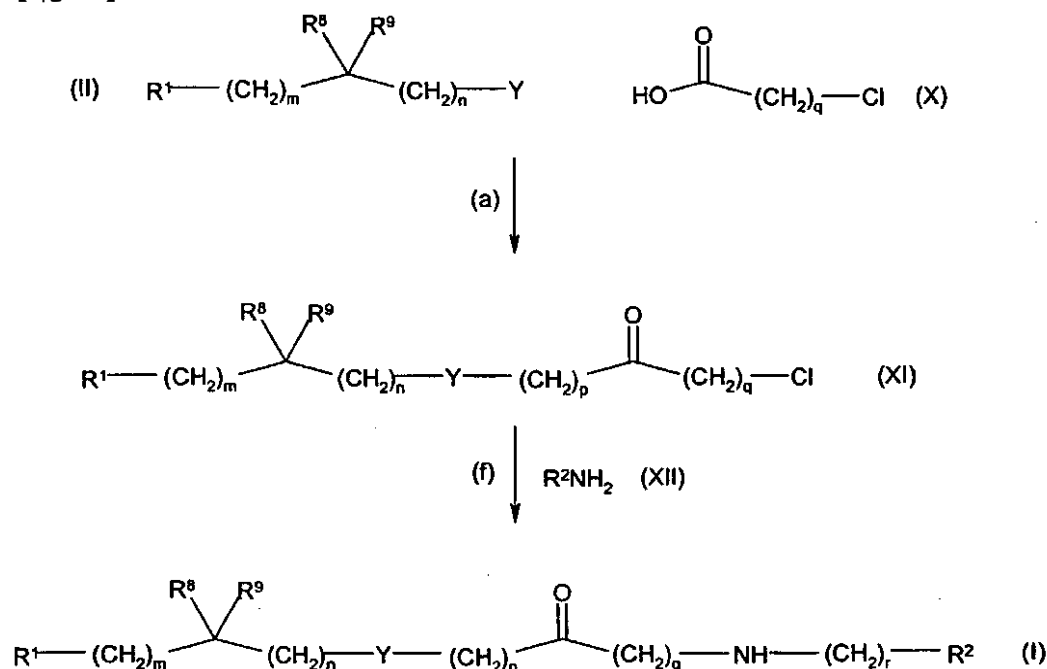
前記の処理工程 (c) の条件下における式 (VIII) で表される化合物と式 (IX) で表される化合物との反応によって、式 (II) で表される化合物を調製することができる。

【 0 0 6 0 】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r は、前記と同じ意味であり； Y は、 NR^3 基であり、 p は 0 であり、そして q は 1 である] で表される化合物を、以下の反応工程式 4 に記載の方法によって調製することができる：

《 反応工程式 4 》

【化 7】



10

【0061】

20

処理工程 (a) [アミド結合形成 - 前記のとおり] の条件下で、式 (II) で表される化合物と式 (X) で表される化合物とを反応させることによって、式 (XI) で表される化合物を調製することができる。

処理工程 (f) [求核置換 - アミン、適当な塩基、及び溶媒を使用] の条件下で、式 (XII) で表される化合物と式 (XI) で表される化合物とを反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 溶媒、例えば、DMF、DMA 中で、塩基、例えば、N - メチルモルホリン (NMM)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、トリエチルアミン (TEA) の存在下で、クロロ - アセトアミドをアミン (XII) と一緒に加熱する。

好ましくは - 等モル量のアミン (XII) とクロロ - アセトアミドとを、DIEA 3 当量と一緒に DMA 中で、18 時間 80 に加熱した。

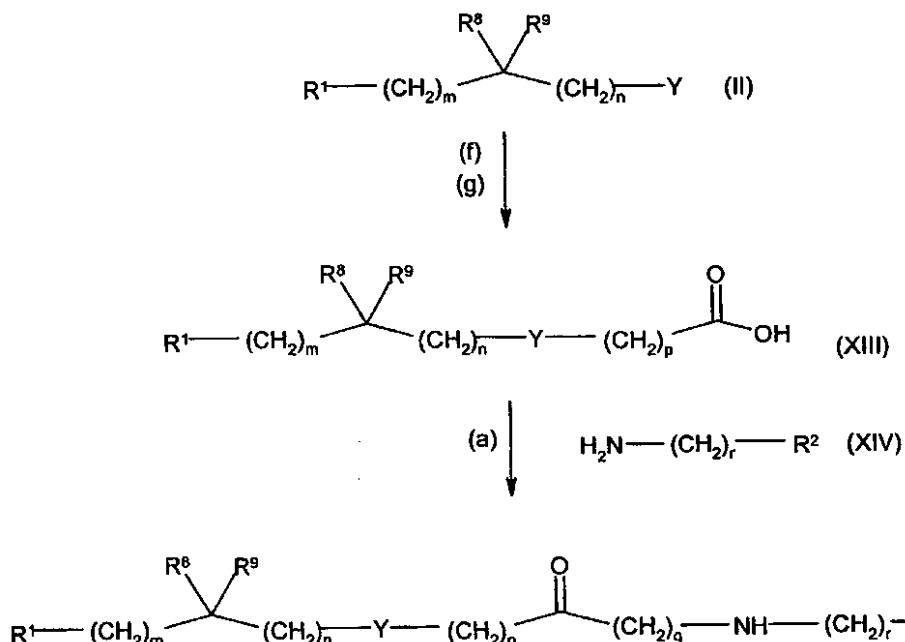
30

【0062】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r は、前記と同じ意味であり； Y は、 NR^3 基であり、 p は 1 であり、そして q は 0 である] で表される化合物を、以下の反応工程 5 に記載の方法によって調製することができる：

《反応工程 5》

【化 8】



10

【0063】

処理工程 (g) [求核置換 - アミン、及び適当な塩基、及び溶媒を使用] の条件下で、式 (II) で表される化合物を反応させることによって、式 (XIII) で表される化合物を調製することができる。

20

典型的には - 塩基、例えば、NMM、DIPEA、TEA の存在下で、溶媒、例えば、DMF、DMA 中で、前記アミンと一緒に、クロロ酢酸エステルを加熱する。

好ましくは - DMA 中で、DIPEA (わずかに過剰) 及びクロロ酢酸メチル (わずかに過剰) と一緒に、アミン (II) を 18 時間 75 に加熱した。

【0064】

次いで、処理工程 (g) の生成物を、処理工程 (h) [エステル加水分解 - 前記エステルを酸又は塩基で処理し、任意に適当な溶媒中で加熱して、加水分解を実施することができる] の条件下で処理する。

30

典型的には - 水性溶媒、例えば、MeOH、EtOH、THF、又はジオキサン中で、溶媒の還流温度で、前記エステルを、金属 (Li、Na、K) の水酸化物で処理する。

好ましくは - 水性 NaOH 又は LiOH (約 2 ~ 3 当量) の存在下で、前記エステルのアルコール (例えば、EtOH、MeOH) 性溶液を、室温で 12 時間撹拌した。

【0065】

本明細書に記載の処理工程 (a) の条件下で式 (XIII) で表される化合物と式 (XIV) で表される化合物とを反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる [好ましくは - 酸 (等モル量)、HBTU、アミンと、DMF 中の DIPEA (1 ~ 3 当量), 50 , 18 時間]。

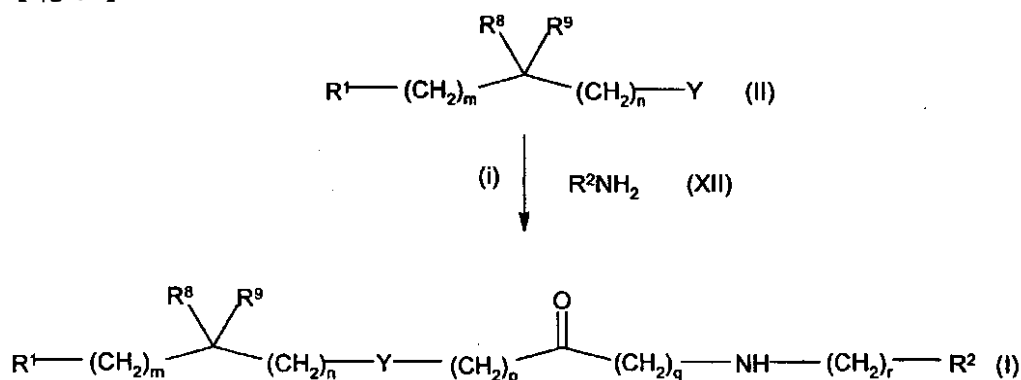
【0066】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r は、前記と同じ意味であり、 Y は、 NR^3 基であり、 p は 0 であり、そして q は 0 である] で表される化合物を、以下の反応工程 6 に記載の方法によって調製することができる：

40

《 反応工程 6 》

【化 9】



10

【0067】

処理工程 (i) [尿素形成 1 - 式 (II) で表される化合物の活性化及びアミン (XII) による置換反応] の条件下で、式 (II) で表される化合物を反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - アミン (II) と反応性カルボニル基 (例えば、ホスゲン、トリホスゲン、又は p - ニトロフェニルクロロホルメート) とを反応させ、反応性中間体、例えば、塩化カルバモイル又は p - ニトロフェニルカルバメート [これは、 R^1 が 2 - ピリジル基であるならば、適当な溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 、 EtOAc 、 DMF 中で、塩基、例えば、 NMM 、 DIPEA 、 TEA と、- 10 ~ 室温で、分子内反応を実施して、ピリジニウム塩を得ることができる] を生成する。次いで、前記中間体を、アミン (XII) で処理して、前記生成物を得ることができる。

20

好ましくは - DIPEA 3 当量の存在下で、0 の CH_2Cl_2 中で、アミン (II) を、トリホスゲンの当量の 0.4 で処理する。次いで、当量のアミン (XII) を加え、そしてその反応を室温で 6 時間撹拌する。

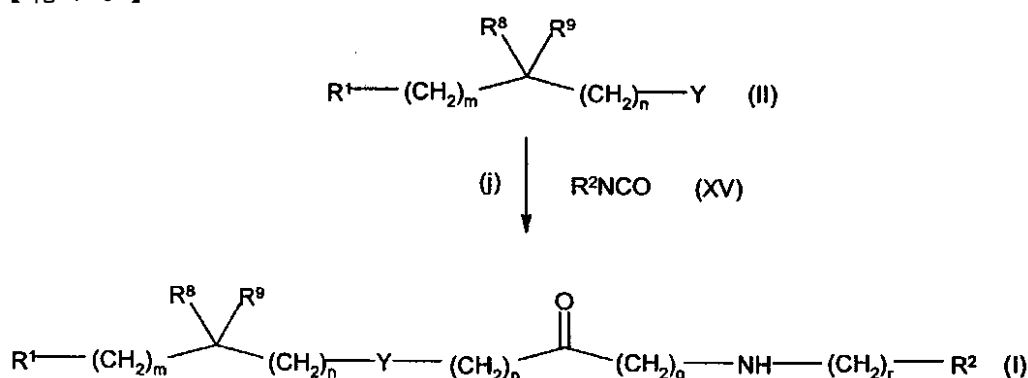
【0068】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r は、前記と同じ意味であり； Y は、 NR^3 基であり、 p は 0 であり、そして q は 0 である] で表される化合物を、以下の反応工程式 7 に記載の方法によって調製することができる：

《反応工程式 7》

30

【化 10】



40

【0069】

処理工程 (j) [尿素形成 2 - 塩基の存在下、適切な溶媒中における、アミン (II) によりイソシアネート (XV) の処理] の条件下で、式 (II) で表される化合物を反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 任意に共塩基 (co - base)、例えば、 DIPEA 、 TEA 、ピリジン、 NMM の存在下で、適切な溶媒、例えば、 EtOAc 、 DMF 、 THF 、 CH_2Cl_2 中で、室温で 24 時間以下、前記イソシアネート (XV) をアミン (II) で処理する。

好ましくは - 室温で 1 ~ 6 時間、 CH_2Cl_2 、 DMF 、又は THF 中の当量のアミン (II) で、前記イソシアネート (XV) を処理する。

50

【 0 0 7 0 】

「イソシアネート形成 - 適切なカルボニル活性化基 (a c t i v a t i n g g r o u p) によるアミン (X I I) の活性化」によって、 $R^2 NH_2$ (X I I) から $R^2 NCO$ (X V) を形成することができる。

典型的には - 溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 、 $EtOAc$ 、 DMF 中で、塩基、例えば、 NMM 、 $DIPEA$ 、 TEA 、ピリジンの存在下で、アミン (X I I) を、イソシアネートを形成することができる反応性カルボニル基、例えば、ホスゲン、トリホスゲン、又は p -ニトロフェニルクロロホルメートと、0 ~ 溶媒の還流温度で 24 時間以下反応させる。

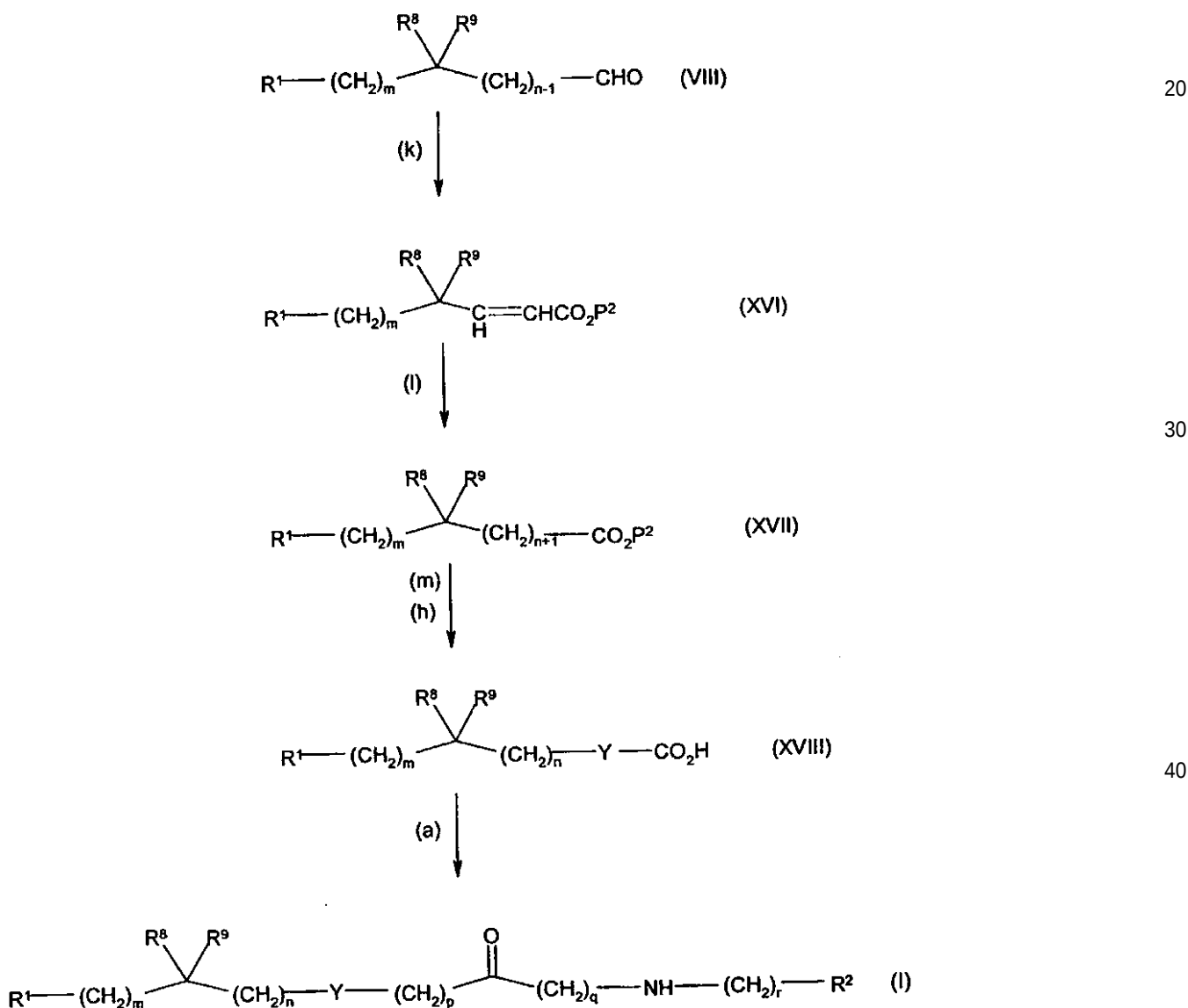
好ましくは - CH_2Cl_2 中で、 $DIPEA$ 3 当量の存在下で、アミン (X I I) を、トリホスゲンの当量の 0.4 で、0 で 10 分間処理する。 10

【 0 0 7 1 】

式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 m 、 n 、及び r は、前記と同じ意味であり； Y は CHR^3 基であり、 p は 0 であり、そして q は 0 である] で表される化合物を、以下の反応工程式 8 に記載の方法によって調製することができる：

《 反応工程式 8 》

【 化 1 1 】



【 0 0 7 2 】

処理工程 (k) 「オレフィン化反応」の条件下で、式 (VII) で表される化合物を反応させることによって、式 (XVI) で表される化合物を調製することができる。 50

P^2 は、「T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc, 1991」に開示されているエステル保護基である。好ましくは、 P^2 は、 C_{1-6} アルキル基である。

典型的には - ウィッティヒタイプの化学反応（参照：「Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc, 1985」）を用いて、前記アルデヒドを、前記不飽和エステルへと同族体化する。例えば、適切な溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、THF、 Et_2O 、又は DME 中の前記ウィッティヒ試薬を、わずかに過剰な量の塩基、例えば、BuLi、LDA、MHMDs ($M =$ 金属、例えば、Li、Na、K)、又は NaH で、 $-78 \sim$ 溶媒の還流温度で 0 ~ 4 時間処理する。次いで、前記アルデヒドで、 $-78 \sim$ 溶媒の還流温度で 0 ~ 6 時間処理する。

好ましくは - NaH 1.1 当量を、DME 中のウィッティヒ試薬（ホスホネートエステル）で、室温で 1 時間処理する。アルデヒド（当量）を加え、そして 15 分間にわたって温度を 30 より下に維持する。

【0073】

処理工程 (1) 「アルケン還元」の条件下で式 (XVI) で表される化合物を反応させることによって、式 (XVII) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 適切な溶媒、例えば、MeOH、EtOH、EtOAc 中の前記アルケン、触媒、例えば、炭素上パラジウムの存在下、 $15 \sim 90$ psi (室温 ~ 50) で 1 ~ 24 時間接触水素化する。

好ましくは - 前記アルケンを、触媒量の炭素上パラジウムの存在下で、室温で 12 時間、 50 psi で水素化する。

【0074】

処理工程 (m) 「アルキル化 - 脱プロトン化及び求電子クエンチングにより α - メチレンをアルキル化する」の条件下で、式 (XVII) で表される化合物を反応させることによって、式 (XVIII) で表される化合物を調製することができる。

典型的には - 式 (XVII) で表されるエステルを、溶媒、例えば、THF、 Et_2O 、DME 中の強塩基、例えば、LDA、MHMDs (M は、Li、Na、K)、BuLi、NaH (当量) で、 $-78 \sim 0$ で 0 ~ 4 時間処理する。求電子試薬 ($R^3 Br$) を加え、そしてその反応混合物を室温に暖める。

好ましくは - DME 中の式 (XVII) で表されるエステル (-50) を、LiHMDS (当量) で 1 時間処理し、求電子試薬 ($R^3 Br$) を -78 で加え、そしてその反応混合物を放置して 1 時間かけて室温に暖める。

【0075】

次に、処理工程 (m) の生成物を、処理工程 (h) 「本明細書に記載のとおりエステル加水分解 (P^2 の除去)」の条件下で処理して、式 (XVIII) で表される酸を得る。

好ましくは - ジオキサン：水の 3 : 1 混合物中で、LiOH (2.5 当量) の存在下で、前記エステルを、 70 で 3 日間撹拌した。

【0076】

本明細書に記載のとおり処理工程 (a) の条件下で式 (XVIII) で表される化合物を反応させることによって、式 (I) で表される化合物を調製することができる。

【0077】

反応工程 9 に記載のとおり、式 (II) [式中、 R^1 は、 $CONR^5 R^6$ を意味する] で表される化合物を調製することができる。

《反応工程 9》

R^{a1k} は、 $C1 - C4$ アルキル基、好ましくはメチル基又はエチル基である。

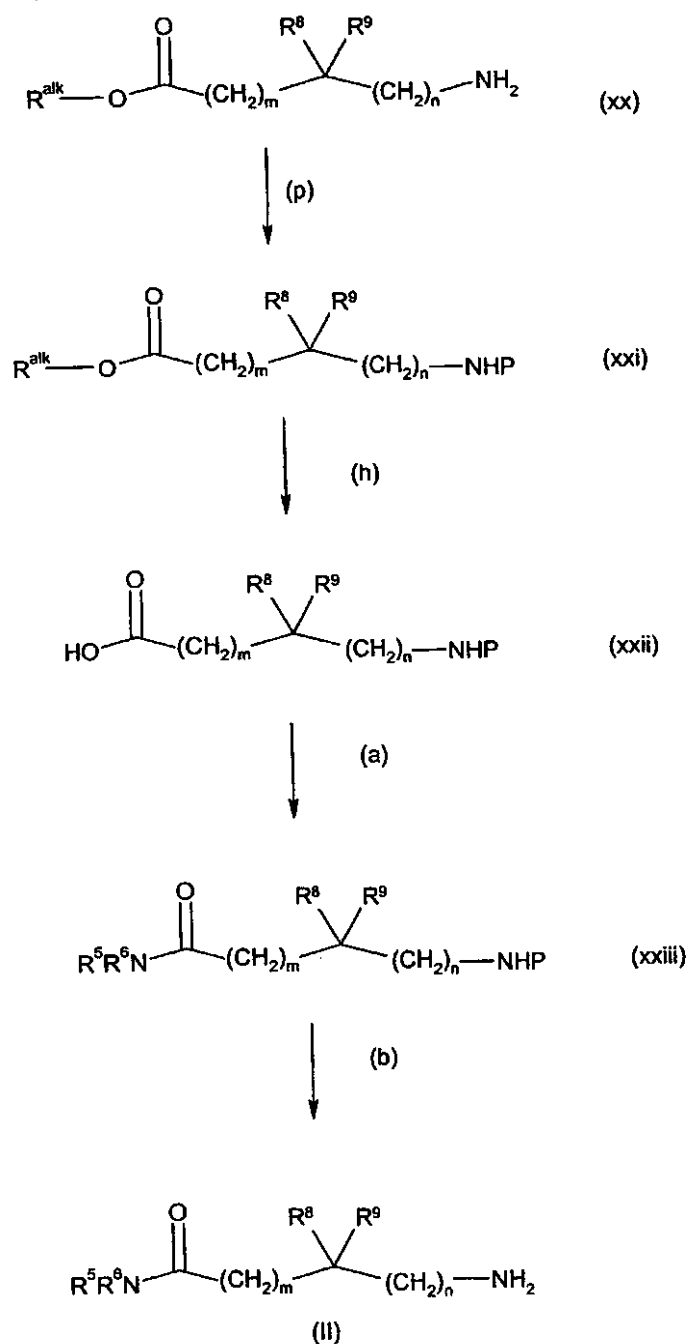
10

20

30

40

【化 1 2】



10

20

30

【0078】

処理工程 (p) [反応性 N 原子の保護] の条件下で式 (xx) で表される化合物を反応させることによって、反応工程 9 に従って式 (II) [式中、 R^1 は、 CONR^5R^6 基を意味する] で表される化合物を調製することができる。前記反応は、当業者に周知の種々の条件下で実施することができる。

40

典型的には - 「T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc, 1991」に記載の標準的条件下で、適当な保護基 P (典型的には、BOC、CBz、ベンジル基であるが、好ましくは、BOC 又は CBz) を用いて、反応性 N 原子の保護を実施することができる。

好ましくは - ジオキサン及び水中 [任意に塩基 (例えば、 Na_2CO_3) の存在下]、1.1 当量 (BOC)₂O, 室温で約 5 時間。あるいは、ジオキサン及び水中において、塩基 (例えば、 K_2CO_3) のジオキサン溶液の存在下、ベンジルクロロホルメート (1

50

・ 1 当量)、室温で 1 時間まで。

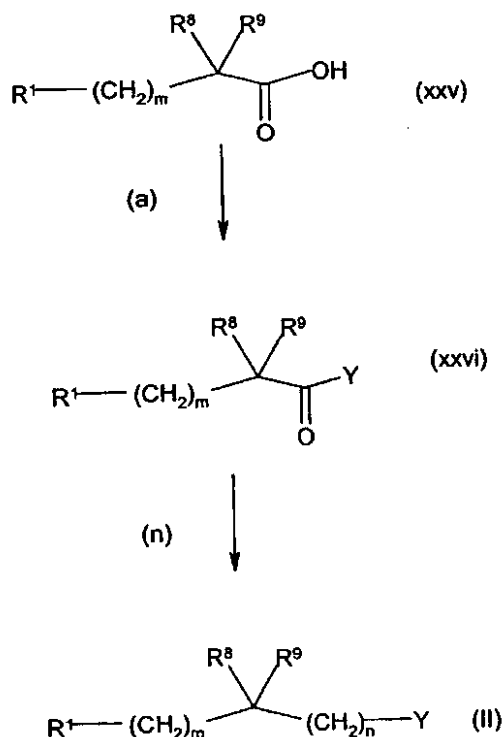
処理工程 (h)、(a)、及び (b) を、本明細書に記載のとおり実施することができる。

【 0 0 7 9 】

反応工程式 1 0 に従って、式 (II) [式中、Y は、 NR^3 基を意味し、そして $n = 1$ である] で表される化合物を調製することができる。

《 反応工程式 1 0 》

【 化 1 3 】



【 0 0 8 0 】

本明細書に記載の方法に従って、工程 (a) を実施することができる。

好ましくは、酢酸エチル中の DCC 及びペンタフルオロフェノール (1 : 1 当量) の組合せを用いて、反応工程 (a) を実施する。

【 0 0 8 1 】

工程 (n) - 「アミド (xxvi) の式 (II) で表されるアミンへの還元」を、適当な金属水素化物還元剤 (例えば、 LiAlH_4) で処理することによるか又はボランで処理することによって、達成することができる。

好ましくは、ボラン - 硫化メチル複合体 (THF 中、還流温度で 1 6 時間) を用いて前記還元を達成する。

【 0 0 8 2 】

本明細書において、特に断らない限り、

WSCDI は、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を意味し；

DCC は、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドを意味し；

HOAT は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールを意味し；

HOBt は、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を意味し；

PyBOP (商標) は、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシtris (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し；

PyBrop (商標) は、プロモ - tris - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し；

ムカイヤマ試薬は、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨードを意味し；
H A T U は、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し；
K H M D S は、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドを意味し；
L D A は、リチウムジイソプロピルアミドを意味し；
T E A は、トリエチルアミンを意味し；
N M M は、N - メチルモルホリンを意味し；
D I P E A は、N - エチルジイソプロピルアミンを意味し；
D E A D は、ジエチルアゾジカルボキシレートを意味し；
D I A D は、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートを意味し；
D I B A L - H は、ジイソブチルアルミニウムハイドライドを意味し；
S T A B は、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを意味し；
D b a は、ジベンジリデンアセトン を意味し；
B o c は、t e r t - ブトキシカルボニルを意味し；
C B z は、ベンジルオキシカルボニルを意味し；
(B o c)₂O は、ジ - t e r t - ブチルジカーボネートを意味し；
C D I は、カルボニルジイミダゾールを意味し；
M e O H はメタノールを意味し、E t O H はエタノールを意味し、そして E t O A c は酢酸エチルを意味し、D M E は 1 , 2 - ジメトキシエタンを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

T H F はテトラヒドロフランを意味し、D M S O はジメチルスルホキシドを意味し、そして D C M はジクロロメタンを意味し；
A c O H は酢酸を意味し、T F A はトリフルオロ酢酸を意味し；
P h はフェニル基を意味する。

【 0 0 8 4 】

ボンベシアンタゴニストは、疾病の治療におけるそれらの使用で知られている。或る態様では、本発明は、医薬として使用するための式 (I) で表される化合物を提供する。

【 0 0 8 5 】

また、本発明は、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害 (S A D)、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療用医薬の調製における式 (I) で表される化合物 (但し書きの条件を含まない) の使用も提供する。

【 0 0 8 6 】

状態としては、好ましくは、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害、特に、女性の性的覚醒不全を挙げることができる。

本明細書における治療 [t r e a t m e n t] に対する全ての言及には、治癒的な治療、緩和的な治療、及び予防的な治療が含まれるものと理解されたい。

【 0 0 8 7 】

性機能障害 (S D) は、男性及び女性の両方が罹病することのある重要な臨床的問題である。S D の原因は、器質性及び心理性の両方であることができる。典型的に、S D の器質的な側面は、根底にある血管疾病、例えば、処方箋投薬によるか及び / 又は精神医学的疾病、例えば、うつ病による真性糖尿病又は高血圧症に関連する血管疾病によって生じる。生理学的な要因としては、恐怖、パフォーマンス不安、及び対人間葛藤を挙げることができる。S D は、性的能力を損なわせ、自尊心を減少させ、そして個人的な関係性を崩壊させ、それにより、個人的な窮迫を誘発させる。临床上においては、S D 障害は、女性の性機能障害 (F S D : f e m a l e s e x u a l d y s f u n c t i o n) の障害群及び男性の性機能障害 (M S D : m a l e s e x u a l d y s f u n c t i o n) の障害群に分けられる (M e l m a n ら , 1 9 9 9) 。F S D は、性的発現において満足性

を発見することに関する女性の困難性又は無能力として最も定義付けられる。男性の性機能障害 (MSD) は、一般的に、勃起不全 (男性の勃起不全 (MED: male erectile dysfunction) としても知られている) に関連する (Benet ら, 1994 - Male Erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20: 669 - 673.)。

【0088】

本発明の化合物は、男性における性機能障害 (例えば、男性の勃起不全 - MED) 及び女性における - 女性の性機能障害 (FSD)、例えば、女性の性的覚醒障害 (FSAD: female sexual arousal disorder) の予防及び / 又は治療に対して特に有用である。 10

【0089】

男性の性機能障害としては、男性の勃起不全、射精障害、例えば早発射精 (PE)、無オルガスム症 (オルガスムに達することに対する無能力)、及び欲求障害、例えば、低活性性的欲求障害 (セックスへの興味の欠落) を挙げることができる。

或る程度の人が男性の勃起不全 (MED) に罹病することがあることが知られている。

MED は、「満足すべき性的能力のための陰茎勃起を達成及び / 又は維持することに対する無能力」として定義付けられている (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)。

【0090】

全ての程度の勃起不全 (ED) (最少、中程度、及び完全なインポテンス) の有病率が、40 ~ 70 歳の男性において 52% であり、そして 70 歳を超える男性において更に高いことが推測されている (Melman, A. & Gingell, J. C., The epidemiology and pathophysiology of erectile. J. Urology 161, 1999: 5 - 11)。この状態は、患者及びそのパートナーの生活の質において重大な悪い影響があり、しばしば不安及び緊張を増加させて、うつ病及び自尊心の低下をもたらす。20 年前では、MED は心理学的障害であるものと主に考えられていた [Benet, A. E. ら, Male erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20 (1994): 669 - 673]、しかしながら、今では、患者の大部分に関して器質性の原因が根底にあることが分かっている。結果として、正常な陰茎勃起のメカニズム及び MED の病態生理学の特定において、大きな進歩が成されてきた。 30

【0091】

陰茎勃起は、海綿平滑体筋の収縮及び弛緩のバランス並びに陰茎の血管系に依存する血行力学的イベントである [Lerner, S. E. ら, A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J. Urology 149 (1993): 1246 - 1255]。本明細書において、海綿平滑体筋は、平滑体筋 [corporal smooth muscle] と称し、又は複数の意味において、陰核海綿体も意味する。海綿平滑体筋の弛緩は、陰核海綿体の柱状空間への血流の増加をもたらす、囲んでいる皮膚に対するそれらの膨張を起こさせ、そして排出している静脈 [draining vein] を圧迫する。前記圧迫は、血圧の大きな上昇を生じさせ、その結果として勃起する [Naylor, A. M., Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. Br. J. Urology 81 (1998): 424 - 431]。 40

【0092】

勃起工程の間に生じる変化は、複雑であり、そして末梢神経系及び中枢神経系、並びに内分泌系に関連する高い程度の協調化された制御を必要とする (Naylor, 1998)。平滑体筋収縮は、シナプス後 α_1 アドレナリンレセプターの活性化を介する、交感神 50

経のノルアドレナリン作動性神経支配によって調節することができる。MEDは、海綿体の内因性平滑筋緊張力の増加に関連することがある。しかしながら、平滑体筋弛緩のプロセスは、非アドレナリン作動性、非コリン作動性(NANC)の神経伝達に部分的に介在される。NO以外に、多くの別のNANC神経伝達物質、例えば、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)及び血管作動性腸管ペプチド(VIP)が、陰茎において発見されている。この弛緩の媒介に応答可能な主な弛緩因子は、一酸化窒素合成酵素(NOS)によってL-アルギニンから合成される一酸化窒素(NO)である[Taub, H. C.ら, Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum. Urology 42(1993):698-704]。平滑体筋の緊張を減少させることは、NOが海綿体の弛緩を起こさせることを補助するものと考えられている。男性においては、NOが、性的覚醒の間にニューロン及びその内皮から放出され、そして平滑筋細胞及び内皮中に位置する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)と結合して活性化させて、細胞内の環状グアノシン3',5'-モノホスフェート(cGMP)レベルの上昇をもたらす。cGMPにおけるこの上昇は、プロテインキナーゼGの活性化に関連すると考えられる未知のメカニズム(おそらく、 Ca^{2+} ポンプの活性化及び Ca^{2+} に活性化された K^{+} チャンネルによる)を介する細胞内カルシウム濃度($[Ca^{2+}]_i$)の減少のため、海綿体の弛緩をもたらす。

【0093】

MED患者の群は、「I. Eardley and K. Sethia, Erectile Dysfunction - Current Investigation and Management, Clinical Andrology vol. 23, no. 4, chapter 3, Mosby - Wolfe発行, p773-782」中に、心因性の性機能障害、内分泌性の性機能障害、神経性の性機能障害、動脈性の性機能障害、薬剤誘発性の(乳腺刺激性の)性機能障害、及び海綿状因子[cavernosal factor]、特に、静脈性の原因に関連する性機能障害として、より詳細に記載されている。

【0094】

本発明によると、FSDを、性的発現において満足を発見することに対する女性の困難性又は無能力として定義付けることができる。FSDは、いくつかの種々の女性の性的障害に対する集合語である(「Leiblum, S. R., Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, (1998). S104-S106」;「Berman, J. R., Berman, L. & Goldstein, I., (1999). female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. Urology, 54, 385-391」)。FSDの女性は、欲情の欠落、覚醒若しくはオルガスムの困難性、性交による痛み、又はこれらの問題の組合せを有することがある。いくつかのタイプの疾病、薬物治療、損傷、又は心理学的問題が、FSDを生じることがある。発達(development)における治療は、FSDの特定のサブタイプ、主な欲情及び覚醒障害の治療を標的とする。

【0095】

FSDのカテゴリーは、正常な女性の性的反応のフェーズ、すなわち、欲情、喚起、及びオルガスムと比較することによって、最も良好に定義付けられる(Leiblum, S. R., Definition and classification of female sexual disorders, Int. J. Impotence Res., 10, 1998. S104-S106)。欲情[Desire]又は性欲[libido]は、性的発現のための衝動である。この症状発現は、しばしば、関心のあるパートナーと一緒にいるとき、又は別の色情的な刺激に曝されたときの性的な思考を含む。覚醒は、性的刺激に対する血管反応であり、その重要な構成要素は、性器の充血であり、そし

て膣の潤滑の増加、膣の伸長、及び性器の感覚／感受性の増加を含む。オルガスムは、覚醒の間に絶頂に達する、性的緊張の解放である。

【0096】

従って、これらのフェーズ（通常は、欲情、喚起、又はオルガスム）のいずれかにおいて女性が不十分な又は不満足な反応をする場合に、FSDが生じる。FSDのカテゴリーには、低活性性的欲求障害、性的覚醒障害、オルガスム障害、及び性的痛み障害が含まれる。本発明の化合物は、性的刺激に対する性器の反応を（例えば、女性の性的覚醒障害において）向上させるが、その上、性交に関連する痛み、苦痛、及び不快も向上させることもあり、実際、別の女性の性的障害も治療することができる。

【0097】

低活性性的欲求障害は、女性が、性的になることに対する欲求が無いか若しくは乏しい場合、及び性的な思考若しくは空想が無いか若しくは乏しい場合に、存在する。このタイプのFSDは、自然な月経閉鎖又は外科的月経閉鎖のためにテストステロンレベルが低いことによって生じることがある。別の原因としては、疾患、薬物治療、疲労、うつ病、及び不安を挙げることができる。

【0098】

女性の性的覚醒障害（FSAD）は、性的刺激に対する不適切な性器の反応によって特徴付けられる。その性器は、正常な性的覚醒を特徴付ける充血を起こすことがない。その膣壁は、あまり潤滑化されず、従って、性交に苦痛が伴う。オルガスムが妨害されるであろう。覚醒障害は、月経閉鎖又は出産後、及び授乳期におけるエストロゲンの減少によるか、並びに血管の構成要素に対する疾患、例えば、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症によるエストロゲンの減少によって生じることがある。

別の原因は、利尿剤、抗ヒスタミン剤、抗うつ病剤、例えば、SSRIs、又は抗高血圧症剤による治療から生じる。

【0099】

性的痛み障害（例えば、性交疼痛症及び膣瘻）は、貫入によって生じる痛みにより特徴付けられ、そして潤滑を減少させる薬物治療、子宮内膜症、骨盤腹膜炎、炎症性腸疾患、又は尿路問題によって生じることがある。

【0100】

FSDの有病率は、その用語がいくつかのタイプの問題をカバーしており、前記問題のいくつかは測定が困難であること、及びFSDの治療に関心がよせられてきたのが比較的最近であることから、評価することが困難である。女性の性的問題の多くは、女性の老化学工程に直接的に関連するか、又は慢性疾患、例えば、糖尿病及び高血圧症に関連する。

【0101】

FSDは、性的応答サイクルの別々のフェーズにおいて症状を発現するいくつかのサブタイプからなるので、治療方法が1つではない。現行のFSDの治療は、主に、心理学的論点又は関連性の論点に集中している。FSDの治療は、より臨床的な治療へと次第に進歩しつつあり、そしてこの医学的問題に基礎的な科学研究が捧げられている。女性の性的病気は、全てが、病態生理学において心理学的というわけではない。特に、女性の性的病訴全般に貢献している、血管原性の機能障害（例えば、FSAD）の構成要素を有するかもしれない人に関しては、病態生理学において心理学的というわけではない。現在、FSDの治療に関して認可されている医薬はない。経験的な医薬治療法としては、エストロゲン投与（局所的投与又はホルモン置換治療として）、アンドロゲン投与、又は気分変化剤、例えば、ブスピロン又はトラゾドンの投与を挙げることができる。これらの治療オプションは、効果の低さ又は許容することのできない副作用のために、しばしば不十分である。

【0102】

FSDを薬理学的に治療することに対する関心は比較的最近のものであるので、治療には、心理学的カウンセリング、店頭販売されている性的潤滑剤、及び治療候補（例えば、別の状態に対して認可されている医薬）が含まれる。これらの薬物治療には、ホルモン剤

10

20

30

40

50

(テストステロン、又はエストロゲンとテストステロンとの組合せ)、及びより近年では、血管剤(これは、男性の勃起不全において有効性が証明されている)が含まれる。これらの医薬は、いずれも、FSDを治療することにおいて、大きな有効性を示していない。

【0103】

前記のとおり、本発明の化合物は、女性の性的覚醒障害(FSAD)の治療に特に有用である。

アメリカ精神医学会[*American Psychiatric Association*]の診断及び統計マニュアル(DSM)IVには、女性の性的覚醒障害(FSAD)が：

「性的興奮の適切な潤滑膨張応答を、達成するか又は性的行為の完了まで維持することに対する、持続性又は再発性の無能力。前記障害は、非常な窮迫又は対人的な困難性を必ず生じる。」

と定義付けられている。

【0104】

前記覚醒反応には、骨盤中における血管うっ血、膣の潤滑及び拡張、並びに外性器の膨潤が含まれる。前記障害は、非常な窮迫及び/又は対人的な困難性を生じる。

【0105】

FSADは、閉経前、閉経期前後、及び閉経後の(±HRT)女性が罹る一般に非常に優勢な性的障害である。FSADは、不随性障害、例えば、うつ病、心臓血管疾病、糖尿病、及びUG障害に関連する。

【0106】

FSADの主要な結果は、充血/膨潤の欠落、潤滑の欠落、及び性器の喜ばしい感覚の欠落である。FSADの第二の結果は、性的欲望の減少、性交時の痛み、及びオルガスムに達することの困難性である。

【0107】

FSADの症状を有する患者の少なくとも一部については、血管性の根拠が存在することが、最近推測されており(Goldsteinら, *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90, 1998)、この観点を支持する動物データも存在する(Parkら, *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997)。

【0108】

効果に関して調査中であるFSAD治療に対する医薬候補は、主要な勃起不全治療法であり、男性器に対する血行を促進する。それらは、2つのタイプの製剤、すなわち、経口又は舌下メディケーション〔アボモルヒネ、フェントラミン、5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)阻害剤、例えば、シルデナフィル〕、及びプロスタグランジン(PGE₁)〔これは、注入されるか、又は男性に経尿道的に及び女性の性器に局所的に投与される〕を含む。

【0109】

本発明の化合物は、FSADに罹病している患者の以下の分集団、すなわち、ホルモン置換治療をしているか又はしていない、若年の、老年の、閉経前の、閉経期前後の、閉経後の女性への適用を提供する。

【0110】

本発明の化合物は、

(i) 血管原性の病因、例えば、心臓血管疾病、アテローム性動脈硬化疾病、高コレステロール血症、タバコの喫煙、糖尿病、高血圧症、放射線及び会陰の外傷、腸骨下腹の外陰部血管系に対する外傷性損傷；

(ii) 神経原性の病因、例えば、脊髄損傷又は中枢神経系の疾病、例えば、多発性硬化症、糖尿病、パーキンソン病、脳血管性偶発症状、末梢神経障害、外傷、又は根治的骨盤手術；

(iii) ホルモン性/内分泌性の病因、例えば、視床下部/下垂体/生殖腺軸の機能障害、又は卵巣の機能障害、膵臓の機能障害、外科的又は医薬的去勢、アンドロゲン欠乏症、

10

20

30

40

50

プロラクチンの高い循環レベル、例えば、高プロラクチン血症、自然な閉経、未熟性卵巣不全、甲状腺機能高進症及び甲状腺機能低下症；

(iv) 心因性の病因、例えば、うつ病、強迫性障害、不安障害、出生後うつ病 / 「ベイビー・ブルー」、情動的及び関係的問題、パフォーマンス不安、結婚の不一致、機能障害の態度、性的恐怖症、良心的阻害、又は外傷性の過去の経験；

(v) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及び他の抗うつ病治療 (三環系トランキライザー及び強トランキライザー)、抗高血圧症治療、交感神経遮断剤、慢性的経口避妊薬治療による治療の結果生じる薬物性性機能障害；

から生じる FSD に罹病している患者への適用を提供する。

【0111】

本発明の別の観点は、治療的活性剤 1 種以上と、同時に、別々に、又は連続的に同時投与する式 (I) で表される化合物を提供する。適切な同時投与としては、以下の (1) ~ (36) を挙げることができる。

(1) 天然又は合成プロスタグランジン又はそのエステル 1 種以上。本発明における使用に適切なプロスタグランジンとしては、化合物、例えば、アルプロスタジル、プロスタグランジン E₁、プロスタグランジン E₀、13, 14 - ジヒドロプロスタグランジン E₁、プロスタグランジン E₂、エプロスチノール、天然プロスタグランジン、合成プロスタグランジン、半合成プロスタグランジン及びそれらの誘導体 [例えば、WO - 00033825 及び / 又は US 6, 037, 346; 2000 年 3 月 14 日発行; 参照することにより全て本明細書に含まれる]、PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁ α、19 - ヒドロキシ PGA₁、19 - ヒドロキシ - PGB₁、PGE₂、PGB₂、19 - ヒドロキシ - PGA₂、19 - ヒドロキシ - PGB₂、PGE₃ α、カルボprost、トロメタミン、ジノprost、ジノprost、イロprost、ゲメprost、メテノprost、スルprost [sulprostune]、チアprost、及びモキシシレート。

【0112】

(2) α - アドレナリンレセプターアンタゴニスト化合物 (α - アドレノレセプターアンタゴニスト又は α - レセプターアンタゴニスト又は α - 遮断剤としても知られている) 1 種以上。本発明における使用に適切な化合物には、1998 年 6 月 14 日公開の PCT 国際公開公報 WO 99 / 30697 号 (その中の α アドレナリンレセプターに関する開示は、参照により本明細書に含まれる) に記載の α アドレナリンレセプター遮断剤が含まれ、及び選択的 α₁ - アドレナリンレセプター又は α₂ - アドレナリンレセプター遮断剤及び非選択的アドレナリンレセプター遮断剤が含まれる。適切な α₁ - アドレナリンレセプター遮断剤には、フェントラミン、フェントラミンメシレート、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピブラゾール、フェノキシベンザミン、イダゾキサ、エファラキサ、ヨヒンビン、ラウオルファアルカロイド、レコーダチ [Recordati] 15 / 2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS 17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル、及びプラゾシン; US 6, 037, 346 [2000 年 3 月 14 日] に記載の α₂ - 遮断剤であるジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン、及びジベナミン; USP 4, 188, 390; 4, 026, 894; 3, 511, 836; 4, 315, 007; 3, 527, 761; 3, 997, 666; 2, 503, 059; 4, 703, 063; 3, 381, 009; 4, 252, 721; 及び 2, 599, 000 (これらは、それぞれ、参照により本明細書に含まれる) に記載の α - アドレナリンレセプターアンタゴニストが含まれ; α₂ アドレナリンレセプター遮断剤には、強心剤、例えばピルキサミンが任意に存在する、クロニジン、パパベリン、塩酸パパベリンが含まれる。

【0113】

(3) NO ドナー (NO アゴニスト) 化合物 1 種以上。本発明における使用に適切な NO ドナー化合物には、有機硝酸塩又は有機硝酸エステル、例えば、モノ - 、ジ - 若しくはトリ - 硝酸塩、又は有機硝酸エステル、例えば、トリニトログリセリン (ニトログリセリン

10

20

30

40

50

としても知られる)、イソソルビド5-モノナイトレート、イソソルビド・ジナイトレート、ペンタエリトリトール・テトラナイトレート、エリトリチル・テトラナイトレート、ニトロプルシドナトリウム(SNP)、3-モルホリノシドノンイミン、モルシドミン、S-ニトロソ-N-アセチルベニシラミン(SNAP)、S-ニトロソ-N-グルタチオン(SNO-GLU)、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、硝酸アミル、リンシドミン、塩酸リンシドミン、(SIN-1)S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート(NONOエート)、1,5-ペンタンジナイトレート、L-アルギニン、チョウセンニンジン、ナツメ果实[zizphi fructus]、モルシドミン、Re-2047、ニトロシル化マキシシライト誘導体、例えば、PCT国際公開WO0012075号に記載のNMI-678-11及びNMI-937が含まれる;及び/又は

10

(4)カリウムチャンネルオープナー又はモジュレーター1種以上。本発明における使用に適切なカリウムチャンネルオープナー/モジュレーターには、ニコランジル、クロモカリム、レブクロマカリム(レマカリム)、ピナシジル、ジアゾキシド、ミノキシジル、カリブドトキシシ、グリブリド、4-アミノピリジン、BaCl₂が含まれる。

【0114】

(5)ドーパミン作用剤1種以上、好ましくは、アポモルフィン又は選択的D₂、D₃、若しくはD₂/D₃アゴニスト、例えば、プラミベキソール及びロピリノール(WO-0023056の請求の範囲に記載のもの)、PNU95666(WO-0040226の請求の範囲に記載のもの)。

(6)血管拡張剤1種以上。本発明における使用に適切な血管拡張剤には、ニモデピン、ピナシジル、シ克蘭デレート、イソクスブリン、クロロプロマジン、ハロペリドール、Rec15/2739、トラゾドン。

20

【0115】

(7)トロンボキサンA₂アゴニスト1種以上。

(8)CNS活性剤1種以上。

(9)麦角アルカロイド1種以上。適切な麦角アルカロイドは、2000年3月14日発行のUSP6,037,346に記載されており、そしてアセテルガミン、ブラゼルゴリン、プロメルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジスレルジン(disulergine)、エルゴノビンマレイン酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エチスレルジン、レルゴトリル、リセルジド、メスレルジン、メテルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン(nicergoline)、ベルゴリド、プロピセルジド(propisergide)、プロテルグリド、テルグリドが含まれる。

30

【0116】

(10)ナトリウム排泄増加因子、特に、心房性ナトリウム排泄増加因子(心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られる)、B型及びC型ナトリウム排泄増加因子の作用をモジュレートする化合物(例えば、阻害剤又は中性エンドペプチダーゼ)1種以上。

(11)アンギオテンシン転換酵素を阻害する化合物(例えば、エナラプリル)、並びにアンギオテンシン転換酵素及び中性エンドペプチダーゼ(例えば、オマパトリラト[omapatrilat])両方のデュアル阻害剤1種以上。

(12)アンギオテンシンレセプターアンタゴニスト(例えば、ロサルタン)1種以上。

40

(13)NOシンターゼに対する基質(例えば、L-アルギニン)1種以上。

(14)カルシウムチャンネル遮断剤(例えば、アムロジピン)1種以上。

(15)エンドセリンレセプターのアンタゴニスト及びエンドセリン変換酵素の阻害剤1種以上。

【0117】

(16)コレステロール低下剤〔例えば、スタチン(例えば、アトルバスタチン/Lipitor[商標])及びフィブラート〕1種以上。

(17)抗血小板剤及び抗血栓剤(例えば、tPA、uPA、ワルファリン、ヒルジン、及び他のトロンビン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤)1種以上。

50

(18) インスリン増感剤、例えばトリグリタゾン(レズリン[rezulin])、及び血糖降下剤(例えば、グリピジド)1種以上。

(19) L-ドパ又はカルビドパ。

(20) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル(Aricept)1種以上。

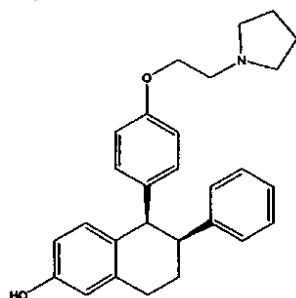
【0118】

(21) ステロイド系又は非ステロイド系の抗炎症剤1種以上。

(22) エストロゲンレセプターモジュレーター及び/又はエストロゲンアゴニスト及び/又はエストロゲンアンタゴニスト1種以上、好ましくは、ラロキシフェン又はラソホキシフェン、(-)-cis-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール及び薬剤学的に許容することのできるその塩(以下の化合物A:その製造方法が、WO96/21656に詳述されている)

化合物A:

【化14】



【0119】

(23) PDE阻害剤、より詳しくは、PDE2、3、4、5、7、又は8阻害剤、好ましくはPDE2又はPDE5阻害剤、最も好ましくはPDE5阻害剤(後出参照)1種以上。前記阻害剤は、それぞれの酵素に対して100nM未満のIC50を有することが好ましい。

【0120】

(24) 前記組合せが、女性の性機能障害の治療又は予防の目的である場合、NPY(ニューロペプチドY)阻害剤、特に、NPY1阻害剤又はNPY5阻害剤、好ましくは、NPY1阻害剤1種以上。好ましくは、前記NPY阻害剤(例えば、NPYY1又はNPYY5)は、100nM未満、より好ましくは、50nM未満のIC50を有する。

(25) NEP阻害剤、好ましくは、NEPに対するIC50が300nM未満、より好ましくは100nM未満であるNEP阻害剤1種以上。

【0121】

(26) バソアクティブインテスティナルタンパク質(VIP)、VIP模倣剤、VIPアナログ、特にVIPレセプターサブタイプ(VPAC1)1種以上を介して作用するもの、VPAC、又はPACAP(下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド)1種以上、VIPレセプターアゴニスト又はVIPアナログ(例えば、Ro-125-1553)又はVIPフラグメント1種以上、αアドレナリンレセプターアンタゴニストとVIPとの組合せ1種以上(例えば、Invicorp, Aviptadil)。

【0122】

(27) メラノコルチンレセプターアゴニスト又はモジュレーター又はメラノコルチンエンハンサー1種以上、例えば、メラノタンII、PT-14、PT-141、又はWO-09964002号、WO-00074679号、WO-09955679号、WO-00105401号、WO-00058361号、WO-00114879号、WO-00113112号、WO-09954358号の請求の範囲に記載の化合物。

(28) セロトニンレセプターアゴニスト、アンタゴニスト、又はモジュレーター1種以上、特に、5HT1A(例えば、VML670)、5HT2A、5HT2C、5HT3、

10

20

30

40

50

及び／又は5HT6レセプターに対するアゴニスト、アンタゴニスト、又はモジュレーター、例えば、WO-09902159号、WO-00002550号、及び／又はWO-00028993号に記載のもの。

【0123】

(29) テストステロン代償剤（例えば、デヒドロアンドロステンジオン）、テストステロン（Tostrelle）、ジヒドロテストステロン、又はテストステロンインプラント1種以上。

(30) エストロゲン、エストロゲン及びメドロキシプロゲステロン又はメドロキシプロゲステロンアセテート（MPA）（すなわち、組合せとして）、又はエストロゲン及びメチルテストステロンホルモン代償療法剤（例えば、HRT、特に、プレマリン、セネステン、エストロフェミナル、エクイン[Equin]、エストレース、エストロフェム、エレスト・ソロ[Elleste Solo]、エストリング[Estring]、エストラダームTTS、エストラダーム・マトリックス、デルメストリル[Dermestril]、プレムフェーズ[Prempphase]、プリームプロ[Preempro]、プレムバク、プレミキュー[Premique]、エストラテスト、エストラテストHS、チボロン）1種以上。

【0124】

(31) ノルアドレナリン、ドーパミン、及び／又はセロトニンに対する輸送体のモジュレーター1種以上、例えば、ブプロピオン、GW-320659。

(32) プリンレセプターアゴニスト及び／又はモジュレーター1種以上。

(33) ニューロキニン（NK）レセプターアンタゴニスト1種以上、例えば、WO-09964008号に記載のもの。

【0125】

(34) オピオイドレセプターのアゴニスト、アンタゴニスト、又はモジュレーター1種以上、好ましくは、ORL-1レセプターのアゴニスト。

(35) オキシトシン/バソプレシンレセプターに対するアゴニスト又はモジュレーター1種以上、好ましくは、選択的オキシトシンアゴニスト又はモジュレーター。

(36) カンナビノイドレセプターのモジュレーター1種以上。

【0126】

本発明の別の好ましい観点によると、女性の性機能障害（FSD）の治療用の別の活性剤1種以上及び式（I）で表される化合物の使用が提供される。

【0127】

前記の別の活性剤1種以上は、好ましくは、

(1) エストロゲンレセプターモジュレーター及び／又はエストロゲンアゴニスト及び／又はエストロゲンアンタゴニスト；

(2) テストステロン代償剤及び／又はテストステロン（Tostrelle）及び／又はジヒドロテストステロン及び／又はデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）及び／又はテストステロンインプラント；

(1) エストロゲン、エストロゲン及びメドロキシプロゲステロン又はメドロキシプロゲステロンアセテート（MPA）（組合せとして）、又はエストロゲン及びメチルテストステロンホルモン代償療法剤；

(2) ドーパミン作用剤1種以上；

(3) NPY（ニューロペプチドY）阻害剤1種以上；

(4) メラノコルチンレセプターアゴニスト又はモジュレーター又はメラノコルチンエンハンサー1種以上；

(5) NEP（中性エンドペプチダーゼ）阻害剤1種以上；

PDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤1種以上；

からなる群から選択される。

【0128】

本発明は、式（I）で表される化合物及び薬剤学的に許容することのできる希釈剤又は

担体を含む、組成物を提供する。

本発明は、式(Ⅰ)で表される化合物及び本明細書中の1～36に記載の追加の活性剤1種以上、並びに薬剤学的に許容することのできる希釈剤又は担体を含む組成物を提供する。

【0129】

本発明の更なる態様は、

(a) 式(Ⅰ)で表される化合物及び薬剤学的に許容することのできる希釈剤又は担体を含む医薬組成物；

(b) 本明細書中の1～36に記載の追加の活性剤、並びに薬剤学的に許容することのできる希釈剤又は担体を含む医薬組成物；

を含む、同時投与、分割投与、又は連続投与用のキットを提供する。

10

【0130】

本発明による使用に適切なcGMP-PDE5阻害剤としては：

EP-A-0463756に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0526004に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際公開公報WO93/06104に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際公開公報WO93/07149に開示されているピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン類異性体；国際公開公報WO93/12095に開示されているキナゾリン-4-オン類；国際公開公報WO94/05661に開示されているピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン類；国際公開公報WO94/00453に開示されているプリン-6-オン類；国際公開公報WO98/49166に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際公開公報WO99/54333に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995751に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；国際公開公報WO00/24745に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995750に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；国際公開公報WO95/19978に開示されている化合物類；国際公開公報WO99/24433に開示されている化合物類、及び国際公開公報WO93/07124に開示されている化合物類；国際公開公報WO01/27112に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際公開公報WO01/27113に開示されているピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-1092718に開示されている化合物類、及びEP-A-1092719に開示されている化合物類を挙げることができる。

20

30

【0131】

本発明による使用のためのより適切なPDE5阻害剤としては：5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、これは1-[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンとしても知られている(参照：EP-A-0463756)；5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(参照：EP-A-0526004)；3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロボキシフェニル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(参照：WO98/49166)；3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(参照：WO99/54333)；(+)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ

40

50

) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]
] ピリミジン - 7 - オン, これは 3 - エチル - 5 - { 5 - [4 - エチルピペラジン - 1 -
 イルスルホニル] - 2 - ([(1 R) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル] オキシ) ピリ
 ジン - 3 - イル} - 2 - メチル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリ
 ミジン - 7 - オンとしても知られている (参照: WO 99 / 54333); 5 - [2 - エ
 トキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3
 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 -
 d] ピリミジン - 7 - オン, これは 1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6, 7 - ジ
 ヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルホニル} - 4 - エチルピペラジンとしても知られ
 ている (参照: WO 01 / 27113, 実施例 8); 5 - [2 - イソ - ブトキシ - 5 - (4 -
 エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 -
 (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d]
] ピリミジン - 7 - オン (参照: WO 01 / 27113, 実施例 15); 5 - [2 - エト
 キシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 -
 エチル - 2 - フェニル - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン -
 7 - オン (参照: WO 01 / 27113, 実施例 66); 5 - (5 - アセチル - 2 - プロ
 ポキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル)
 - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (参照: WO
 01 / 27112, 実施例 124); 5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル)
 - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H -
 ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (参照: WO 01 / 27112, 実施例 1
 32); (6 R, 12 a R) - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチ
 ル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', 1': 6, 1] ピリ
 ド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン (IC - 351), すなわち、国際公開公
 報 WO 95 / 19978 の実施例 78 及び 95 の化合物、並びに実施例 1、3、7、及び
 8 の化合物; 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スル
 ホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5, 1 - f] [1
 , 2, 4] トリアジン - 4 - オン (バルデナフィル), これは 1 - [[3 - (3, 4 - ジ
 ヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾ [5, 1 - f] - a s - トリア
 ジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルホニル] - 4 - エチルピペラジン, すな
 わち、国際公開公報 WO 99 / 24433 の実施例 20、19、337、及び 336 の化
 合物; 並びに国際公開公報 WO 93 / 07124 (E I S A I) の実施例 11 の化合物;
 並びに「R o t e l l a D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257」の化合物 3 及び 14 を挙げることができる。

【 0 1 3 2 】

更に別の適切な P D E 5 阻害剤としては: 4 - ブロモ - 5 - (ピリジルメチルアミノ)
 - 6 - [3 - (4 - クロロフェニル) - プロポキシ] - 3 (2 H) ピリダジノン; 1 - [4 -
 [(1, 3 - ベンゾジオキソリ - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キノ
 ゴリニル] - 4 - ピペリジン - カルボン酸, ナトリウム塩; (+) - c i s - 5, 6 a
 , 7, 9, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニルメチ
 ル - 5 - メチル - シクロペント - [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (3 H)
 オン; フラズロシリン [f u r a z l o c i l l i n]; c i s - 2 - ヘキシル - 5 - メ
 チル - 3, 4, 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - オクタヒドロシクロペント [4, 5] - イ
 ミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - オン; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) -
 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベン
 ジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート; 4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリ
 ジルメチルアミノ) - 6 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ) - 3 - (2 H) ピ
 リダジノン; 1 - メチル - 5 (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - プロポキシフェニル)
 - 3 - n - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7

- オン；1 - [4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸，一ナトリウム塩；Pharmaceuticals No. 4516 (Glaxo Wellcome)；Pharmaceuticals No. 5051 (Bayer)；Pharmaceuticals No. 5064 (Kyowa Hakko；WO96/26940号を参照されたい)；Pharmaceuticals No. 5069 (Schering Plough)；GF - 196960 (Glaxo Wellcome)；E - 8010及びE - 4010 (Eisai)；Bay - 38 - 3045及び38 - 9456 (Bayer)及びSch - 51866を挙げることができる。

【0133】

本発明において好ましいのは、NEPがEC3.4.24.11であるNEP阻害剤であり、より好ましくは、前記NEP阻害剤が、EC3.4.24.11に対する選択的阻害剤であり、更に好ましくは、選択的NEP阻害剤が、IC₅₀が100nM未満の、EC3.4.24.11に対する選択的阻害剤（例えば、オムパトリラト [ompatrilat]、カンドキサトリル [candoxatriil]、カンドキサトリラト [candoxatriilat]、はサムパトリラト (sampatriilat) である。適切なNEP阻害剤化合物が、EP - A - 1097719中に記載されている。

本発明によるMEDの治療において使用するための佐剤として特に好ましいNEPi化合物は、同時係属中の国際特許出願PCT/IB02/00807（2002年3月18日出願）中に記載されているNEPi化合物である。

【0134】

特別に好ましいNEPi化合物は、PCT/IB02/00807中の実施例22に詳述されているように、(S) - 2 - [(1 - { [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] カルバモイル } シクロ - ペンチル) メチル] - 4 - メトキシ酪酸又は薬剤学的に許容することのできるその塩（例えば、ナトリウム塩）である。この化合物及びそのナトリウム塩の合成に関する詳細は、後出の実施例の節で提供する。

【0135】

本発明の化合物は、強力なボンベシンアンタゴニストのクラスである。ボンベシンアンタゴニスト作用は、ヒトボンベシンBB1レセプターを発現するCHO細胞由来の膜を用いる後出の結合アッセイを用いて測定することができる。

【0136】

（実験手順）

〔アッセイ緩衝液の組成〕

[冷凍貯蔵物] = 1000 x (添加 1 μ L / mL 緩衝液)

0.02% BSA	H ₂ O中200mg/mL
40 μ g/mL バシトラシン	H ₂ O中40mg/mL
2 μ g/mL キモスタチン	DMSO中2mg/mL
2 μ M ホスホラミドン	H ₂ O中2mM
4 μ g/mL ロイペプチン	H ₂ O中4mg/mL

を含む

50mM - HEPES $\cdot$ HCl, pH 7.4, 21

【0137】

〔細胞培養〕

10% FBS (Life Tech. Ltd., 10109-155) 及び2mM グルタミン（又は培地中のグルタマックス [Glutamax] ）を補ったハム [Ham] のF12培地 (Life Technologies Ltd, Cat No. 31765-027) 中で細胞を維持する。週に一度、細胞を定期的に継代させ（1：5分割，175mm² フラスコ当たりの播種密度 = 約1～4百万）、そして2日ごとに新鮮な培地を与える。

継代後4～7日目に、細胞を（5% DMSOを含むハムのF12中で）フリーズダウン

10

20

30

40

50

し、そして結合実験における使用に必要なまで - 70 で貯蔵する。

【0138】

〔膜調製〕

冷凍細胞を急速に解凍し、そして過剰の培地で希釈する（各アリクオートを40 mLにする）。

遠心分離（21において3000 gで4分間）によって細胞を収集する。

細胞を既知量のアッセイ緩衝液中に再懸濁し、そして細胞計数を実施する。

ポリトロニング（セッティング5，10秒）によって、膜を調製する。

遠心分離（21において30，000 gで10分間）する。

適当な体積のアッセイ緩衝液に、ペレットを再懸濁して、 3×10^4 細胞 / 250 μ L アッセイを加える。 10

近年（1998年）において、細胞濃度を、 0.05×10^6 細胞 / 250 μ L アッセイ（必要とされる原液 = 0.25×10^6 細胞 / mL）に調整する。

アッセイにおいて、膜を迅速に使用する。

【0139】

〔アッセイの準備〕

Tecan Genesis / Miniprep handling station を用いて、医薬の希釈を実施する。

以下のとおりアッセイを準備する：

25 μ L [125 I] [6~14] ボンベシン（最終濃度0.05 - 0.1 nM； 20
NEN 377）

25 μ L 試験化合物 / 合計 / NSB

200 μ L 細胞膜調製

ウェルの深いマルチドロップ [Multidrop] を用いて、アッセイを加える。

合計体積 = 250 μ L。

非特異的結合は、1 μ M ボンベシン 1% DMSO（最終濃度）によって規定される。

〔1〕膜を加えて、インキュベーションを開始する。21でのインキュベーション及び渦巻き。

GRP アッセイ = 90分間；NMB アッセイ = 60分間。

〔2〕適当なブランデル [Brandel] 細胞収穫器を用いて、GF/C フィルター又はGF/C ユニフィルタープレート（1時間を超えて予め0.2% PEIに浸したもの）上に急速ろ過することによって、反応を終了させる。 30

〔3〕氷冷 HEPES - HCl（50 mM，pH 7.4，21）で洗浄する。

フィルターマット 合計洗浄体積 6 x 1 mL

ユニフィルタープレート 合計洗浄体積 2 x 1 mL

〔4〕50 で60分間ユニフィルターを乾燥する。マイクロシント - 0 [Microscint - 0]（50 μ L）を加え、トップ - シール A [Top-Seal A] でプレートを密封し、そしてトップカウント [Top Count] NXTを用いて数を数える。

【0140】

各アッセイプレート〔合計（1% DMSO）及び非特異的（1 μ M，1% DMSO）〕 40
に関して、レセプター上のリガンドに対する結合を測定する。こうして、レセプターに対する放射性リガンドの特異的結合を計算することができる。これに対して、競合する化合物の存在下での放射性リガンドの特異的結合を計算することができ、そして放射性リガンド結合の%阻害として表すことができる。

【0141】

本発明の化合物は、1000 nM未満のKiを有する強力なボンベシンアンタゴニストであることが分かっている。

更に、本発明の化合物は、BB2よりもBB1レセプターに対して10倍の感受性を有する。

実施例1の化合物は、82 nMのBB1 Ki、及び3590 nMのBB2に対するKi 50

を有する。

【0142】

〔MEDの治療〕

式(I)で表される化合物は、本明細書に記載の方法に従って、意識のある雄性ラットにおける陰茎の海綿内圧(intracavernosal pressure: ICP)の効果についてスクリーニングすることができる。

【0143】

(ICPプロトコル)

海綿内圧(Intracavernosal pressure: ICP)は、意識のあるラットにおいて、遠隔記録によって測定することができる。手術により、カテーテルを海綿体中に埋込む。前記カテーテルの末端は、装置につながっている。前記装置は、動物内から情報を感知し、処理し、そしてデジタル方式で伝達する。受信機が、前記埋込物からの高周波信号を、データ収集システムによって読み取り可能なデジタルパルス流に変換する。PCベースのシステムが、前記動物から遠隔測定されたデータを訂正する。

10

【0144】

(手術)

担体ガス(酸素0.5L/分及び亜酸化窒素1L/分)中の5%イソフルラン(商標)を使用して麻酔を誘導し、麻酔維持用に2%イソフルランに減少させて、全身麻酔を誘導及び維持する。麻酔誘導時、手術の日の最後、及び手術後最初の日の朝に、カルプロフェン〔Rimadyl(商標) Large Animal Injection, 50mg/mL, Pfizer Animal Health〕5mg/kgを皮下(s.c.)投与して、痛み及び不快感を最少にする。

20

【0145】

(海綿体プローブの埋込み)

腹の腹側部の皮膚を剃り、そして陰茎及び腹側の陰囊の周りの領域を含むまで広げる。前記の剃った領域を、清浄にし及び消毒する。前記ラットを仰向けにおく。陰茎の外側の付け根から尾の方へ約2cm正中線切開をする。陰茎の内部構造を位置決め及び露出し、そして海綿体を確認する。長さ約4cmの正中線開腹を実施して、腹腔まで到達させる。尾部の切り口を介して適当なトロカール及びカニューレで腹壁をピアシングする(内部のどの器官をも傷つけないように注意する)。尾の方に伸びているカテーテルであって、そのカテーテルの先端(tip)が、予め置いておいたカニューレを介して体壁を貫通している前記カテーテルによって、腹腔内に埋込体を配置する。使用する埋込物は、変形させた3mm先端(tip)を有するモデルTA11PA-C40(8mmカテーテル)(Data Sciences International Inc.)である。非吸収性の縫合系を用いて埋込体を腹壁に繫止し、そして腹部の切り口を部分的に閉じる。陰茎の先端を頭の方に曲げ、そして尾側の切り口を後退させて、術野を最適化する。陰茎の内部組織約10mmを、周囲の組織から注意深く単離する。尿道海綿体を片方に注意深く曲げて、海綿体に接近することができるようにする。変形したオーバーザニードルカテーテルを用いて海綿体に接近して、膜に孔を開ける。予め置いておいたカテーテルを介してカテーテルの先端を導入し、そして完全に挿入するまで前進させる。接近用カテーテルを慎重に除去して、適当な組織接着剤を挿入部位に塗布する。漏れについて監視する。適当な吸収性縫合系で閉じる前に、尾側の切り口の皮下脂肪層を閉じる。腹側の切り口を通じて暖められた塩水約5mLを滴下し、そして正中線の切り口を完全に閉じる。適当な吸収性縫合系で皮膚の切り口を閉じる。

30

40

【0146】

(術後管理)

手術後少なくとも7日間は毎日、次いで週に2~3日、食事及び水の摂取を測定し、及び体重を監視する。手術後3日間は、飲水中でLectade〔商標〕(Pfizer Animal Health)を与える。ラットを単独で収容し、そして手術後5日間、逆明/暗条件に移す。獣医学的外科医(又は副獣医学的外科医[Deputy])を指名

50

して、手術後2日間健康状態が継続したことに対する証明書を発行してもらう。手術後7日目から、実験的に使用を開始する。

【0147】

(実験手順)

逆明/暗条件の部屋の中で実験を行う。実験の日に、レシーバー・パッド (P h y s i o T e l [商 標] モデル R P C - 1 , D a t a S c i e n c e s I n t e r n a t i o n a l I n c .) 上のホーム籠中にラットを入れ、そして約1時間順化させる。ラットが自由に食事及び水を摂取することができることを保証する。海綿間圧 (I C P) の基準線を約5分間読み取る。そのデータを、フレキシブルディスク (フロッピー (登録商標)) を介してエクセル [E x c e l] のスプレッドシートに移す。前記ラットに、化合物を皮下注射するか又は頸静脈カテーテル (J V C) を介して注入する。 J V C を用いる場合には、投与後に無菌塩水でフラッシュし、そして塩水/グルコース・ロック溶液で密封する。化合物の投与と I C P 測定との間隔は、試験される化合物によって変化させることになる。良好な指針は、皮下注射後 30 ~ 60 分の間隔である。塩水中 50 % β -シクロデキストリンに試験化合物を溶解した。それらを、5 ~ 10 mg / kg の投与量で、皮下的に (s . c .) 投与した。塩酸アポモルフィン半水和物 (S i g m a A - 4393) は、勃起前 [p r o - e r e c t i l e] 特性を有するので、60 μ g / kg (s . c .) を、陽性対照として使用した。注射後 30 分の時点で開始して、15 分間 (すなわち、30 ~ 35 分) にわたって I C P を記録し、そして、15 分間の記録を更に 2 回、それぞれ注射後 60 分の時点及び注射後 120 分の時点で開始して繰り返す。 I C P を 15 分間記録する。レシーバーパッドからの信号を、データエクスチェンジマトリックス [D a t a E x c h a n g e M a t r i x] (商 標) に送り、すなわち、ソフトウェア (D a t a q u e s t A R T (商 標) , a c q u i s i t i o n s y s t e m , D a t a S c i e n c e s I n t e r n a t i o n a l I n c .) に送る。そのデータを、フレキシブルディスク (フロッピー (登録商標)) を介して、解析用のエクセルスプレッドシートに移す。

10

20

【0148】

(M E D の治療のための式 (I) で表される化合物と P D E 5 i との組合せ)

麻酔した勃起ウサギモデルにおける、陰茎の海綿間圧 (I C P) における式 (I) で表される化合物及び P D E 5 阻害剤の組合せの併用の効果を、以下のプロトコルに従って測定することができる。

30

【0149】

(実験プロトコル)

雄性ニュージーランドウサギ (~ 2 . 5 k g) を、フェースマスク越しの酸素吸入を維持しながら、メデトミジン [M e d e t o m i d i n e] [D o m i t o r (商 標)] 0 . 5 m L / k g [筋肉内 (i . m .)] 及びケタミン [V e t a l a r (商 標)] 0 . 2 5 m L / k g (i . m .) との組合せで予め薬物処理する。前記ウサギを、 P o r t e x (商 標) アンカフド [u n c u f f e d] 3 I D (内径 : i n t e r n a l d i a m e t e r) 気管内挿入管 [人工呼吸器に接続されており、そして換気速度が 1 分間当たり 30 ~ 40 呼吸に維持されていて、1 回呼吸量が約 18 ~ 20 m L であり、そして最大気道圧力が 10 c m H ₂ O である] を用いて気管切開する。次いで、麻酔薬をイソフルラン (商 標) に切り替え、そして 2 リットル / 分で O₂ を用いながら人工呼吸を継続する。右側の辺縁の耳静脈に、 23 G 又は 24 G カテーテルを用いてカニューレ挿管し、そして乳酸化リンガー溶液 [L a c t a t e d R i n g e r s o l u t i o n] を 0 . 5 m L / 分で灌流させた。前記ウサギを、侵襲性手術の間は 3 % イソフルランに維持し、麻酔維持用に 2 % まで落とした。左の頸静脈を露出し、単離し、次いで医薬及び試験化合物注入用の P V C カテーテル (17 ゲージ / 17 G) をカニューレ挿管した。

40

【0150】

前記ウサギの左鼠径部領域の毛を剃り、そして太ももに沿って約 5 c m 垂直方向に切開した。大腿静脈及び動脈を露出し、単離し、次いで医薬及び化合物注入用の P V C カテー

50

テル (17 G) をカニューレ挿管した。カテーテルを 10 cm の深さで挿入して、カテーテルが腹大動脈に達することを保証して、大腿動脈に対するカニューレ挿管を繰り返した。この動脈カテーテルを、グールド [Gould] システムにつないで、血圧を記録した。血液ガス分析用のサンプルも動脈カテーテルを介して採取した。収縮期血圧及び拡張期血圧を測定し、そして平均動脈血圧を、式：

$$(\text{拡張期血圧} \times 2 + \text{収縮期血圧}) \div 3$$

を用いて計算した。パルスオキシメーター及び Po - ne - mah データ獲得ソフトウェアシステム (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc) を介して心拍数を測定した。

【 0151 】

腹腔内に、垂直な正中線切開を実施した。前記切開は、長さ約 5 cm であり、ちょうど恥骨上であった。脂肪及び筋肉を、おおまかに解剖して除去して、体腔を下方に走る下腹神経を露出させた。恥骨上に位置する大腿静脈及び大腿動脈に損傷を与えないように、恥骨壁の横側の曲線の近くを維持することが非常に重要であった。坐骨神経及び骨盤神経はより深くに位置し、ウサギの背側を更に切開をした後に位置をつきとめた。坐骨神経を確認したら、骨盤神経の位置を容易につきとめられた。用語「骨盤神経」は、おおまかな意味で使用する〔この問題における解剖学書籍は、前記神経を充分詳細に同定することができない〕。しかしながら、前記神経の刺激は、海綿内圧及び海綿体血流の増加、及び骨盤領域の神経支配を生じる。骨盤神経を周囲の組織から単離し、そしてハーバード双極刺激電極 [Harvard bipolar stimulating electrode] を、その神経の周囲に配置した。前記神経をわずかに持ち上げて張力をいくらか加え、次いで前記電極をしっかりと位置に固定した。軽パラフィン油約 1 mL を、前記神経および電極の周囲に配置させた。前記軽パラフィン油は、前記神経に対する保護的潤滑剤として作用し、前記電極の血液混入を防ぐ。前記電極を、ガラス製 S88 スティミュレーターに接続した。以下のパラメーター、すなわち、- 5 V、パルス幅 0.5 ms、周波数 16 Hz で刺激時間 20 秒で、前記骨盤神経を刺激した。前記神経を 15 ~ 20 分毎に刺激した場合に、再現性のある応答が得られた。前記パラメーターを使用して数回の刺激を実施して、平均制御応答を確立した。ハーバード 22 注入ポンプを用いて頸静脈を介して試験すべき化合物を注入して、連続的な 15 分間の刺激サイクルを実施させる。皮膚及び陰茎の周囲の結合組織を除去して、陰茎を露出させた。カテーテルセット (Insyte - W, Becton - Dickinson 20 Gauge 1.1 x 48 mm) を、白膜 [tunica albuginea] を通じて、左の海綿体空間に挿入し、そして針を除去して可きょう性のカテーテルを残した。このカテーテルを、圧力変換器 (Ohmeda 5299 - 04) を介してグールドシステムにつないで、海綿内圧 (ICP) を記録した。海綿内圧を確立したら、前記カテーテルを、ベトボンド [Vetbond] (組織接着剤, 3M) を用いて決まった場所で密封した。パルスオキシメーター及び Po - ne - mah データ獲得ソフトウェアシステム (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc) を介して、心拍数を測定した。

【 0152 】

Po - ne - mah データ獲得ソフトウェア (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc) を用いて流量計からの直接的な数字として、又はグールドチャートレコーダートレースから間接的に、海綿内血流を記録した。実験の開始時に、目盛をセットした (組織 100 g 当たり 0 ~ 125 mL / 分) 。

【 0153 】

(F S A D の治療)

セロトニン 5HT2C レセプターアゴニストは、麻酔された性的覚醒モデルのウサギにおける、骨盤神経により刺激される女性器血流の増加を、増強する。

正常な性的覚醒反応は、性的興奮の間に観察される多くの生理学的反応を含む。これら

10

20

30

40

50

の変化、例えば、膣の充血、陰唇の充血、及び陰核の充血は、性器血流の増加の結果として生じる。充血は、血しょう浸出を介する膣潤滑の増加、膣のコンプライアンス（膣の平滑筋の弛緩）の増加、及び膣及び陰核の感受性の増加をもたらす。

【0154】

女性の性的覚醒障害（FSAD）は、閉経前の、閉経期の、及び閉経後の（±HRT）女性の40%までが罹病している頻度の高い性的障害である。FSADの最も重要な帰結は、減少した性器の充血又は膨潤（これ自体は、膣潤滑の欠如及び快い性器感覚の欠如として現れる）である。次に重要な帰結としては、性的欲求の減少、性交時の痛み、及びオルガスムに達することの困難性を挙げることができる。FSADの最も一般的な原因は、膣、陰唇、及び陰核の減少した充血の結果の、減少した性器血流である（「Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T. (1999a). Double blind placebo controlled study with crossover to assess effect of sildenafil on physiological parameters of the female sexual response. J. Urol., 161, 805」; 「Goldstein, I. & Berman, J. R. (1998). Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. Int. J. Impot Res., 10, S84-S90」; 「Park, K., Goldstein, I., Andry, C., (1997). Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. Int. J. Impotence Res., 9, 27-37」; 「Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L. (1999). Effect of sexual stimulation and age on genital blood flow in women with sexual stimulation. J. Urol., 161, 688」）。

【0155】

本明細書で説明するように、本発明は、性器の血流を増加させることによってFSADに罹病している女性において正常な性的覚醒反応を回復又は強化するための手段を提供する。

【0156】

〔方法〕

雌性のニュージーランドウサギ（-2.5kg）を、フェースマスク越しの酸素吸入を維持しながら、メドミジン〔Domitor（商標）〕0.5mL/kg〔筋肉内（i.m.）〕及びケタミン〔Vetalar（商標）〕0.25mL/kg（i.m.）の組合せで、予め薬物処理した。前記ウサギを、Portex（商標）アンカフド〔uncuffed〕気管内挿入管3ID（内径：internal diameter）〔人工呼吸器に接続されており、そして換気速度が1分間当たり30～40呼吸に維持されており、1回呼吸量が約18～20mLであり、そして最大気道圧力が10cmH₂Oである〕を用いて気管切開した。次いで、麻酔薬をイソフルラン（商標）に切り替え、そして2リットル/分でO₂を用いながら人工呼吸を継続した。右側の辺縁の耳静脈に、23G又は24Gカテーテルを用いてカニューレ挿管し、そして乳酸化リンガー溶液〔Lactated Ringer solution〕を0.5mL/分で灌流させた。前記ウサギを、侵襲性手術の間は3%イソフルランに維持し、麻酔維持用に2%まで落とした。

【0157】

前記ウサギの左鼠径部領域の毛を剃り、そして太ももに沿って約5cm垂直方向に切開した。大腿静脈及び動脈を露出し、単離し、次いで医薬及び化合物注入用のPVCカテーテル（17G）をカニューレ挿管した。大腿動脈に対するカニューレ挿管を繰り返した。

カテーテルを10cmの深さで挿入して、カテーテルが腹大動脈に達することを保証した。この動脈カテーテルを、グールドシステムにつないで、血圧を記録した。血液ガス分析用のサンプルも動脈カテーテルを介して採取した。収縮期血圧及び拡張期血圧を測定し、そして平均動脈血圧を、式：

$$(\text{拡張期血圧} \times 2 + \text{収縮期血圧}) \div 3$$

を用いて計算した。パルスオキシメーター及びPonemahデータ獲得ソフトウェアシステム(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc)を介して心拍数を測定した。

【0158】

腹腔内に、垂直な正中線切開を実施した。前記切開は、長さ約5cmであり、ちょうど恥骨上であった。脂肪及び筋肉を、おおまかに解剖して除去して、体腔を下方に走る下腹神経を露出させた。恥骨上に位置する大腿静脈及び大腿動脈に損傷を与えないように、恥骨壁の横側の曲線の近くを維持することが非常に重要であった。坐骨神経及び骨盤神経はより深くに位置し、ウサギの背側を更に切開をした後に位置をつきとめた。坐骨神経を確認したら、骨盤神経の位置を容易につきとめることができた。用語「骨盤神経」は、おおまかな意味で使用する〔この問題における解剖学書籍は、前記神経を充分詳細に同定することができない〕。しかしながら、前記神経の刺激は、膣及び陰核の血流の増加、及び骨盤領域の神経支配を生じる。骨盤神経を周囲の組織から単離し、そしてハーバード双極刺激電極を、その神経の周囲に配置した。前記神経をわずかに持ち上げて張力をいくらか加え、次いで前記電極をしっかりと位置に固定した。軽パラフィン油約1mLを、前記神経および電極の周囲に配置させた。前記軽パラフィン油は、前記神経に対する保護的潤滑剤として作用し、前記電極の血液混入を防ぐ。前記電極は、ガラス製S88スティミュレーターに接続した。以下のパラメーター、すなわち、-5V、パルス幅0.5ms、周波数2~16Hzで刺激時間10秒で、前記骨盤神経を刺激した。前記神経を15~20分毎に刺激した場合に、再現性のある応答が得られた。各実験の開始時点で周波数応答曲線を決定して、準最大応答として使用するのに最適な周波数(通常、4Hz)を決定した。恥骨の尾側末端において、腹側正中線切開を実施して、恥骨領域を露出した。結合組織を除去して、陰核の皮膜を露出させて、その壁面が小さな血管から単離されていることを保証した。任意の結合組織を除去することによって、外部陰核壁も露出させた。レーザー・ドップラー・フロー・プローブ1つを、プローブの軸が半分まで見えるように、膣中に3cm挿入した。第2プローブを、前記外部陰核壁の真上になるように配置した。次いで、信号が得られるまで、これらのプローブの位置を調節した。第2プローブは、外部陰核壁上の血管の表面の真上に配置した。両方のプローブは、止め具で止めた。

【0159】

〔データ記録〕

Ponemahデータ獲得ソフトウェア(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc)を用いて流量計からの直接的な数字として、又はグールドチャートレコーダートレースから間接的に、膣血流及び陰核血流を記録した。実験の開始時に、目盛をセットした(組織100g当たり0~125mL/分)。

全データを、平均±平均の標準誤差(s.e.m.)として報告することができる。

【0160】

式(I)で表される化合物は、単独で投与することができるが、一般的には、意図する投与経路及び標準的な製剤学的慣行を鑑みて選択される適切な製剤学的な賦形剤、希釈剤、又は担体と混合して投与されるであろう。

従って、本発明は、式(I)で表される化合物及び薬剤学的に許容することのできる希釈剤又は担体を含む、組成物を提供する。

【0161】

式(I)で表される化合物は、例えば、錠剤、カプセル、卵[ovule]、エリキシル、溶液、又は懸濁液の形態(これは、速放性の用途、遅放性の用途、変放性の用途、徐

10

20

30

40

50

放性の用途、パルス化された放出の用途、又は制御された放出の用途用の香料又は着色剤を含むこともできる)で、経口的、経類的、又は舌下的に投与することができる。

【0162】

前記錠剤は、賦形剤、例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、及びグリシン、崩壊剤、例えば、デンプン(好ましくは、コーン、ポテト、又はタピオカのデンプン)、デンプングリコレートナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、及び或る種のコンプレックスシリケート、並びに顆粒化結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチン、及びアラビアゴムを含むことができる。更に、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、及びタルクを含むことができる。

10

【0163】

同様のタイプの固形組成物も、ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することができる。これに関連する好ましい賦形剤としては、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖、又は高分子量ポリエチレングリコールを挙げることができる。水性懸濁液及び/又はエリキシル用に、式(I)で表される化合物を、種々の甘味剤又は香料、着色剤、又は染料、並びに乳化剤及び/又は懸濁化剤、並びに希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、及びグリセリン、並びにそれらの組合せと組み合わせることができる。

【0164】

また、式(I)で表される化合物を、非経口的に、例えば、静脈内、関節内、腹膜内、クモ膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、又は皮下的に投与することもでき、あるいはそれらを、注入技術によって投与することができる。前記非経口投与用には、滅菌水溶液の形態でそれらを使用することが最も好ましく、これは、別の物質、例えば、十分な塩又はグルコースを含ませて、その溶液を血液と等張とすることができる。前記水溶液は、必要であれば、適切に緩衝化(好ましくは、pH 3~9)されていることが好ましい。滅菌条件下における適当な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術によって容易に達成される。

20

【0165】

また、式(I)で表される化合物は、鼻腔内投与するか、又は吸入により投与することもでき、そして便利には、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA134A[商標])、又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA227EA[商標])、二酸化炭素、又は他の適切な気体を使用するか又は使用しない加圧された容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザーからのエアロゾルスプレー又は乾燥粉末吸入器提供の形態で配達される。加圧されたエアロゾルの場合、計量された量を供与するための弁を提供することによって、投与量単位を決定することができる。加圧された容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を、例えば、溶媒としてエタノールと噴射剤との混合物(これは、更に、潤滑剤、例えば、ソルビタントリオレート)を使用して、含むことができる。吸入器又は注入器で使用するための(例えばゼラチンから製造される)カプセル及びカートリッジを、式(I)で表される化合物と適切な粉剤基剤(例えばラクトース又はデンプン)との粉末混合物を含んで製剤化することができる。

30

40

【0166】

あるいは、式(I)で表される化合物を、坐薬又は腔坐薬の形態で投与するか、又はそれらを、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、又は粉剤の形態で、局所的に適用することができる。また、式(I)で表される化合物を、例えば皮膚パッチを用いることによって、経皮的に投与することもできる。また、式(I)で表される化合物を、肺経路又は直腸経路によって投与することもできる。

【0167】

50

皮膚への局所投与用に、式（Ⅰ）で表される化合物を、懸濁又は溶解、例えば、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化剤、及び水の１種以上との混合物中に懸濁又は溶解した活性化合物を含む適当な軟膏として、製剤化することができる。あるいは、式（Ⅰ）で表される化合物を、懸濁又は溶解、例えば、鉱油、ソルビタン・モノステアレート、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート 60、セチルエステル蠟、セテアリル [c e t e a r y l] アルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水の１種以上の混合物中に懸濁又は溶解した適当なローション又はクリームとして製剤化することができる。

【 0 1 6 8 】

10

また、式（Ⅰ）で表される化合物を、シクロデキストリンと組み合わせて用いることもできる。シクロデキストリンは、薬剤分子と封入複合体及び非封入複合体を形成することが知られている。薬剤 - シクロデキストリン複合体の形成は、薬剤分子の溶解性、溶解速度、生物学的利用能、及び / 又は安定性特性を変化させることができる。薬剤 - シクロデキストリン複合体は、一般的に、殆どの損傷形態及び投与経路に対して有用である。薬剤との直接複合化の代わりに、前記シクロデキストリンを、補助添加物として、例えば、担体、希釈剤、又は溶解補助剤として用いることができる。α - 、β - 、及びγ - シクロデキストリンが最も一般的に用いられており、そして、適当な例が、WO - A - 9 1 / 1 1 1 7 2、WO - A - 9 4 / 0 2 5 1 8、及び WO - A - 9 8 / 5 5 1 4 8 に記載されている。

20

【 実施例 】

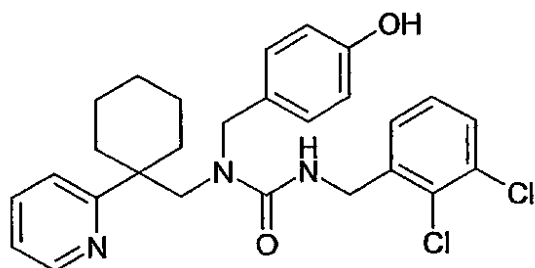
【 0 1 6 9 】

以下の限定することのない実施例によって本発明を更に説明する。

（ 実施例 1 ）

3 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

【 化 1 5 】



30

トリエチルアミン (1 6 7 μ L , 1 . 2 m m o l) を含むジクロロメタン (2 m L) 中に 2 , 3 - ジクロロベンジルアミン (1 0 6 m g , 0 . 6 m m o l) を溶解し、そして 0 、窒素雰囲気下で、ジクロロメタン (5 m L) 中のトリホスゲン (5 7 m g , 0 . 2 m m o l) の溶液に、5 分間かけて加えた。その混合物を 1 0 分間攪拌し、そして調製例 3 0 からのアミン (1 4 8 m g , 0 . 5 m m o l) を加え、そして 1 0 分間攪拌した後に、水 (5 m L) を加えた。相を分離し、そしてジクロロメタン層を減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [1 0 g - R e d i S e p (商 標) カートリッジ上、酢酸エチル : ヘプタン (3 5 : 6 5) を使用] により精製して、標記化合物 (1 4 2 m g) を得た。

40

¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : δ 1 . 1 7 (m , 2 H) , 1 . 2 4 (m , 1 H) , 1 . 5 3 (m , 5 H) , 2 . 3 8 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (s , 2 H) , 3 . 5 6 (s , 2 H) , 4 . 1 7 (m , 2 H) , 6 . 6 8 (m , 4 H) , 6 . 8 3 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (m , 1 H) , 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 4 8 (d d , 2 H) , 7 . 7 9 (d d , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 9 . 2 3 (s , 1 H) 。

L R M S (E S ⁺) m / z 4 9 8 , 5 0 0 [M + H] ⁺

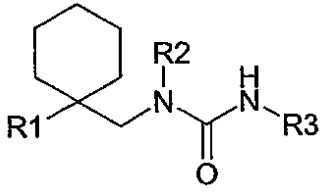
50

【 0 1 7 0 】

(実 施 例 2 ～ 5)

一 般 式 :

【 化 1 6 】

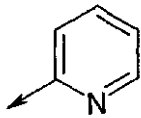
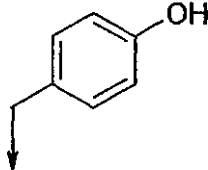
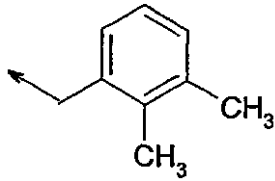
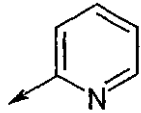
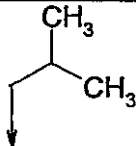
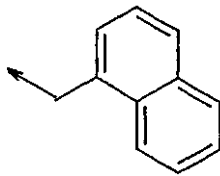
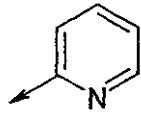
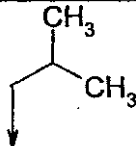
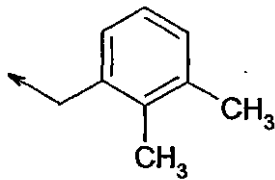
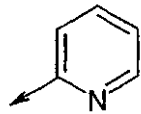
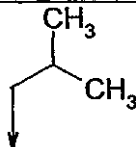
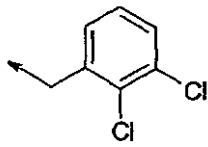


10

で表される以下の表に記載の化合物を、適切なベンジルアミン及び二級アミンを用いて、
実施例 1 の方法と同様の方法によって調製した。

【 0 1 7 1 】

【化 17】

実施例 番号	R1	R2	R3
2			
3			
4			
5			

10

20

30

40

【0172】

(実施例2)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.10 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.51 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.60 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.98 (dd, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

LRMS (ES $^+$) m/z 458 [M+H] $^+$

【0173】

50

(実施例 3)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.58 (d, 6H)、1.10 (m, 2H)、1.20 (m, 1H)、1.50 (m, 5H)、1.70 (m, 1H)、2.28 (m, 4H)、3.43 (m, 2H)、4.62 (d, 2H)、6.60 (dd, 1H)、7.19 (m, 1H)、7.39 (m, 2H)、7.46 (dd, 1H)、7.51 (m, 2H)、7.71 (dd, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.92 (m, 1H)、8.17 (m, 1H)、8.58 (m, 1H)。

LRMS (ES $^+$) m/z 430 [M+H] $^+$

【0174】

(実施例 4)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.58 (d, 6H)、1.10 (m, 2H)、1.22 (m, 1H)、1.51 (m, 5H)、1.41 (s, 1H)、2.12 (s, 3H)、2.29 (m, 7H)、3.44 (s, 2H)、4.18 (d, 2H)、6.48 (dd, 1H)、7.01 (m, 3H)、7.20 (m, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、8.57 (d, 1H)、

LRMS (ES $^+$) m/z 408 [M+H] $^+$

【0175】

(実施例 5)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.58 (d, 6H)、1.13 (m, 2H)、1.24 (m, 1H)、1.65 (m, 5H)、1.73 (m, 1H)、2.31 (m, 4H)、3.46 (s, 2H)、4.16 (d, 2H)、6.73 (dd, 1H)、7.11 (m, 2H)、7.17 (dd, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.74 (d, 1H)、8.57 (d, 1H)。

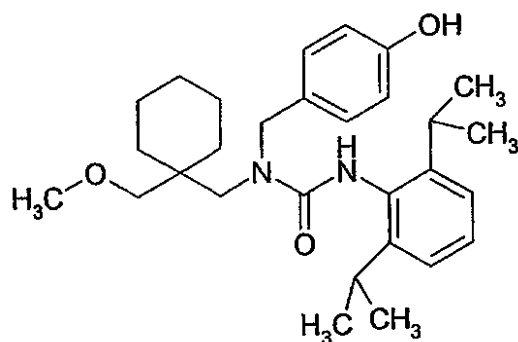
LRMS (ES $^+$) m/z 448, 450 [M+H] $^+$

【0176】

(実施例 6)

3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1-(1-メトキシメチルシクロヘキシルメチル)-尿素

【化18】



ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例 20 からのアミン (300 mg, 1.1 mmol) の溶液に、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート (250 mg, 1.2 mmol) を加え、そして 1 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で蒸発させ、そしてその残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、ヘプタン中 10~40% 酢酸エチルを使用〕により精製して、標記化合物 (420 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 1.13 (d, 6H)、1.23 (m, 6H)、1.39 (m, 4H)、1.56 (m, 9H)、3.06 (m, 2H)、3.29 (s, 3H)、3.42 (m, 2H)、5.53 (s, 2H)、5.58 (s, 1H)、6.66 (d, 2H)、7.11 (m, 4H)、7.21 (d, 1H)。

LRMS (ES $^+$) m/z 467 [M+H] $^+$

【0177】

10

20

30

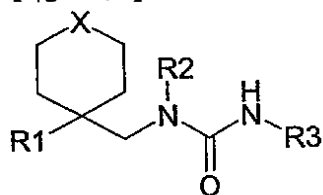
40

50

(実施例 7 ~ 10)

一般式：

【化 19】



で表される以下の表に記載の化合物を、適切なベンジルアミン及び適切なイソシアネート
を用いて、実施例 6 の方法と同様の方法によって調製した。 10

【 0 1 7 8 】

【化 20】

実施例 番号	R1	X	R2	R3
7		-CH2-		
8		-O-		
9		-CH2-		
10		-CH2-		

【 0 1 7 9 】

(実施例 7)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.15 (m, 20H)、1.60 (m, 3H)、2.09 (m, 2H)、2.81 (m, 2H)、3.72 (s, 2H)、4.19 (q, 2H)、4.45 (s, 2H)、5.06 (s, 1H)、5.72 (s, 1H)、6.79 (d, 2H)、7.07 (d, 2H)、7.19 (m, 3H)。

LRMS (AP^+) m/z 495 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0180】

(実施例8)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (s, 6H)、1.14 (s, 6H)、2.13 (m, 2H)、2.38 (d, 2H)、2.71 (m, 2H)、3.53 (t, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.91 (m, 4H)、5.79 (s, 1H)、5.92 (s, 1H)、6.72 (d, 2H)、6.98 (d, 2H)、7.06 (d, 2H)、7.19 (m, 2H)、7.42 (d, 1H)、7.73 (dd, 1H)、8.64 (d, 1H)。

LRMS (AP^+) m/z 502 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0181】

(実施例9)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (m, 4H)、1.59 (m, 4H)、2.44 (d, 2H)、3.50 (s, 2H)、3.97 (s, 2H)、4.24 (d, 2H)、4.93 (t, 1H)、6.53 (s, 1H)、6.59 (d, 2H)、6.79 (d, 2H)、6.99 (d, 1H)、7.09 (m, 2H)、7.29 (s, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)、8.52 (d, 1H)。

LRMS (AP^+) m/z 497, 499 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0182】

(実施例10)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.20 (m, 4H)、1.22 (d, 3H)、1.58 (m, 4H)、2.39 (t, 2H)、3.43 (s, 2H)、4.02 (q, 2H)、4.72 (d, 1H)、5.66 (1H, m)、6.19 (s, 1H)、6.59 (d, 2H)、6.82 (d, 3H)、7.20 (d, 1H)、7.24 (m, 1H)、7.38 (dd, 1H)、7.44 (m, 3H)、7.73 (d, 1H)、7.82 (d, 1H)、8.01 (d, 1H)、8.27 (d, 1H)。

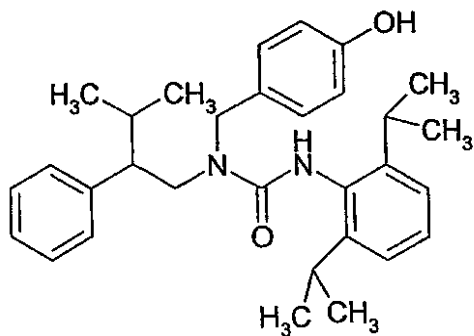
LCMS (AP^+) m/z 494 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0183】

(実施例11)

3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1-(3-メチル-2-フェニルブチル)-尿素

【化21】



ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例36からのアミン (220 mg, 0.7 mmol) の溶液に、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート (110 mg, 0.9 mmol) を加えた。その混合物を20分間攪拌し、次いで減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として最初にジクロロメタン中0

10

20

30

40

50

～ 10 % ジエチルエーテルを使用、次いで第二カラム上、ヘプタン中 20 ～ 30 % 酢酸エチルを使用〕によって精製して、標記化合物 (70 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.76 (d, 3H)、0.87 (s, 3H)、1.07 (m, 9H)、1.23 (s, 3H)、1.94 (m, 1H)、2.59 (s, 1H)、2.84 (m, 2H)、3.62 (dd, 1H)、3.97 (d, 1H)、4.04 (dd, 1H)、4.18 (d, 1H)、5.12 (s, 1H)、5.36 (s, 1H)、6.73 (d, 2H)、7.02 (d, 2H)、7.06 (s, 1H)、7.19 (m, 1H)、7.24 (m, 4H)、7.30 (m, 2H)。

LRMS (ES⁺) m/z 473 [M+H]⁺

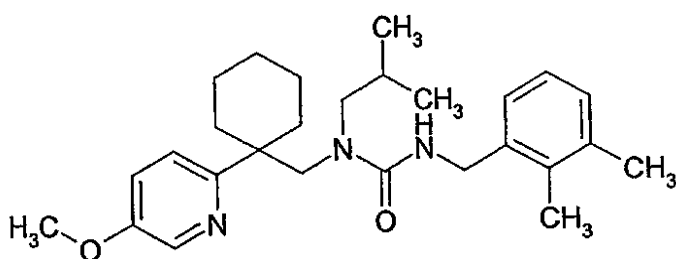
【0184】

10

(実施例 12)

3 - (2, 3 - ジメチル - ベンジル) - 1 - イソブチル - 1 - [1 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

【化 22】



20

1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 中の 2 - メチルプロピオンアルデヒド (53 μ L, 1 mmol) 及び [1 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシル] - メチルアミン (WO 98 077 18) (220 mg, 1 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (422 mg, 2 mmol) を少しずつ加え、そして室温で 18 時間撹拌した。その反応混合物を、炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、そして調製例 32 からのイソシアネート (161 μ L, 1 mmol) を加えた。その混合物を、10 分間撹拌し、次いでクロマトグラフィー [10 g - Redi Sep (商標) カートリッジ上、酢酸エチル:ヘプタン (10:90 から 50:50) の溶離勾配を使用] により精製し、次いで HPLC [溶離液として水中 60 ～ 10 % アセトニトリルを使用] により更に精製して、標記化合物 (115 mg) を得た。

30

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.79 (d, 6H)、1.22 (m, 3H)、1.56 (m, 5H)、1.96 (m, 1H)、2.14 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.38 (d, 2H)、2.76 (s, 2H)、3.39 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、4.14 (d, 2H)、4.30 (t, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.10 (m, 3H)、7.22 (d, 1H)、8.07 (d, 1H)。

LRMS (ES⁺) m/z 438 [M+H]⁺

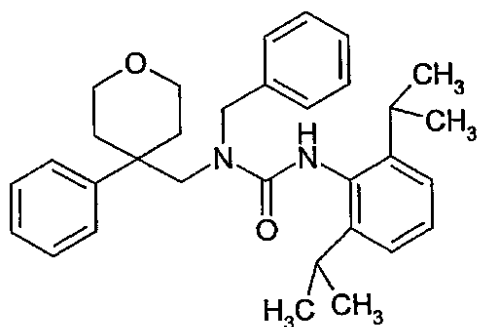
【0185】

(実施例 13)

40

1 - ベンジル - 3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 尿素

【化 2 3】



10

トルエン（50 mL）中のベンズアルデヒド（106 mg，1 mmol）及び調製例 34 からのアミン（191 mg，1 mmol）の溶液を、ディーン・アンド・スターク・トラップ [Dean and Stark trap] を用いて、還流温度で 2 時間加熱し、その後、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、エタノール（15 mL）中に溶解し、ナトリウムボロハイドライド（58 mg，1.5 mmol）を加え、そしてその混合物を室温で 18 時間撹拌した。その反応混合物を、水で希釈し、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、ジクロロメタンと 1 N 水酸化ナトリウム溶液との間で分配した。その水溶液をジクロロメタンで 2 回抽出し、そして一緒にしたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、N，N - ジメチルホルムアミド（5 mL）中に溶解し、そして N，N - ジメチルホルムアミド（2 mL）中の 2，6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート（203 mg，1 mmol）を加えた。その混合物を、室温で 18 時間撹拌した後に、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上で酢酸エチル：ヘプタン（0：100 から 20：80）の溶離勾配を使用、次いで C 18 シリカ上で水中 0～10% メタノールを溶離液として使用〕によって精製した。その残さを、ヘプタンから再結晶化して、標記化合物（213 mg）を得た。

20

^1H NMR (CDCl₃，400 MHz)： δ 0.92 (s，6 H)、1.19 (s，6 H)、2.08 (m，4 H)、2.66 (m，2 H)、3.60 (m，2 H)、3.73 (s，2 H)、3.81 (s，2 H)、3.90 (m，2 H)、5.39 (s，1 H)、7.10 (m，4 H)、7.19 (m，1 H)、7.30 (m，4 H) 7.41 (m，4 H)。

30

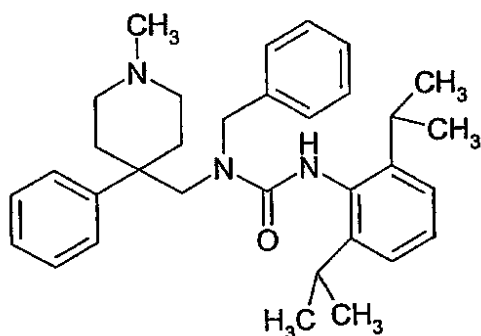
LCMS (AP⁺) m/z 500 [M + H]⁺

【0186】

(実施例 14)

1 - ベンジル - 3 - (2，6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 尿素

【化 2 4】



40

(1 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - メチルアミン (Gazz. Chim. Ital. 86; 1956; 515) (204 mg，1 mmol) 及びベンズア

50

ルデヒド (106 mg, 1 mmol) をトルエン (50 mL) 中に溶解し、そしてディーン・アンド・スターク・トラップを用いて還流温度で2時間加熱した後に、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、エタノール (15 mL) に溶解し、そしてナトリウムボロハイドライド (57 mg, 1.5 mmol) を加えた。その混合物を、室温で18時間撹拌し、次いで水を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジクロロメタンと1 N 水酸化ナトリウム溶液との間で分配した。その水溶液をジクロロメタンで2回抽出し、そして一緒にしたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解し、そしてN, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (203 mg, 1 mmol) を加えた。その混合物を、室温で18時間撹拌した後に、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、酢酸エチル中に溶解し、そして炭酸ナトリウム溶液 (10 % 重量 / 体積)、ブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、クロマトグラフィー [C18 シリカゲル上, 溶離液として水中0 ~ 100 % メタノールを使用] によって精製して、標記化合物 (259 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.94 (s, 6 H)、1.17 (s, 6 H)、2.21 (m, 9 H)、2.73 (m, 4 H)、3.73 (s, 2 H)、3.79 (m, 2 H)、5.36 (s, 1 H)、7.04 (m, 4 H)、7.19 (m, 1 H)、7.29 (m, 4 H) 7.40 (m, 4 H)。

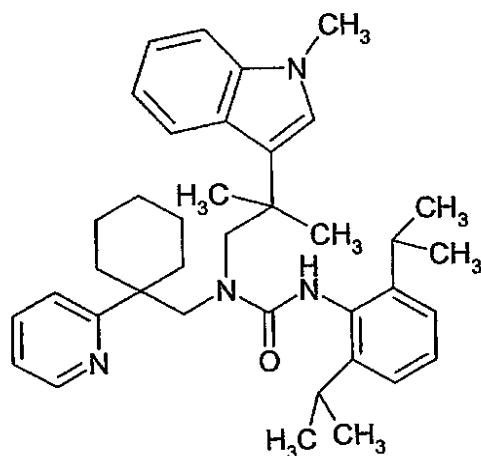
実測値 : C, 79.62 ; H, 8.80 ; N, 8.48 ; C₃₃H₄₃N₃O ; 理論値 : C, 79.64 ; H, 8.71 ; N, 8.44 %。

【0187】

(実施例15)

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - [2 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - プロピル] - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

【化25】



調製例24からのアミン (114 mg, 0.6 mmol) 及び2 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - プロピオンアルデヒド (W09633211) (121 mg, 0.6 mmol) をトルエン中に溶解し、そしてディーン・アンド・スターク・トラップを用いて還流温度で3.5時間加熱し、その後、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、エタノール (10 mL) 中に溶解し、そしてナトリウムボロハイドライド (35 mg, 0.9 mmol) を加えた。その混合物を、室温で18時間撹拌し、次いで水 (500 μ L) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジクロロメタンと水との間で分配した。その水溶液を、ジクロロメタンで2回抽出し、そして一緒にしたジクロロメタン層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解し、そしてN, N - ジメチ

ルホルムアミド (2 mL) 中の 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (203 mg, 1 mmol) を加えた。その混合物を、室温で 18 時間攪拌した後に、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘプタン (0 : 100 から 20 : 80) の溶離勾配を使用〕によって精製した。その残さを、酢酸エチル / ヘプタンから再結晶化して、標記化合物 (148 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.05 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.46 (m, 6H), 1.30 (s, 6H), 2.24 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.10 (m, 8H), 7.32 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.49 (m, 1H)。

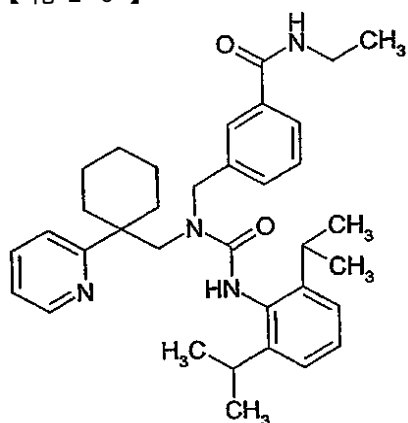
10

【0188】

(実施例 16)

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - エチル - ベンズアミド

【化 26】



20

調製例 37 からの二級アミン (0.35 g, 1.0 mmol) をクロロホルム (10 mL) 中に溶解し、そして 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (0.22 mL, 1.02 mmol) を加え、その混合物を、室温で 48 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル：ヘキサン (50 : 50) を使用〕によって精製して、標記化合物 (0.464 g) を得た。

30

LRMS (APCI) m/z 555 [M + H] $^+$

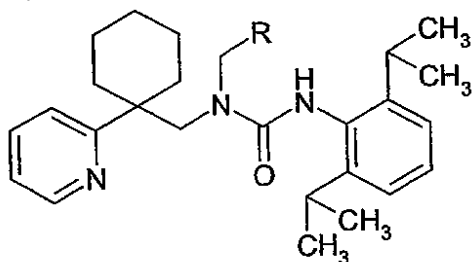
HPLC ベックマン C_{18} 4.6 x 250 mm, 50 : 50 (水 / アセトニトリル) + 0.1% トリフルオロ酢酸, 1.5 mL / 分, 214 nm, 4.074 分間。

【0189】

(実施例 17 ~ 30)

一般式：

【化 27】



40

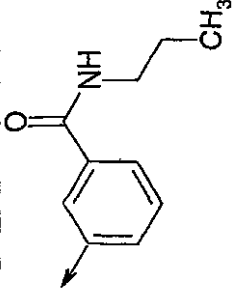
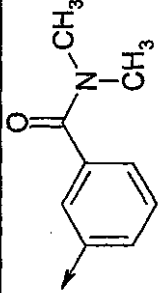
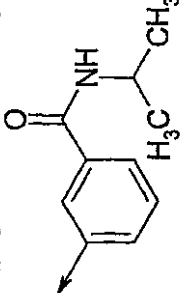
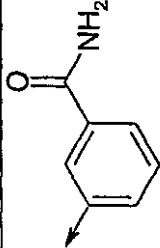
で表される以下の表に記載の化合物を、適切な二級アミン及び 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネートを用いて、実施例 16 の方法と同様の方法によって調製した。

50

【 0 1 9 0 】

表 3

【 化 2 8 】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS LRMS (APCI) <i>m/z</i>	物理的データ
17		71	569 [M+H] ⁺	HPLC Beckman C ₁₈ 4.6x250 mm, 50:50 (水/アセトニトリル) +0.1%トリフルオロ酢酸, 1.5 ml/min, 214nm, 5.171min.
18		90	555 [M+H] ⁺	融点 187-188 °C
19		90	569 [M+H] ⁺	融点 190-191 °C
20 (a)		76	527 [M+H] ⁺	HPLC Beckman C ₁₈ 4.6x250 mm, 50:50 (水/アセトニトリル) +0.1%トリフルオロ酢酸, 1.5 ml/min, 214nm, 3.084min.

【 0 1 9 1 】

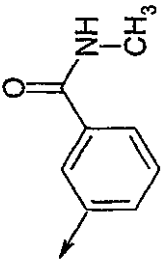
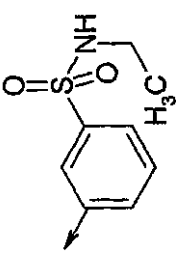
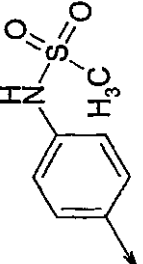
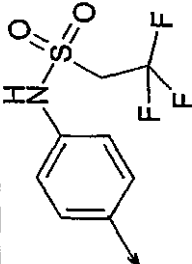
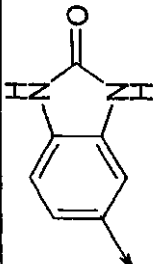
10

20

30

40

【化 2 9】

21 (a)		67	541 [M+H] ⁺	融点 155-156 °C
22 (b)		50	591 [M+H] ⁺	融点 149.1-149.5 °C
23 (b)		38	577 [M+H] ⁺	
24 (b)		78	645 [M+H] ⁺	融点 197-198° (dec).
25		55	540 [M+H] ⁺	融点 159-161°

【 0 1 9 2 】

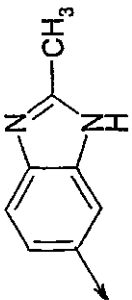
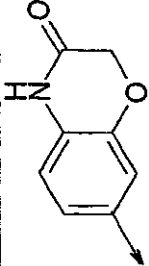
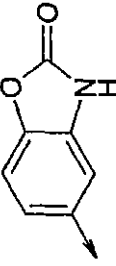
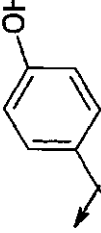
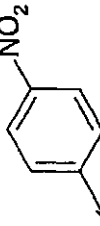
10

20

30

40

【化 3 0】

26 (c)		63	538 [M+H] ⁺	融点 154-156°
27 (c)		86	555 [M+H] ⁺	融点 115-118°
28 (c)		91	541 [M+H] ⁺	融点 176-177°
29		70	514 [M+H] ⁺	HPLC Beckman C ₁₈ 4.6x250 mm, 50:50 (水/アセトニトリル) +0.1%トリフルオロ酢酸, 1.5 ml/min, 214nm, 5.515min.
30 (b)		91		融点 144.3-145.5°C

(a)・・・反応溶媒として酢酸エチルを使用し、そしてラセミ混合物からのろ過により生成物を単離した。

(b)・・・反応溶媒としてジクロロメタンを使用した。ジエチルエーテルで粉末化した後にクロマトグラフィーをせずに、生成物を単離した。

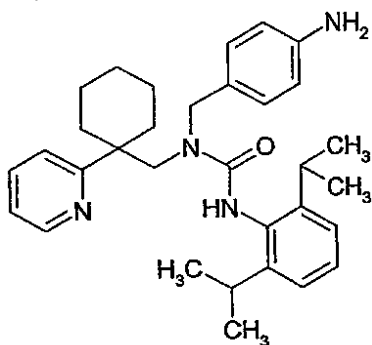
(c)・・・反応溶媒としてテトラヒドロフランを使用し、そしてクロマトグラフィーをせずに生成物を単離した。

【0193】

(実施例 31)

1 - (4 - アミノ - ベンジル) - 3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

【化 3 1】



10

メタノール（50 mL）及びテトラヒドロフラン（50 mL）中の実施例 30 からのニトロ化合物（7.28 g, 13.77 mmol）及びラネー（商標）ニッケル（5.4 g）を、50 psi で 10 時間水素化した。その反応混合物を、ろ過し、そしてろ液を濃縮して、標記化合物を得た。

L R M S (A P C I) m/z 499 [M + H] ⁺

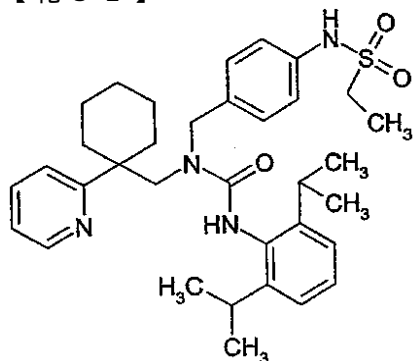
【 0 1 9 4 】

（実施例 3 2）

エタンスルホン酸 { 4 - [3 - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - フェニル } - アミド

20

【化 3 2】



30

ジクロロメタン（50 mL）中の実施例 31 からのアニリン（500 mg, 1.0 mmol）及びトリエチルアミン（1 mL）に、塩化エタンスルホン酸（0.3 mL, 3.2 mmol）を加え、そして反応を室温で 18 時間撹拌した。その混合物を、中圧液体クロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン（33.3：66.6）で溶離〕によって部分的に精製した。その不純な画分を濃縮し、そして 1 N 水酸化リチウム溶液 10 容量%を含むメタノールで希釈した。18 時間後に、その混合物を、中圧液体クロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘキサン（33.3：66.6）で溶離〕によって更に精製して、かなり多量の標記化合物を得た。標記化合物の前記 2 つの収穫物を一緒にし、そして熱ジエチルエーテルを用いて粉末化して、所望の化合物（177 mg）を得た。

40

融点 208.7 - 209.2 ;

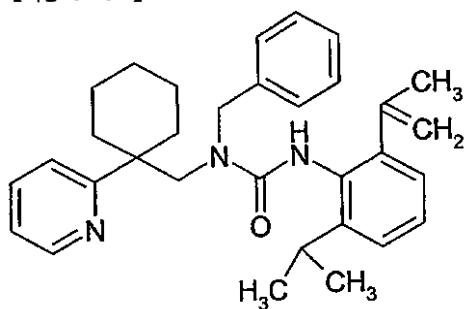
L R M S (A P C I) m/z 591.3 [M + H] ⁺

【 0 1 9 5 】

（実施例 3 3）

1 - ベンジル - 3 - (2 - イソプロペニル - 6 - イソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

【化 3 3】



10

調製例 58 からのアニリン (175 mg, 1 mmol) を、ピリジン (162 μ L, 2 mmol) を含むジクロロメタン (2 mL) 中に溶解し、そして 0 の窒素雰囲気下で、ジクロロメタン (30 mL) 中のトリホスゲン (99 mg, 0.33 mmol) の溶液に 30 分間かけて加えた。その混合物を、30 分間攪拌し、調製例 25 からのアミン (1.4 g, 5 mmol) を加え、そして 30 分間攪拌した。その反応混合物を、水で洗浄し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そしてクロマトグラフィー [40 g - Biotage (商標) SPE カートリッジ上, 酢酸エチル:ヘプタン (0:100 から 100:0) を使用] によって精製して、標記化合物 (150 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (d, 6H), 1.30 (m, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H)。

20

LRMS (AP⁺) m/z 482 [M+H]⁺

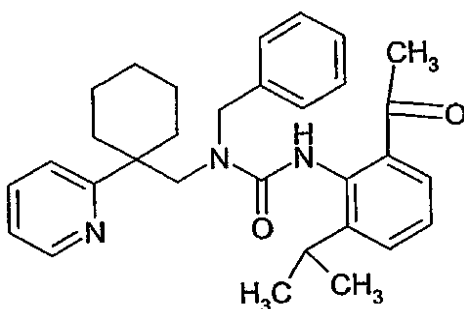
【0196】

(実施例 34)

3-(2-アセチル-6-イソプロピル-フェニル)-1-ベンジル-1-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化 3 4】

30



ジクロロメタン (100 mL) 中の実施例 33 からのアルケン (1 g, 2.07 mmol) の溶液を通して酸素を 10 分間通気させて、反応系を平滑化 (flush) した。次いで、前記溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却し、そしてオゾンを 15 分間通気した。再び酸素を 5 分間通気し、次いで窒素を 15 分間通気して、システムをパージした。メタノール (2 mL) を加え、続いてトリフェニルホスフィン (545 mg) を加え、そしてその混合物を、窒素雰囲気下で放置して室温までゆっくりと暖めた。次いで、その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを、カラムクロマトグラフィー [25 g IST (商標) SPE カートリッジを使用, 酢酸エチル:ヘプタン (0:100 から 20:80) 溶離勾配を使用] によって精製した。その生成物をジエチルエーテル:ヘプタンから再結晶化して、標記化合物 (880 mg) を得た。

40

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.98 (d, 6H), 1.28 (m, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H)。

50

3 H)、1.65 (m, 5 H)、2.47 (d, 2 H)、2.59 (s, 3 H)、3.69 (s, 1 H)、3.71 (s, 2 H)、5.74 (s, 2 H)、7.03 (d, 2 H)、7.19 (m, 5 H)、7.39 (d, 1 H)、7.51 (m, 2 H)、7.73 (dd, 1 H)、8.19 (s, 1 H)、8.65 (d, 1 H)。

LRMS (AP⁺) m/z 484 [M+H]⁺

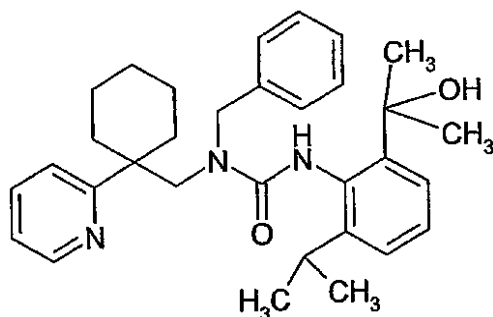
【0197】

(実施例 35)

1-ベンジル-3-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6-イソプロピル-フェニル]-1-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化 35】

10



塩化メチルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 3 M 溶液, 0.33 mL, 1 mmol) を、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の実施例 34 からのケトン (242 mg, 0.5 mmol) の 0 の溶液に加えた。その混合物を、1 時間攪拌し、そして更に塩化メチルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 3 M 溶液, 0.33 mL, 1 mmol) を加えた。その混合物を、還流温度で 2.5 時間加熱し、次いで室温で 18 時間攪拌した。その混合物を、クロマトグラフィー [40 g - Biotage (商標) カートリッジ上, 酢酸エチル:ヘプタン (10:90 から 25:75) の溶離勾配を使用] によって精製した。標記化合物を含む画分を、逆相シリカ上のクロマトグラフィーによって更に精製して、標記化合物 (19 mg) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.84 (s, 3 H)、1.32 (m, 6 H)、1.64 (m, 12 H)、2.50 (d, 2 H)、3.01 (m, 1 H)、3.49 (m, 2 H)、4.06 (m, 2 H)、7.07 (m, 3 H)、7.20 (m, 6 H)、7.43 (d, 1 H)、7.71 (dd, 1 H)、7.85 (s, 1 H)、8.63 (s, 1 H)。

30

LRMS (AP⁺) m/z 500 [M+H]⁺

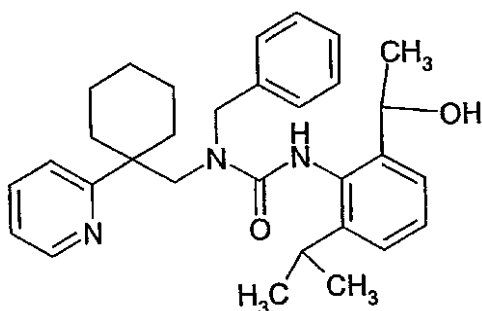
【0198】

(実施例 36)

1-ベンジル-3-[2-(1-ヒドロキシ-エチル)-6-イソプロピル-フェニル]-1-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化 36】

40



エタノール (20 mL) 中の実施例 34 からのケトン (483.7 mg, 1 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムボロハイドライド (57 mg, 1.5 mmol) を加えた

50

。その混合物を30分間攪拌し、次いで水を加えた。減圧下でエタノールを蒸発させ、そしてその残さを、重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルとの間で分配した。その酢酸エチル層を、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物(480mg)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.06 (d, 6H)、1.40 (m, 6H)、1.70 (m, 5H)、2.44 (d, 2H)、2.54 (d, 1H)、2.69 (m, 1H)、3.77 (m, 2H)、3.94 (m, 1H)、4.10 (s, 1H)、4.57 (s, 1H)、6.04 (s, 1H)、7.16 (m, 4H)、7.30 (m, 5H)、7.51 (d, 1H)、7.74 (dd, 1H)、8.59 (s, 1H)。

LRMS (ES⁺) m/z 486 [M+H]⁺

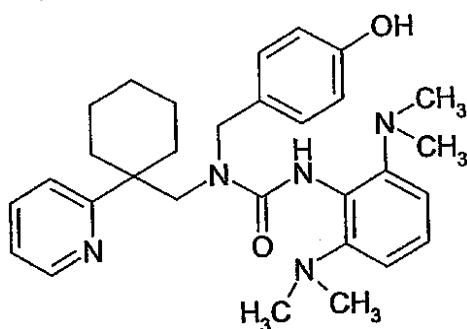
10

【0199】

(実施例37)

3-(2,6-ビス-ジメチルアミノ-フェニル)-1-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化37】



20

N¹, N¹, N³, N³-テトラメチル-1,2,3-ベンゼントリアミン〔J. Med. Chem. 1993; 36(22); 3300〕(179mg, 1mmol)を、トリエチルアミン(139μL, 2mmol)を含むジクロロメタン(5mL)中に溶解し、そしてジクロロメタン(10mL)中のトリホスゲン(119mg, 0.4mmol)の0の溶液に加えた。その混合物を、5分間攪拌し、調製例34からのアミン(280mg, 1.4mmol)を加え、そして75時間攪拌した。その混合物を、還流温度で5時間加熱し、次いで室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジエチルエーテルで希釈した。得られた固形物をろ去し、そしてろ液を減圧下で濃縮した。その残さを、クロマトグラフィー〔20g-SPEカートリッジ上、溶離液として酢酸エチル：ヘプタン(0：100から40：60)の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物(50mg)を得た。

30

融点 162 - 166

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.27 (m, 4H)、1.54 (m, 1H)、1.78 (m, 3H)、2.51 (m, 14H)、3.68 (s, 2H)、3.80 (s, 2H)、6.40 (s, 1H)、6.62 (d, 2H)、6.79 (d, 2H)、6.88 (m, 2H)、7.04 (dd, 1H)、7.19 (dd, 1H)、7.46 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、8.64 (s, 1H)。

40

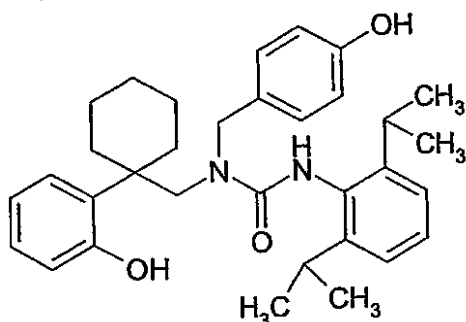
LRMS (AP⁺) m/z 502 [M+H]⁺

【0200】

(実施例38)

3-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-1-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-[1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-シクロヘキシルメチル]-尿素

【化 3 8】



10

ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例 55 からのアミン (140 mg, 0.45 mmol) の溶液に、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート (150 mg, 0.74 mmol) を加え、そしてその反応を室温で 18 時間撹拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、ジクロロメタン：ジエチルエーテル (100：0 から 90：10) の溶離勾配を使用〕によって精製した。その生成物を、ジエチルエーテル：ヘプタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物 (100 mg) を得た。

融点 171 - 173

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.93 (m, 7H)、1.13 (m, 6H)、1.39 (m, 2H)、1.62 (m, 3H)、1.78 (t, 2H)、2.61 (s, 4H)、3.84 (s, 2H)、4.47 (s, 2H)、4.81 (s, 1H)、5.64 (s, 1H)、6.80 (d, 2H)、6.82 (d, 2H)、6.96 (dd, 1H)、7.14 (m, 7H)

20

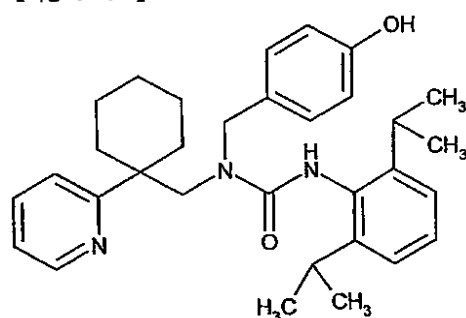
LRMS (AP⁺) m/z 515 [M + H]⁺

【0201】

(実施例 39)

3 - (2,6-ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

【化 3 9】



30

トルエン (75 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g, 50 mmol) 及び調製例 24 からのアミン (9.5 g, 50 mmol) の溶液を、Dean-Stark 装置中で 2 時間還流させた。トルエンを除去し、そしてその残さを、無水エタノール (80 mL) 中に取り上げ、0 に冷却し、そしてナトリウムボロハイドライド (1.89 g, 50 mmol) を 1 時間かけて少しずつ加えた。その混合物を、更に 3 時間 (0 ~ 10) 撹拌した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そして乾燥 (MgSO₄) し、減圧下 30 で溶媒を除去した。その生成物を、クロマトグラフィー〔80 g - Biotage (商標) カラム, ヘプタン中 10 ~ 30 % 酢酸エチル〕によって精製した。次いで、この材料を、エーテル中に取り上げ、そして週末を超えて冷凍庫内に放置して結晶化させた。ろ過及び濃縮されたる液からの続いての収穫により、合計収量 10.5 g を得た。

40

ジクロロメタン (20 mL) 中のこの二級アミン (2.96 g, 10 mmol) の溶液

50

に、2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (2.03 g, 10 mmol) を加え、そしてその反応を10分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、そしてその残さを、クロマトグラフィー (90 g - Biotage SPE, ヘプタン中25%酢酸エチル) によって部分的に精製した。メタノールから結晶化して、標記生成物 (3.54 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.06 (m, 12 H), 1.12 - 1.30 (m, 3 H), 1.43 - 1.72 (m, 5 H), 2.39 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 6.64 (d, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 7.08 (d, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 8.63 (d, 1 H)。

10

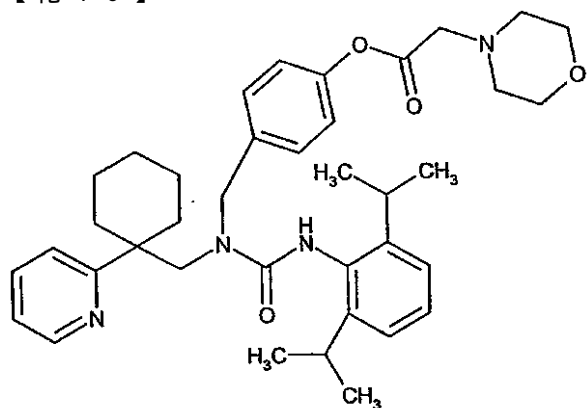
LRMS (ES $^+$) m/z 499 [M+H] $^+$

【0202】

(実施例40)

モルホリン - 4 - イル - 酢酸・4 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - フェニルエステル

【化40】



20

ジクロロメタン (10 mL) 中の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (230 mg, 1.2 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg, 0.08 mmol) の溶液に、モルホリン - 4 - イル - 酢酸 (J. Med. Chem. 36; 3; 1993; 320) (116 mg, 0.8 mmol) を加え、そしてその混合物を10分間攪拌した。実施例39からのアルコール (400 mg, 0.8 mmol) を加え、そしてその反応を、室温で18時間攪拌した。その混合物を、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗製の生成物を、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上, ヘプタン: 酢酸エチル (100:0 から 30:70) の溶離勾配を使用] によって精製して、標記化合物 (280 mg) を得た。

30

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 0.95 - 1.40 (m, 16 H), 1.65 - 1.88 (m, 4 H), 2.45 - 2.52 (m, 2 H), 2.68 (m, 4 H), 2.80 (m, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.78 (m, 4 H), 4.01 (s, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 7.08 (d, 2 H), 7.14 - 7.19 (m, 4 H), 7.44 (d, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 8.61 (m, 1 H)。

40

LRMS (ES $^+$) m/z 627.47 [MH $^+$]

【0203】

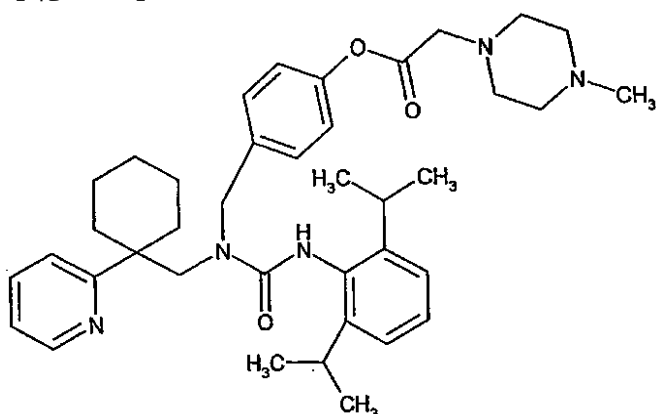
(実施例41)

(4 - メチル - ピペラジン - 4 - イル) - 酢酸・4 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル]

50

] - フェニルエステル

【化 4 1】



10

実施例 4 2 に記載の手順と同様の手順に従って、実施例 3 9 からのアルコール及び調製例 6 1 からの酸から、収率 3 8 % で標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.99 - 1.39 (m, 16 H)、1.61 - 1.78 (m, 4 H)、2.30 (s, 3 H)、2.47 (m, 5 H)、2.70 (m, 4 H)、2.80 (m, 2 H)、3.44 (s, 2 H)、3.68 (s, 2 H)、4.00 (br s, 2 H)、5.78 (br s, 1 H)、7.00 (d, 2 H)、7.07 (d, 2 H)、7.18 (m, 4 H)、7.42 (d, 1 H)、7.68 (m, 1 H)、8.60 (m, 1 H)。

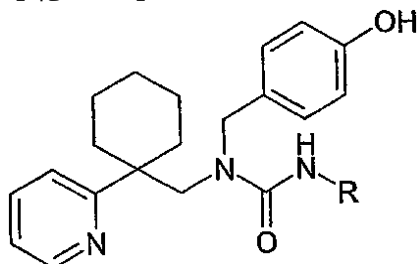
20

LRMS (ES⁺) m/z 640.35 [M + H⁺]

【0204】

(実施例 4 2 ~ 5 1)

【化 4 2】



30

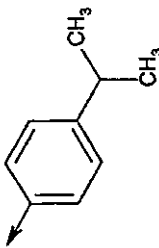
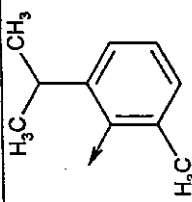
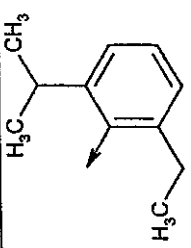
調製例 3 0 からのアミン (ジクロロメタン中 0.5 mL, 0.1 mmol) の溶液を、正確な既知量の適切なイソシアネート (0.1 mmol) に加えた。必要により、これらの混合物にアセトニトリルを加えて溶解を助け、そしてその反応を室温で 1 8 時間放置した。その反応混合物を、カラムクロマトグラフィー [SPE (IST [商標]) カートリッジ及び溶離液として酢酸エチル : ヘキサンを使用] によって精製して、所望の化合物を得た。

【0205】

40

表 1

【化 4 3】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (LRMS (ES ⁺)) m/z	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
42		92	458 [M+H] ⁺	1.10-1.30 (m, 9H), 1.42-1.60 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
43		70		1.01 (m, 6H), 1.19 (m, 3H), 1.58 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H) 9.24 (s, 1H).
44		70	486 [M+H] ⁺	1.02 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.44-1.60 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

10

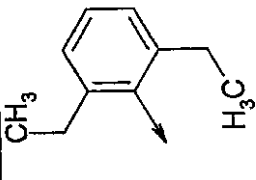
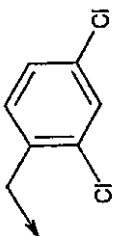
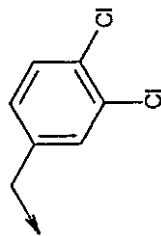
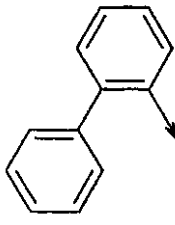
20

30

40

【 0 2 0 6 】

【化 4 4】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (LRMS (ES ⁺)) m/z	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
45		94	475 [M+H] ⁺	1.03 (m, 6H), 1.19 (m, 3H), 1.58 (m, 5H), 2.41 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H) 9.24 (s, 1H).
46		80	498, 501 [M+H] ⁺	1.05-1.30 (m, 3H), 1.50 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.24 (s, 1H).
47		89	498, 500 [M+H] ⁺	1.10 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.31 (m, 5H), 2.37 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.62 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).
48		87	488 [M+H] ⁺	1.10 (m, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 6.58 (m, 4H), 7.32 (m, 12H), 7.77 (t, 1H), 8.58 (d, 1H) 9.24 (s, 1H).

10

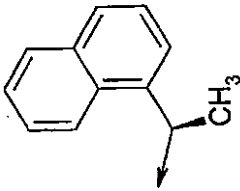
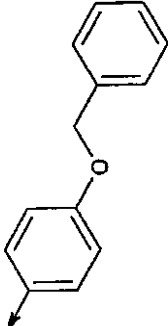
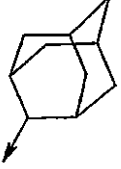
20

30

40

【 0 2 0 7 】

【化 4 5】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (LRMS (ES ⁺)) m/z	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
49		89	444 [M+H] ⁺	1.10 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.50 (m, 8H), 2.30 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.58 (d, 1H) 9.21 (s, 1H).
50		63	522 [M+H] ⁺	1.14 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 5H), 2.39 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).
51		17	474 [M+H] ⁺	1.12 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.41-1.80 (m, 16H), 2.38 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.17 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).

【0208】

(実施例52)

1 - (2,3-ジヒドロキシ-プロピル) - 3 - (2,6-ジイソプロピル-フェニル)
 - 1 - (1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル) - 尿素

10

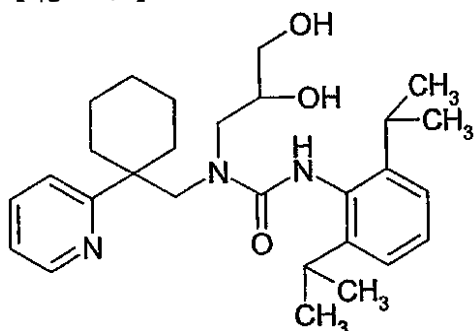
20

30

40

50

【化 4 6】



10

1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中の調製例 28 からのアルデヒド (37.9 mg, 0.2 mmol) を、1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中の (+/-) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール (22.2 mg, 0.2 mmol) に加え、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (84.8 mg, 0.4 mmol) を加え、そしてその混合物を、室温で 18 時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムを加え、そしてその混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (3 mL) で希釈した。Whatman (商標) 12 mL - PTFE メンブランカートリッジを用いて相を分離し、そして水性層をジクロロメタン (3 x 2 mL) で洗浄した。有機相を一緒にし、そして 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中の 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (40.7 mg, 0.2 mmol) を加えた。18 時間後に、窒素流下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [10 g - Redi Sep (商標) カートリッジ, 酢酸エチル / ヘプタンを使用] によって精製して、標記化合物 (66 mg) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13 (m, 15 H), 1.51 (m, 5 H), 2.38 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 3.09 (m, 4 H), 3.50 (m, 2 H), 3.61 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.59 (d, 1 H)。

LRMS (APCI) m/z 468 ($M+H$) $^+$

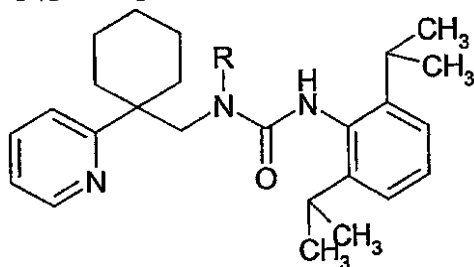
【0209】

(実施例 53 ~ 66)

30

一般式:

【化 4 7】

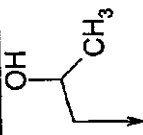
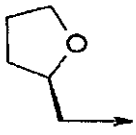
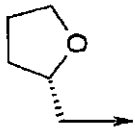
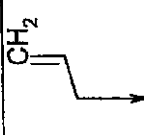


40

で表される以下の表に記載の実施例の化合物を、調製例 28 からのアルデヒド及び適切なアミン出発材料を用いて、実施例 52 の方法と同様の方法によって調製した。

【0210】

【化 4 8】

実施例 番号	R	収率 (%)	MSデータ (LRMS (APCI) m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
53		88		0.79 (d, 3H), 1.11 (m, 15H), 1.56 (m, 5H), 2.33 (t, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H).
54		57	478 (M+H) ⁺	1.13 (m, 16H), 1.60 (m, 8H), 2.32 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.64 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.77 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H).
55		69	478 (M+H) ⁺	1.13 (m, 16H), 1.60 (m, 8H), 2.32 (t, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.64 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.77 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H).
56		79	434 (M+H) ⁺	1.14 (m, 15H), 1.60 (m, 5H), 2.36 (d, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 4.87 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H).

【 0 2 1 1 】

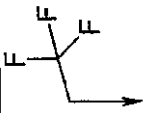
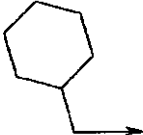
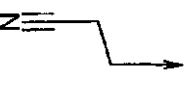
10

20

30

40

【化 4 9】

実施例 番号	R	収率 (%)	MSデータ (LRMS (APCI) <i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
57		36	432 (M+H) ⁺	1.11 (m, 15H), 1.61 (m, 5H), 2.34 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.62 (d, 1H).
58		79	474 (M+H) ⁺	1.12 (m, 15H), 1.60 (m, 5H), 2.42 (d, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).
59		83	490 (M+H) ⁺	0.63 (m, 2H), 1.11 (m, 19H), 1.54 (m, 11H), 2.30 (d, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.61 (d, 1H).
60		56	447 (M+H) ⁺	1.13 (m, 15H), 1.60 (m, 5H), 2.42 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.64 (d, 1H).

【 0 2 1 2 】

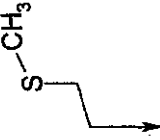
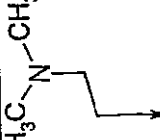
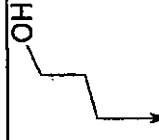
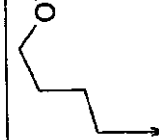
10

20

30

40

【化 5 0】

実施例 番号	R	収率 (%)	MSデータ (LRMS (APCI) m/z)	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ
61		25	468 (M+H) ⁺	1.11 (m, 15H), 1.59 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.63 (d, 1H).
62		57	468 (M+H) ⁺	1.13 (m, 15H), 1.60 (m, 5H), 2.04 (s, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (d, 1H).
63		63	452 (M+H) ⁺	1.12 (m, 16H), 1.53 (m, 7H), 2.34 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H).
64		67	466 (M+H) ⁺	1.12 (m, 16H), 1.50 (m, 9H), 2.33 (d, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H).

10

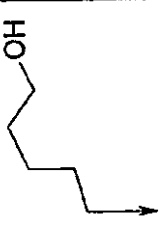
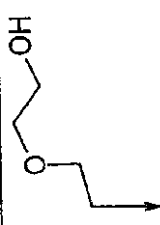
20

30

40

【 0 2 1 3 】

【化 5 1】

実施例 番号	R	収率 (%)	MSデータ (LRMS (APCI) <i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
65		39	480 (M+H) ⁺	1.12 (m, 16H), 1.50 (m, 11H), 2.30 (d, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H).
66		58	482 (M+H) ⁺	1.12 (m, 16H), 1.47 (m, 5H), 2.36 (d, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H).

10

20

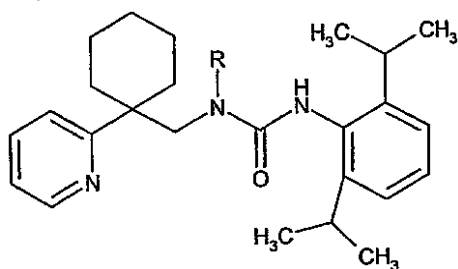
30

40

【 0 2 1 4 】

(実施例 6 7 ~ 1 2 6)

【化 5 2】

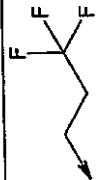
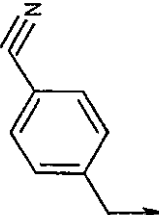
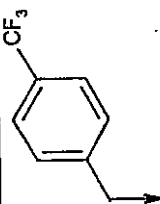


調製例 2 4 からのアミン（1 モル当量，1，2 - ジクロロエタン中 0.2 M）の溶液を 10
 、正確な既知量のアルデヒド（約 0.2 mol）に加え、そして 1，2 - ジクロロエタン
 を用いて合計体積を 3 mL に調節した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（2
 モル当量）を加え、そしてその反応を 18 時間振盪させた。重炭酸ナトリウム溶液を加え
 、Whatman（商標）6 mL - PTFE メンブランを用いて相を分離し、そしてジク
 ロロメタン（2 mL）で洗浄した。その有機相に 2，6 - ジイソプロピルフェニルイソシ
 アネート（1 モル当量，1，2 - ジクロロエタン中 0.2 M）を加え、そして反応を 10
 分間攪拌した。60 で数時間加熱することにより溶媒を除去した。その残さを、カラム
 クロマトグラフィー〔IST（商標）SPE シリカカートリッジを使用，酢酸エチル：ヘ
 プタンの溶離勾配を使用〕によって精製して、所望の化合物を得た。

【0 2 1 5】

20

【化 5 3】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
67 (a)		22	448 [M+H] ⁺	0.06 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.90 (m, 12H), 1.14-1.38 (m, 3H), 1.54-1.77 (m, 5H), 2.40 (m, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).
68 (a)		15	490 [M+H] ⁺	1.02-1.34 (m, 15H), 1.44-1.71 (m, 5H), 2.27 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).
69		27	509 [M+H] ⁺	1.00 (m, 12H), 1.14-1.68 (m, 8H), 2.39 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.60 (d, 1H).
70 (a)		4	552 [M+H] ⁺	1.00 (m, 12H), 1.13-1.34 (m, 3H), 1.44-1.76 (m, 5H), 2.39 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H).

10

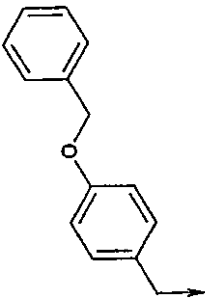
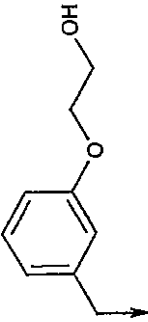
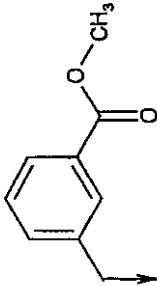
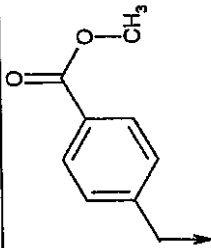
20

30

40

【 0 2 1 6 】

【化 5 4】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
71 (a)		31	590 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.43-1.70 (m, 5H), 2.39 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.89 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 8H), 7.57 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).
72		42	544 [M+H] ⁺	0.96-1.36 (m, 15H), 1.54 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (s, 1H).
73		45	542 [M+H] ⁺	0.99 (m, 12H), 1.17 (m, 3H), 1.42-1.60 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.82 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.62 (s, 1H).
74		56	542 [M+H] ⁺	1.00 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.43-1.60 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (m, 5H), 7.06 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.61 (d, 1H).

10

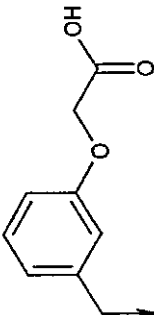
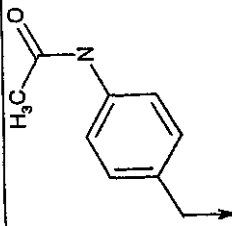
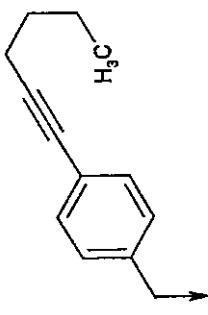
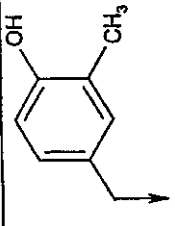
20

30

40

【 0 2 1 7 】

【化 5 5】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
75 (a)		12	558 [M+H] ⁺	1.03 (m, 12H), 1.12-1.26 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).
76 (c)		7	502 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.12-1.28 (m, 3H), 1.44-1.72 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).
77 (a)		31	564 [M+H] ⁺	0.92 (t, 3H), 1.02 (m, 12H), 1.09-1.30 (m, 3H), 1.38-1.72 (m, 9H), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H).
78 (a)		30	514 [M+H] ⁺	1.01-1.30 (m, 15H), 1.43-1.70 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.16 (br s, 1H).

10

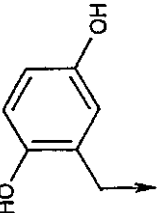
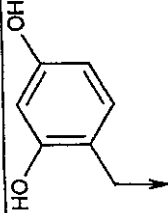
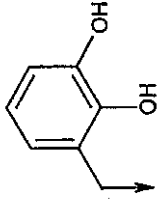
20

30

40

【 0 2 1 8 】

【化 5 6】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
79 (a)		18	516 [M+H] ⁺	0.98-1.30 (m, 15H), 1.45-1.74 (m, 5H), 2.41 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H).
80		48	516 [M+H] ⁺	1.01 (m, 12H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).
81 (d)		20	516 [M+H] ⁺	0.99 (m, 12H), 1.15 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.03 (m, 1H).

10

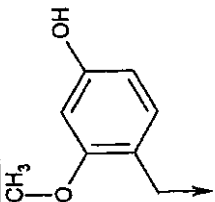
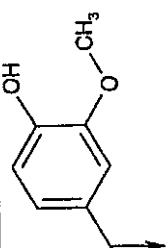
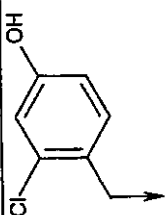
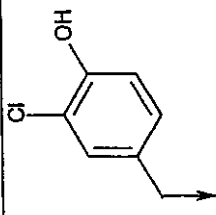
20

30

40

【 0 2 1 9 】

【化 5 7】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
82 (d)		18	530 [M+H] ⁺	1.00-1.29 (m, 15H), 1.42-1.70 (m, 5H), 2.37 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.38 (br s, 1H).
83 (d)		34	530 [M+H] ⁺	1.04 (m, 12H), 1.15-1.72 (m, 8H), 2.40 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (br s, 1H).
84 (a)		22	534, 536 [M+H] ⁺	1.00-1.32 (m, 15H), 1.43-1.73 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H).
85 (d)		42	534, 536 [M+H] ⁺	1.04 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.00 (s, 1H).

10

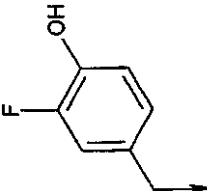
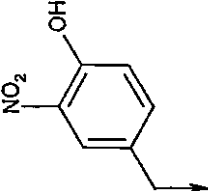
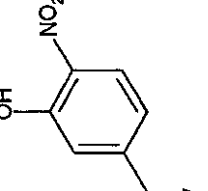
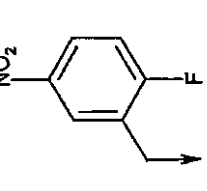
20

30

40

【 0 2 2 0 】

【化 5 8】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
86 (a)		14	518 [M+H] ⁺	0.98-1.35 (m, 15H), 1.54 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).
87		24	545 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.44-1.75 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.01-7.15 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H).
88		42	545 [M+H] ⁺	0.99 (m, 12H), 1.12-1.34 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
89 (a), (b)		31	547 [M+H] ⁺	1.00 (m, 12H), 1.14-1.32 (m, 3H), 1.45-1.76 (m, 5H), 2.42 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.60 (d, 1H).

10

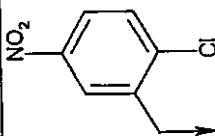
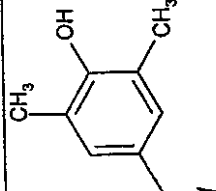
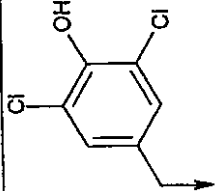
20

30

40

【 0 2 2 1 】

【化 5 9】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
90		24	563, 565 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.14-1.37 (m, 3H), 1.43-1.78 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).
91 (a)		26	528 [M+H] ⁺	1.04 (m, 12H), 1.14-1.33 (m, 3H), 1.42-1.72 (m, 5H), 2.09 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.62 (m, 1H).
92 (d)		21	568, 570 [M+H] ⁺	1.03 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.43-1.72 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

10

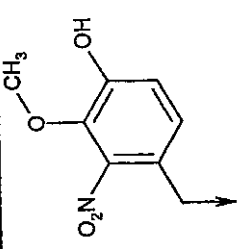
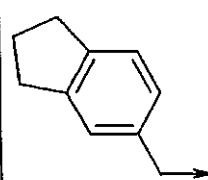
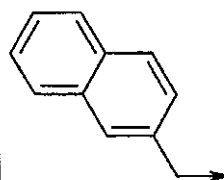
20

30

40

【 0 2 2 2 】

【化 6 0】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
93 (a)		14	575 [M+H] ⁺	1.03 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.42-1.70 (m, 5H), 2.37 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.66 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.59 (m, H).
94 (a)		29	524 [M+H] ⁺	1.03 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.43-1.70 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.62 (m, 1H).
95		56	534 [M+H] ⁺	0.88 (m, 6H), 1.01 (m, 6H), 1.21-1.34 (m, 3H), 1.45-1.62 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 8.64 (d, 1H).

10

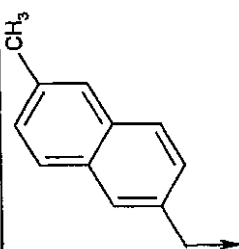
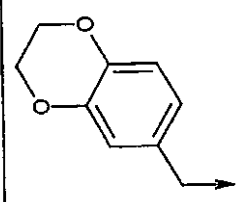
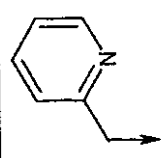
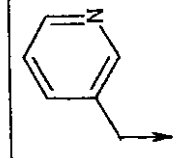
20

30

40

【 0 2 2 3 】

【化 6 1】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
96 (a)		32		0.92 (m, 6H), 1.02 (m, 6H), 1.14-1.34 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.43 (m, 5H), 2.97 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H).
97		39	542 [M+H] ⁺	1.03 (m, 12H), 1.14-1.28 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 6.39 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).
98		23	485 [M+H] ⁺	1.00 (m, 12H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.45-1.66 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.69-7.80 (m, 3H), 8.43 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).
99 (b)		26	485 [M+H] ⁺	1.01 (m, 12H), 1.13-1.30 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

【 0 2 2 4 】

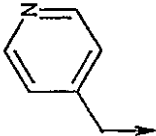
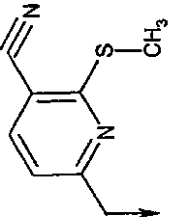
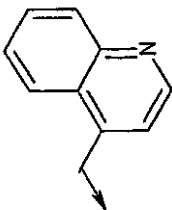
10

20

30

40

【化 6 2】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
100		13	485 [M+H] ⁺	0.99 (d, 6H), 1.04 (d, 6H), 1.13-1.30 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.61 (d, 1H).
101 (d)		34	556 [M+H] ⁺	0.96 (m, 6H), 0.99 (d, 6H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).
102		57	535 [M+H] ⁺	0.99 (m, 6H), 1.05-1.37 (m, 9H), 1.44-1.64 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.70- 7.87 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.84 (d, 1H).

【 0 2 2 5 】

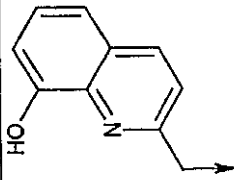
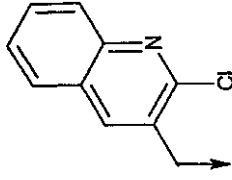
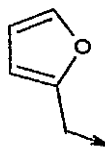
10

20

30

40

【化 6 3】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
103 (a)		41	551 [M+H] ⁺	0.81 (m, 6H), 0.90 (m, 6H), 1.14-1.38 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).
104 (a), (b)		14	569, 571 [M+H] ⁺	0.88 (m, 6H), 1.06 (d, 6H), 1.17-1.36 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).
105		1	474 [M+H] ⁺	1.05 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.63 (d, 1H).

10

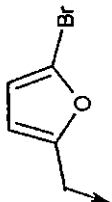
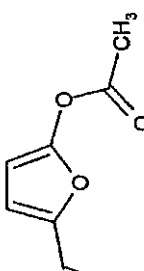
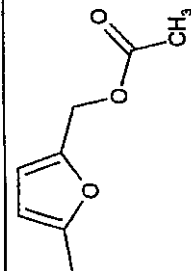
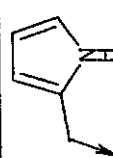
20

30

40

【 0 2 2 6 】

【化 6 4】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
106 (a), (b)		7	552, 554 [M+H] ⁺	1.06 (d, 6H), 1.13 (d, 6H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).
107		20		1.09 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).
108 (a)		39	546 [M+H] ⁺	1.00-1.30 (m, 15H), 1.42-1.70 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.63 (d, 1H).
109 (a)		15	473 [M+H] ⁺	0.99-1.30 (m, 15H), 1.50 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

【 0 2 2 7 】

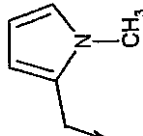
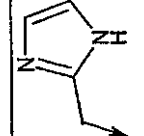
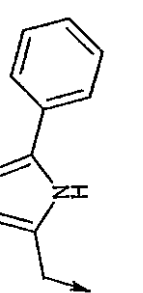
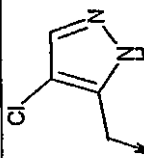
10

20

30

40

【化 6 5】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
110		38	487 [M+H] ⁺	1.01-1.30 (m, 15H), 1.50 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.63 (d, 1H).
111		23	474 [M+H] ⁺	0.99-1.28 (m, 15H), 1.42-1.66 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).
112		23	550 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.10-1.32 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.77-7.93 (m, 4H), 8.63 (d, 1H).
113		35	508, 510 [M+H] ⁺	1.01 (m, 12H), 1.10-1.28 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.61 (d, 1H).

【 0 2 2 8 】

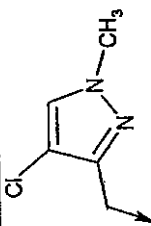
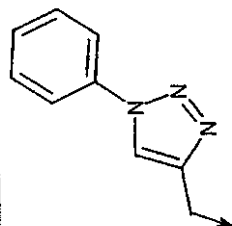
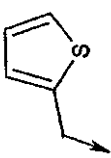
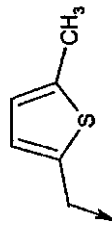
10

20

30

40

【化 6 6】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
114		47	522, 524 [M+H] ⁺	0.99-1.32 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.04 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 8.61 (s, 1H).
115		35	551 [M+H] ⁺	0.98 (m, 12H), 1.14-1.36 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.39-2.58 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.81 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).
116		54	490 [M+H] ⁺	1.00-1.32 (m, 15H), 1.50 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.68 (s, 1H).
117 (d)		15	504 [M+H] ⁺	1.10 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.44-1.59 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.39 (m, 5H), 3.06 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

10

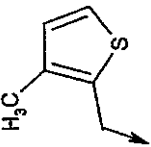
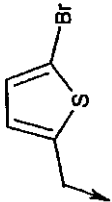
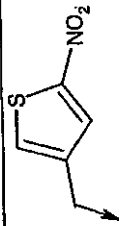
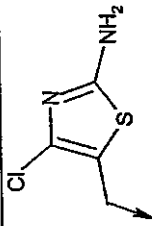
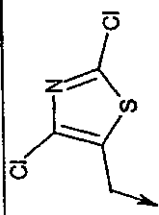
20

30

40

【 0 2 2 9 】

【化 6 7】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
118		64	505 [M+H] ⁺	1.02-1.30 (m, 15H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).
119 (d)		16	568, 570 [M+H] ⁺	1.10 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.65 (d, 1H).
120 (d)		22	535 [M+H] ⁺	1.02 (m, 12H), 1.10-1.32 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.62 (d, 1H).
121 (a), (b)		4	540, 542 [M+H] ⁺	1.02-1.27 (m, 15H), 1.54 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).
122		30	559, 561 [M+H] ⁺	1.09 (d, 6H), 1.15 (d, 6H), 1.2 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.64 (d, 1H).

10

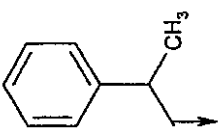
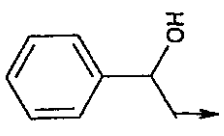
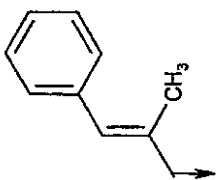
20

30

40

【 0 2 3 0 】

【化 6 8】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ
123 (a)		14	512 [M+H] ⁺	0.98 (d, 3H), 1.14 (m, 15H), 1.40-1.63 (m, 5H), 2.19-2.39 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.61 (d, 1H).
124 (e)		20	514 [M+H] ⁺	1.15 (m, 15H), 1.54 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.61 (d, 1H).
125		48	524 [M+H] ⁺	1.00-1.32 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 1.57 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.63 (d, 1H).

10

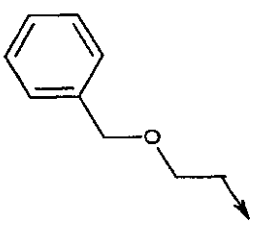
20

30

40

【 0 2 3 1 】

【化 6 9】

実施例 番号	R	収率 (%)	MS (ES ⁺)	NMR ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ
126 (a)		5	528 [M+H] ⁺	1.03-1.28 (m, 15H), 1.42-1.63 (m, 5H), 2.37 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.16-7.40 (m, 7H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.61 (d, 1H).

10

20

30

40

(a) 逆相 C 1 8 シリカゲル S P E (I S T [商 標]) カートリッジを使用し、及びメタノール：水の溶離勾配を使用して、化合物を更に精製した。

(b) 逆相 C 1 8 シリカゲル S P E (I S T [商 標]) カートリッジを使用し、溶離勾配としてアセトニトリル／水及び 0 . 1 % ギ酸を使用して、化合物を更に精製した。

(c) メタノールから再結晶化した化合物

(d) ジエチルエーテルから再結晶化した化合物。

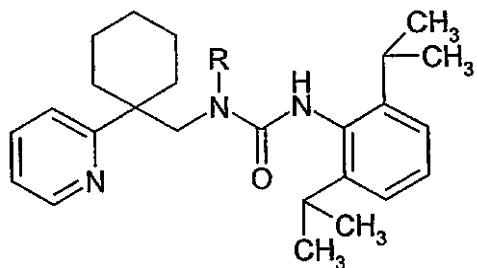
(e) 出発アルデヒドとして 3 - オキソ - 3 - フェニル - プロピオンアルデヒド (W O 9 0 1 2 0 1 7) を使用した。

50

【 0 2 3 2 】

(実 施 例 1 2 7 ~ 1 3 5)

【 化 7 0 】



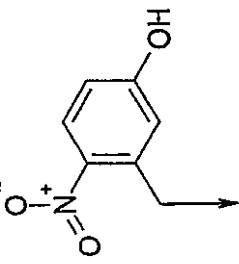
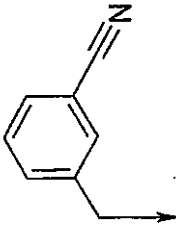
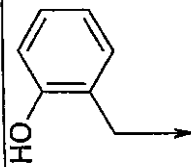
10

適切なアルデヒド (0 . 2 6 m m o l) に、 1 , 2 - ジクロロエタン (1 . 3 m L) 中の調製例 2 4 からのアミン (0 . 2 6 m m o l) を加えた。その混合物を、 1 , 2 - ジクロロエタン (1 . 7 m L) で希釈し、そしてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 0 9 . 4 m g , 0 . 5 2 m m o l) を加え、そしてその混合物を 1 8 時間振盪した。その反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、そして W h a t m a n (商標) 6 m L - P T F E カートリッジ〔ジクロロメタン (2 x 2 m L) で洗浄されていた〕を用いて相を分離した。 1 , 2 - ジクロロエタン (1 . 3 m L) 中の 2 , 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (5 2 . 4 m g , 0 . 2 6 m m o l) を加えた。 1 0 分後に、その混合物を、 6 0 ° に加熱し、そして大気圧において溶媒を蒸発させた。その残さを、

20

【 0 2 3 3 】

【化 7 1】

実施例 番号	R	収率 (%)	LRMS (ES ⁺) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
127		18	545	1.06 (m, 12H), 1.16 (m, 3H), 1.60 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).
128		58	509	1.11 (m, 12H), 1.12 (m, 3H), 1.58 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H)
129		80	500	1.04 (m, 12H), 1.19 (m, 3H), 1.60 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H)

【 0 2 3 4 】

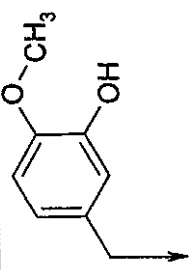
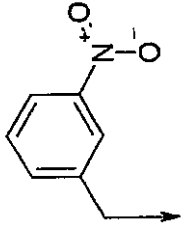
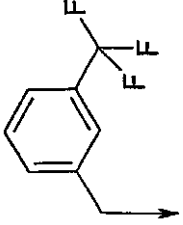
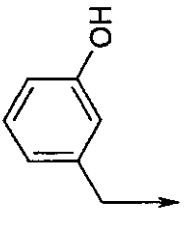
10

20

30

40

【化 7 2】

実施例 番号	R	収率 (%)	LRMS (ES ⁺) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
130		44	530	1.14 (m, 15H), 1.60 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.33 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.78 (s, 1H).
131		56	529	0.99 (m, 12H), 1.19 (m, 3H), 1.60 (m, 5H), 2.42 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).
132		67	552	1.00 (m, 12H), 1.20 (m, 3H), 1.59 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H).
133		41	500	1.06 (m, 12H), 1.21 (m, 3H), 1.59 (m, 5H), 2.38 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 6.37 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).

【 0 2 3 5 】

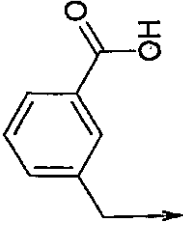
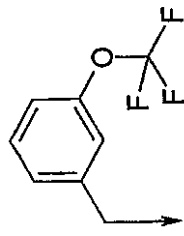
10

20

30

40

【化 7 3】

実施例 番号	R	収率 (%)	LRMS (ES ⁺) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ
134		7	528	1.00 (m, 12H), 1.22 (m, 3H), 1.57 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.63 (d, 1H).
135		69	568	1.17 (m, 15H), 1.57 (m, 5H), 2.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.63 (m, 1H).

10

20

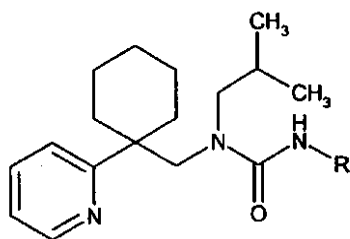
30

40

【 0 2 3 6 】

(実施例 1 3 6 ~ 1 3 8)

【化 7 4】



ジクロロメタン (1 . 5 m L) 中の調製例 5 9 からのアミン (0 . 1 2 m m o l) の 0 10
 の溶液に、ジクロロメタン (0 . 5 m L) 中のトリホスゲン (0 . 0 4 m m o l) の溶
 液、続いてトリエチルアミン (5 0 μ L , 0 . 3 7 m m o l) を加え、そして反応を 1 0
 分間撹拌した。次いで、ジクロロメタン (0 . 5 m L) 中の適切なアミン (R N H ₂) (
 0 . 1 2 m m o l) の溶液を加え、そしてその混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。

【 0 2 3 7 】

【化 7 5】

実施例 番号	R	LRMS (ES ⁺) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	保持時間 (分)
136		448.1	2.24
137		448.1, 450	2.30
138		444.2	2.25

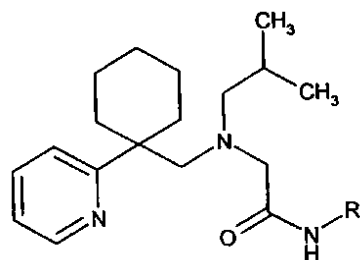
20

30

【 0 2 3 8 】

(実施例 1 3 9 ~ 1 5 1)

【化 7 6】



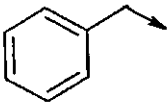
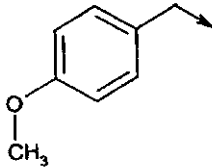
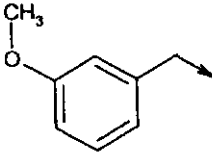
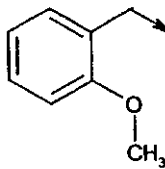
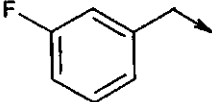
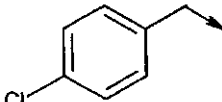
40

N ' N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 中の調製例 6 5 から酸 (0 . 1 2 m m o l) の溶液に、N ' N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 中の O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェ 50

ート (0 . 1 3 m m o l) の溶液、続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 8 m o l) を加え、そして反応を室温で 1 時間撹拌した。N ' N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 中の所望のアミン (R N H ₂) (0 . 1 2 m m o l) の溶液を加え、そしてその混合物を 5 0 で 1 8 時間撹拌した。

【 0 2 3 9 】

【 化 7 7 】

実施例 番号	R	LRMS (ES ⁺) m/z [M+H] ⁺	保持時間 (分)
139		394.17	2.03
140		424.14	2.03
141		424.14	2.04
142		424.14	2.08
143		412.11	2.06
144		428.11, 430.06	2.15

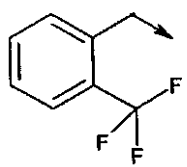
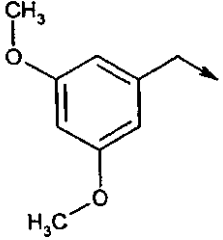
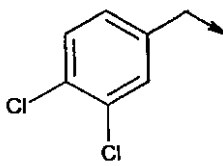
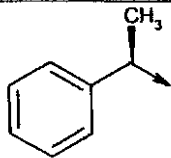
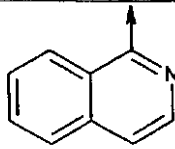
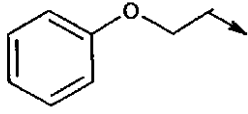
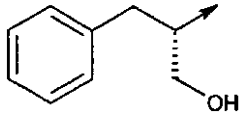
【 0 2 4 0 】

10

20

30

【化 7 8】

実施例 番号	R	LRMS (ES ⁺) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	保持時間 (分)
145		462.10	2.21
146		454.11	2.06
147		462.04, 464.03	2.26
148		408.15	2.07
149		431.13	1.98
150		424.14	2.11
151		438.18	1.89

10

20

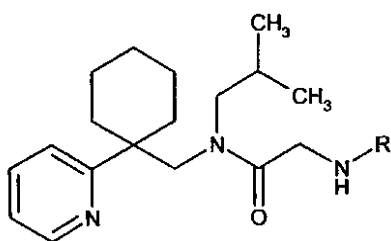
30

【 0 2 4 1 】

(実施例 1 5 2 ~ 1 5 7)

40

【化 7 9】

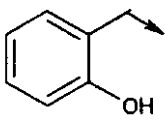
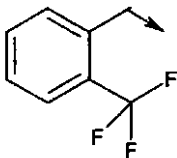
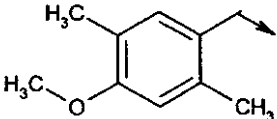


メタノール (1 mL) 中の調製例 6 3 からのアミン (0 . 1 2 mmol) 及び適切なアルデヒド (RCHO) (0 . 1 2 mmol) の混合物を、室温で 1 8 時間攪拌した。エタ 50

ノール：N,N-ジメチルホルムアミド（0.2 mL, 1:1）中のナトリウムボロハイドライド（0.36 mmol）の溶液を加え、そしてその反応を1時間撹拌した。

【0242】

【化80】

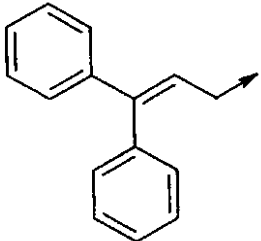
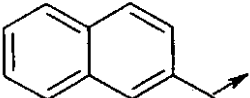
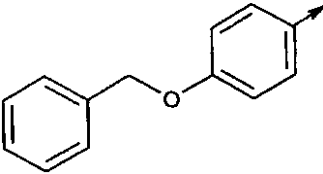
実施例 番号	R	LRMS (ES ⁺) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	保持時間 (分)
152			1.61
153		462.08	1.80
154		452.16	1.85

10

20

【0243】

【化81】

実施例 番号	R	LRMS (ES ⁺) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	保持時間 (分)
155		496.17	2.05
156		444.10	1.86
157		500.14	1.98

30

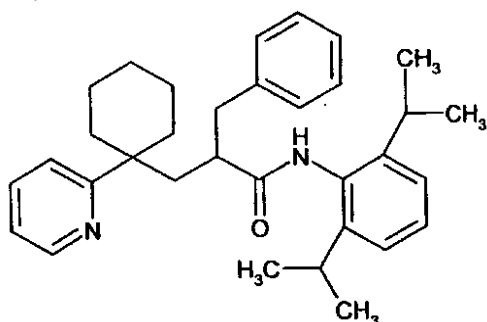
40

【0244】

（実施例158）

2-ベンジル-N-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-3-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシル)-プロピオンアミド

【化 8 2】



10

酢酸エチル（10 mL）中の調製例 7 1 からの酸（324 mg，1 mmol）の溶液に、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド（206 mg，1 mmol）、続いてジイソプロピルフルオロホスフェート（177 mg，1 mmol）及び 2, 6 - ジイソプロピルアニリン（177 mg，1 mmol）を加え、そして反応を室温で 18 時間撹拌した。得られた沈殿物をろ過により除去し、そしてろ液を、Biotage（商標）カラム、及び酢酸エチル：ヘプタン（0：100 から 40：60）の溶離勾配を用いて精製して、標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) : δ 0.98 - 1.04 (m, 6H)、1.19 - 1.20 (m, 6H)、1.26 - 1.68 (m, 9H)、2.35 - 2.44 (m, 6H)、2.81 - 2.84 (m, 2H)、6.49 (s, 1H)、6.95 - 8.60 (m, 12H)。

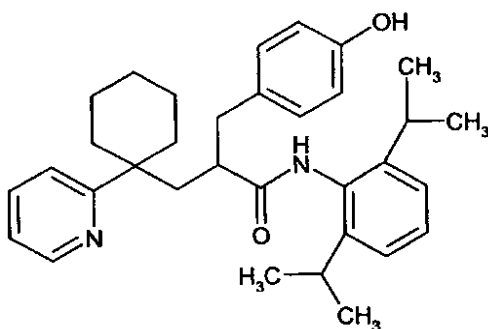
IRMS (AP⁺) m/z 483.3 [M + H]⁺

【0245】

(実施例 159)

N - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - プロピオンアミド

【化 8 3】



30

メタノール（15 mL）中の調製例 7 3 からのベンジルエーテル（0.286 g，0.49 mmol）及び 20% Pd/C（15 mg）の混合物を、水素 1 atm 下で、室温で 18 時間撹拌した。前記触媒をろ去し、そして酢酸エチル（2 x 10 mL）で洗浄した。一緒にしたろ液及び洗浄液を、減圧下で濃縮した。その残さを、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘキサン（40：60）を使用〕によって精製して、無色油状体を得た。前記油状体を、エーテル（3 mL）中に再び溶解し、そしてその溶液をサジで掻き擦ることにより結晶化を誘発させた。固形材料を収集し、そしてヘキサン中 33% エーテルで洗浄して、白色固形物として所望の生成物（0.163 g）を得た。LRMS (APCI) m/z 499.2 (M + H)⁺。

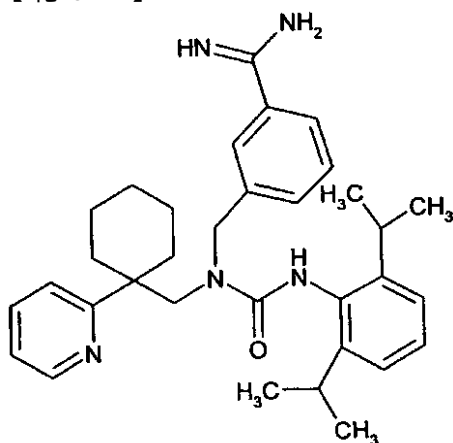
40

【0246】

(実施例 160)

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] ベンズアミド

【化 8 4】



10

酢酸 (20 mL) 中の調製例 74 からの化合物 (500 mg, 0.9 mmol) 及び 5 % 木炭上パラジウム (100 mg) の混合物を、50 psi で 2 時間水素化した。その混合物を、ろ過し、そしてろ液を減圧下で蒸発させた。その残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上, ジクロロメタン: メタノール: 酢酸 (100: 0: 0 から 80: 20: 0 から 80: 20: 10) の溶離勾配を使用] によって精製した。その生成物を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、その溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。ヘプタンを用いて生成物を粉末化し、そして乾燥して、標記化合物 (20 mg) を得た。

20

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.02 (d, 12 H), 1.15 - 1.35 (m, 3 H), 1.48 - 1.62 (m, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 3.65 (br s, 2 H), 3.80 (br s, 2 H), 7.07 (d, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.96 (s, 2 H), 9.34 (s, 2 H).
LRMS (AP $^+$) m/z 526 [M+H] $^+$

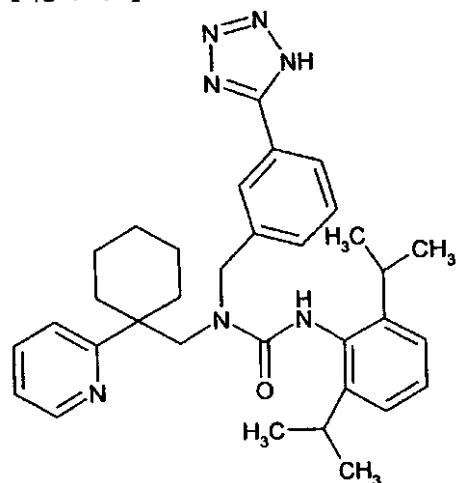
【0247】

(実施例 161)

30

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 1 - [3 - (1 - H - テトラゾール - 5 - イル) - ベンジル] - 尿素

【化 8 5】



40

トルエン (20 mL) 中の実施例 130 によるニトリル (30 mg, 0.06 mmol)、アジドトリメチルシラン (20 mg, 0.17 mmol)、及び酸化ジブチル錫 (10 mg, 0.04 mmol) の混合物を、95 ° で 90 分間加熱した。冷却した前記混合

50

物を、塩酸（2 N，50 mL）の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル（2 × 50 mL）で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上，溶離液としてメタノール：酢酸エチル（2：98）を使用〕によって精製し、次いでジエチルエーテル：ヘプタンを用いて再結晶化して、白色固形物として標記化合物（12 mg）を得た。

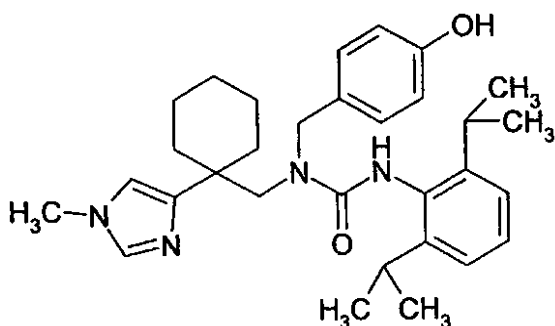
¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）：δ 0.90 - 1.34（m，15 H）、1.45 - 1.62（m，3 H）、1.70（m，2 H）、2.38 - 2.50（m，2 H）、2.97（m，2 H）、3.60（br s，2 H）、3.80（br s，2 H）、6.99（d，1 H）、7.04（d，2 H）、7.16（dd，1 H）、7.30（m，1 H）、7.38（dd，1 H）、7.49（d，1 H）、7.62（m，2 H）、7.84（m，2 H）、8.64（d，1 H）。 10

LRMS（AP⁺）m/z 552 [M + H]⁺

【0248】

（実施例 162）

3 - （2，6 - ジイソプロピル - フェニル） - 1 - （4 - ヒドロキシ - ベンジル） - 1 - [1 - （1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル） - シクロヘキシルメチル] - 尿素
【化 86】



20

ジクロロメタン（30 mL）中の調製例 104 のアミン（0.4 g，1.3 mmol）の溶液に、2，6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート（0.3 g，1.5 mmol）を加え、そしてその混合物を、室温で 1 時間撹拌した。その反応混合物を、減圧下で蒸発させ、そしてその残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上，溶離液としてメタノール（ジクロロメタン中）（0：100 から 20：80 への勾配）を使用〕によって精製した。得られた材料を、クロマトグラフィー〔シリカゲル上，酢酸エチル（ヘプタン中）（50：50 から 100：0 への勾配）を使用〕によって更に精製した。単離された材料を、ジクロロメタン/ヘプタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物（140 mg）を得た。

30

融点：112 ~ 114

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 1.05（d，12 H）、1.28（m，4 H）、1.55（m，4 H）、2.02（m，2 H）、2.98（m，2 H）、3.39（s，2 H）、3.65（s，3 H）、3.89（s，2 H）、6.66（d，2 H）、6.90（m，3 H）、7.07（d，2 H）、7.19（m，1 H）、7.42（s，1 H）、7.54（s，1 H）、9.20（s，1 H） 40

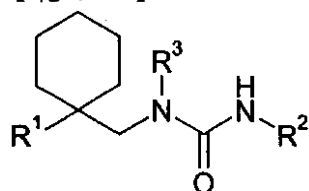
LRMS（APCI）m/z 503 [M + H]⁺

【0249】

（実施例 163 ~ 175）

一般式：

【化 8 7】



で表される以下の表に記載の実施例の化合物を、適切な二級アミン及び置換されたフェニルイソシアネートを用いて、実施例 162 の方法と同様の方法によって調製した。

【 0 2 5 0】

【化 8 8】

10

実施例	R1	R2	R3
163			
164			
165			
166			

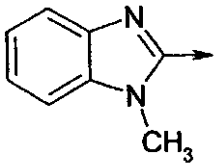
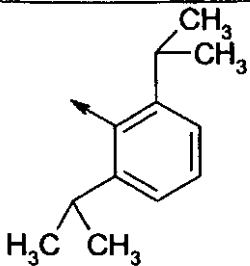
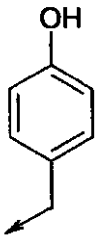
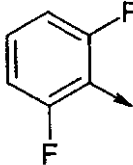
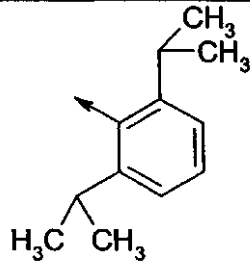
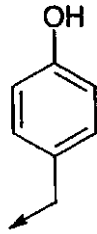
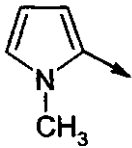
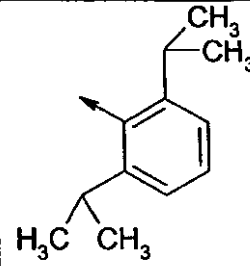
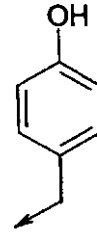
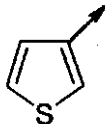
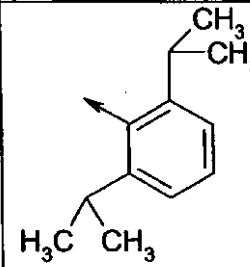
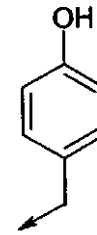
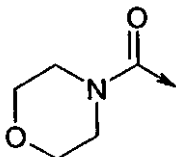
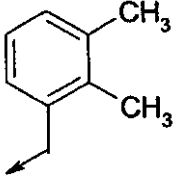
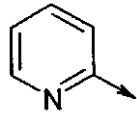
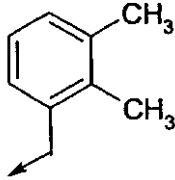
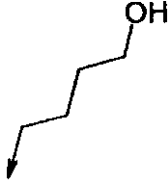
20

30

40

【 0 2 5 1】

【化 8 9】

実施例	R1	R2	R3
167			
168			
169			
170			
171			
172			

10

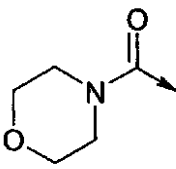
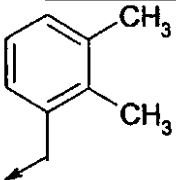
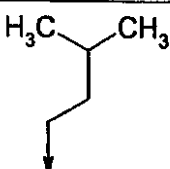
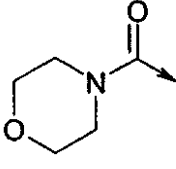
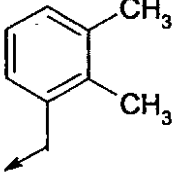
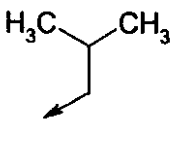
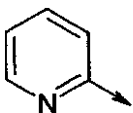
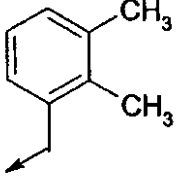
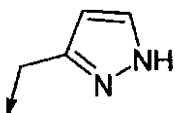
20

30

40

【 0 2 5 2 】

【化 9 0】

実施例	R1	R2	R3
173			
174			
175			

10

【0 2 5 3】

20

(実施例 1 6 3)

融点：190 ~ 192

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (m, 20 H)、2.30 (s, 2 H)、2.71 (m, 2 H)、3.87 (s, 2 H)、4.15 (s, 2 H)、5.16 (s, 1 H)、5.76 (s, 1 H)、6.73 (d, 2 H)、7.08 (m, 4 H)、7.18 (m, 1 H)、7.39 (m, 2 H)、7.57 (m, 1 H)、7.66 (d, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 544 [M + H]⁺

【0 2 5 4】

30

(実施例 1 6 4)

融点：164 ~ 166

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.20 (m, 16 H)、1.75 (m, 2 H)、1.90 (m, 2 H)、2.45 (m, 2 H)、2.76 (m, 2 H)、3.92 (m, 4 H)、5.28 (s, 1 H)、5.61 (s, 1 H)、6.69 (d, 2 H)、6.95 (d, 2 H)、7.06 (d, 2 H)、7.19 (m, 1 H)、7.39 (m, 1 H)、7.28 (m, 1 H)、7.92 (d, 1 H)、8.02 (d, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 556 [M + H]⁺

【0 2 5 5】

40

(実施例 1 6 5)

融点：183 ~ 185

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (m, 18 H)、1.90 (m, 2 H)、2.50 (m, 2 H)、2.78 (m, 2 H)、3.84 (s, 2 H)、3.96 (s, 2 H)、4.89 (s, 2 H)、6.68 (d, 2 H)、6.86 (d, 2 H)、7.07 (d, 2 H)、7.19 (m, 1 H)、7.30 (m, 3 H)、7.89 (m, 1 H)、8.21 (m, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 555 [M + H]⁺

【0 2 5 6】

(実施例 1 6 6)

融点：172 ~ 174

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (m, 20 H)、2.49 (m 50

, 2 H)、2.78 (m, 2 H)、3.10 (s, 6 H)、3.78 (s, 2 H)、4.54 (s, 2 H)、5.71 (s, 1 H)、5.97 (s, 1 H)、6.83 (d, 2 H)、7.06 (d, 2 H)、7.18 (m, 3 H)

LCMS: m/z ES⁺ 516 [M+Na]⁺

【0257】

(実施例167)

融点: 180 ~ 182

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (m, 12 H)、1.45 (m, 8 H)、2.60 (m, 2 H)、2.80 (m, 2 H)、3.86 (s, 2 H)、4.02 (s, 3 H)、4.18 (s, 2 H)、5.61 (s, 1 H)、6.67 (d, 2 H)、6.89 (d, 2 H)、7.04 (d, 2 H)、7.15 (m, 1 H)、7.30 (m, 2 H)、7.34 (d, 1 H)、7.79 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 553 [M+H]⁺

【0258】

(実施例168)

融点: 181 ~ 182

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (m, 20 H)、2.79 (m, 4 H)、3.78 (s, 2 H)、4.14 (s, 2 H)、4.97 (s, 1 H)、5.56 (s, 1 H)、6.75 (d, 2 H)、6.85 (m, 2 H)、7.06 (m, 4 H)、7.21 (m, 2 H)

LRMS (APCI) m/z 535 [M+H]⁺

【0259】

(実施例169)

融点 112 ~ 115

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.10 ~ 1.70 (m, 20 H)、2.35 (d, 2 H)、2.81 (m, 2 H)、3.59 (s, 2 H)、3.75 (s, 3 H)、3.96 (s, 2 H)、4.86 (s, 1 H)、6.07 (d, 2 H)、6.53 (s, 1 H)、6.76 (d, 2 H)、7.07 (m, 4 H)、7.19 (m, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 535 [M+H]⁺

【0260】

(実施例170)

融点 158 ~ 160

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (m, 20 H)、2.15 (d, 2 H)、2.80 (m, 2 H)、3.58 (s, 2 H)、3.82 (s, 2 H)、4.89 (s, 1 H)、5.43 (s, 1 H)、6.73 (d, 2 H)、7.00 (d, 2 H)、7.09 (m, 4 H)、7.19 (m, 1 H)、7.25 (m, 1 H)

LRMS (APCI) m/z 529 [M+H]⁺

【0261】

(実施例171)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.14 (m, 2 H)、0.53 (m, 2 H)、0.96 (m, 1 H)、1.35 (m, 5 H)、1.62 (m, 3 H)、2.28 (m, 8 H)、3.08 (d, 2 H)、3.59 (s, 2 H)、3.68 (m, 4 H)、3.74 (m, 4 H)、4.41 (d, 2 H)、4.81 (t, 1 H)、7.10 (m, 3 H)

LCMS: m/z ES⁺ 464 [M+Na]⁺

実測値; C, 70.71; H, 8.83; N, 9.52 C₂₆H₃₉N₃O₃ 理論値; C, 70.71; H, 8.90; N, 9.52%

【0262】

(実施例172)

融点: 116 ~ 117

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (m, 13 H)、2.15 (s, 3 H)、2.30 (s, 3 H)、2.41 (m, 2 H)、3.00 (m, 2 H)、3.39 (s, 2 H)、3.60 (q, 2 H)、4.16 (d, 2 H)、4.52 (t, 1 H)、6.98 (m, 2 H)、7.08 (m, 2 H)、7.32 (d, 1 H)、7.59 (m, 1 H)、8.21 (d, 1 H)

実測値; C, 73.45; H, 8.91; N, 9.79; $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ 理論値; C, 73.72; H, 8.80; N, 9.92%

【0263】

(実施例173)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.84 (d, 6 H)、1.23 (m, 7 H)、1.50 (m, 4 H)、2.09 (d, 2 H)、2.14 (s, 3 H)、2.22 (s, 3 H)、3.13 (m, 2 H)、3.40 (s, 2 H)、3.54 (m, 8 H)、4.20 (d, 2 H)、6.63 (t, 1 H)、6.99 (m, 3 H) 10

LCMS: m/z ES $^+$ 480 [M+Na] $^+$

実測値; C, 70.84; H, 9.48; N, 9.14; $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3$ 理論値; C, 70.86; H, 9.47; N, 9.18%

【0264】

(実施例174)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.80 (d, 6 H)、1.23 (m, 5 H)、1.48 (m, 3 H)、1.96 (m, 1 H)、2.08 (d, 2 H)、2.13 (s, 3 H)、2.22 (s, 3 H)、3.00 (d, 2 H)、3.48 (s, 2 H)、3.54 (m, 8 H)、4.20 (d, 2 H)、6.61 (t, 1 H)、6.98 (m, 3 H) 20

LCMS: m/z ES $^+$ 466 [M+Na] $^+$

実測値; C, 69.79; H, 9.39; N, 9.40; $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$; 0.2 H_2O 理論値; C, 69.93; H, 9.33; N, 9.40%

【0265】

(実施例175)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.05 - 1.30 (m, 3 H)、1.38 - 1.60 (m, 5 H)、2.07 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)、2.34 (d, 2 H)、3.39 (s, 2 H)、3.73 (s, 2 H)、4.12 (d, 2 H)、5.86 (d, 1 H)、6.14 (t, 1 H)、6.88 (d, 1 H)、6.95 (m, 1 H)、6.99 (d, 1 H)、7.15 (m, 1 H)、7.39 (m, 1 H)、7.70 (m, 1 H)、8.50 (m, 1 H)、12.38 (s, 1 H) 30

LCMS: m/z ES $^+$ 432 [M+H] $^+$

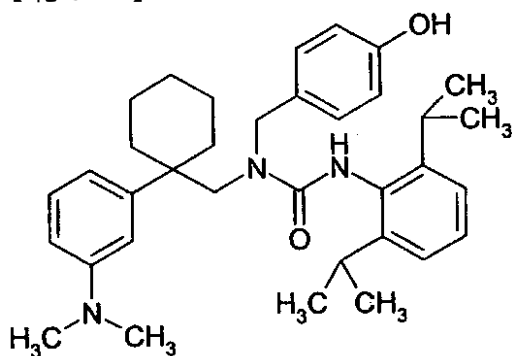
実測値; C, 71.23; H, 7.75; N, 15.78; $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$; 0.3 H_2O 理論値; C, 71.46; H, 7.75; N, 16.03%

【0266】

(実施例176)

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - [1 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - シクロヘキシルメチル] - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 尿素 40

【化 9 1】



10

ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例 116 からのアミン (92 mg, 0.27 mmol) の溶液に、2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (0.15 g, 0.7 mmol) を加えた。その混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上, 溶離液としてジエチルエーテル (ジクロロメタン中) (0 : 100 から 10 : 90 への勾配) を使用] によって精製した。単離された材料を、ジエチルエーテル / ヘプタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物 (38 mg) を得た。

融点 : 166 ~ 168

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.94 - 1.78 (m, 20 H)、2.29 (d, 2 H)、2.81 (m, 2 H)、2.96 (s, 6 H)、3.55 (s, 2 H)、3.84 (s, 2 H)、4.94 (s, 1 H)、5.43 (s, 1 H)、6.68 (m, 1 H)、6.72 (d, 2 H)、6.84 (m, 2 H)、6.97 (d, 2 H)、7.07 (d, 2 H)、7.19 (m, 1 H)、7.24 (m, 1 H)

20

LRMS (APCI) m/z 542 $[\text{M} + \text{H}]^+$

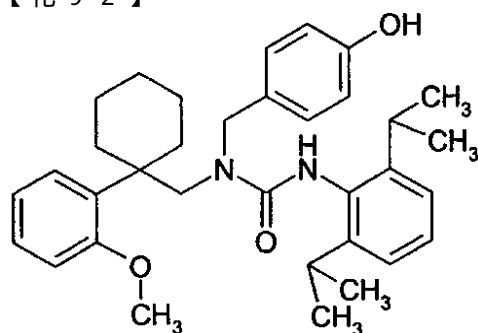
【0267】

(実施例 177)

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - メトキシフェニル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

【化 9 2】

30



ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例 22b によるアミン (58 mg, 0.22 mmol) の溶液に、4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (40 mg, 0.3 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (300 mg, 1.5 mmol) を加え、そしてその反応を、室温で 4 時間攪拌した。その反応を、重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) で希釈し、そしてその混合物を酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。

40

ジクロロメタン (20 mL) 中のこのアミンの溶液に、2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (0.10 g, 0.5 mmol) を加え、そしてその反応を室温で 30 分間攪拌した。その混合物を、減圧下で蒸発させ、そして残さをクロマトグラフィー [シリカゲル上, 溶離液としてジエチルエーテル (ジクロロメタン中) (0 : 100 から 10 : 90 への勾配) を使用] によって精製した。単離された材料を、ジエチルエーテル / ヘ

50

ブタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物 (8 2 m g) を得た。

融点：167 ~ 168

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.30 (m, 20 H), 2.60 (s, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 3.73 (m, 5 H), 4.15 (s, 2 H), 4.93 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 6.72 (d, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.03 (m, 4 H), 7.22 (m, 3 H), 7.39 (d, 1 H)

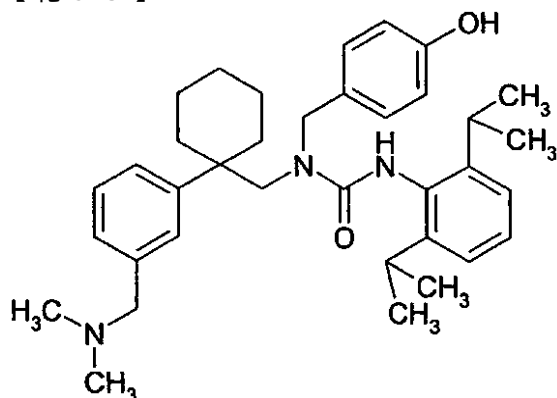
LRMS (APCI) m/z 529 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【0268】

(実施例 178)

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - [1 - (3 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - シクロヘキシルメチル] - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 尿素 10

【化93】



20

実施例 177 に記載の方法に従って、調製例 83 からのアミン、4 - ヒドロキシベンズアルデヒド、及び 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネートから、標記化合物を得た。

融点：88 ~ 90

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (m, 20 H), 2.25 (m, 8 H), 2.79 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 6.67 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H)

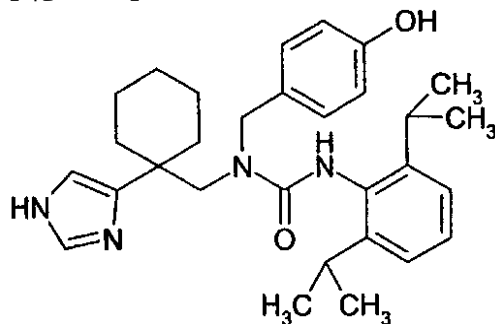
LRMS (APCI) m/z 556 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【0269】

(実施例 179)

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素 30

【化94】



40

ジクロロメタン (5 mL) 中の調製例 120 のトリチル化合物 (50 mg, 0.07 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (100 μL , 1.3 mmol) を加え、そしてその混合物を、室温で 3 時間撹拌した。その反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) 50

と酢酸エチル (100 mL) との間で分配した。相を分離し、そしてその有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (5 : 95 から 10 : 90 への勾配) を使用〕によって精製した。得られた材料を、酢酸エチル / ヘプタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物 (6 mg) を得た。

融点 : 185 ~ 188

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.00 - 1.65 (m, 20 H)、2.05 (m, 2 H)、2.90 - 3.05 (m, 2 H)、3.40 (m, 2 H)、3.60 - 3.85 (m, 2 H)、6.67 (m, 2 H)、6.85 (m, 3 H)、7.04 (m, 2 H)、7.19 (m, 1 H)、7.37, 7.51 (2xs, 1 H)、7.62 (s, 1 H)、9.20, 9.23 (2xs, 1 H)、11.80, 11.85 (brs, 1 H)

10

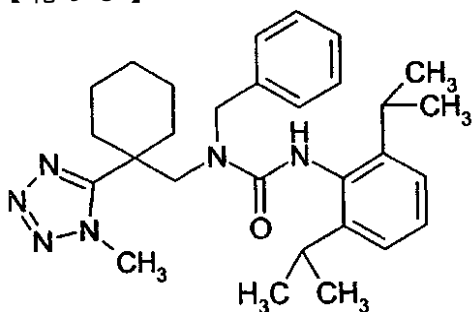
LRMS (APCI) m/z 489 [M + H] $^+$

【0270】

(実施例 180)

1 - ベンジル - 3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

【化 95】



20

調製例 92 のカルボン酸 (1.05 g, 5 mmol) を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、そして N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.03 g, 5 mmol) 及びペンタフルオロフェノール (0.92 g, 5 mmol) を加えた。その混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで 2 時間 4 に冷却した。その反応混合物をろ過し、そしてろ液にベンジルアミン (0.64 g, 6 mmol) を加えた。その混合物を 16 時間攪拌し、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔逆相シリカゲル上、溶離液としてメタノール (水中) (50 : 50) を使用〕によって精製した。その残さを、窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (20 mL) 中に溶解した。ボラン - 硫化メチル複合体 (テトラヒドロフラン中 1 M, 3 mL, 3 mmol) を加え、そしてその混合物を、還流下で 16 時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷却し、そしてメタノール (10 mL) を 15 分間かけて滴下した。その混合物を、4 N 塩酸で pH 2 に酸性化し、次いで還流下で 30 分間加熱した。その反応混合物を、減圧下で蒸発させ、次いでメタノール (2 x 30 mL) を用いて共同蒸発 [co-evaporate] した。その残さを、ジクロロメタンと 10 % 水酸化ナトリウム溶液との間で分配した。その有機相を炭酸カリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔逆相シリカゲル上、溶離液としてメタノール (水中) (0 : 100 から 100 : 0 への勾配) を使用〕によって精製した。得られた材料を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中に溶解し、そして 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (18 mg, 0.09 mmol) を加えた。その混合物を、室温で 1 時間攪拌し、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔逆相シリカゲル上、溶離液としてメタノール (水中) (65 : 35) を使用〕によって精製した。単離された材料を、メタノールから再結晶化して、標記化合物 (13 mg) を得た。

30

40

融点 : 150 ~ 152

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) : δ 0.97 (m, 12 H)、1.53 (m

50

, 4 H)、1.74 (m, 4 H)、2.38 (m, 2 H)、4.51 (d, 2 H)、3.89 (s, 2 H)、4.22 (s, 3 H)、4.51 (s, 2 H)、5.45 (s, 1 H)、7.02 (d, 2 H)、7.12 (m, 1 H)、7.32 (m, 3 H)、7.39 (m, 2 H)

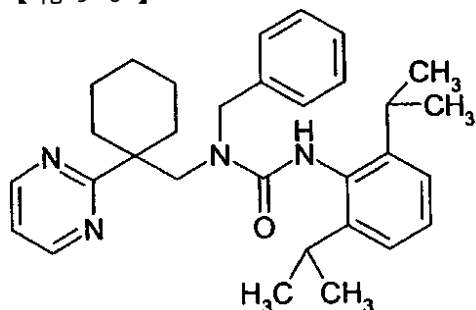
実測値; C, 71.43; H, 8.23; N, 17.08; C₂₉H₄₀N₆O 理論値 C, 71.28; H, 8.25; N, 17.19%

【0271】

(実施例181)

1-ベンジル-3-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-1-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化96】



アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム（鉱油中60%, 0.54g, 13.4mmol）を、ジメチルスルホキシド（40mL）中に懸濁した。ジメチルスルホキシド（20mmol）及びジエチルエーテル（40mL）中の2-ピリジンアセトニトリル（0.8g, 6.7mmol）及び1,5-ジブロモペンタン（1.55g, 6.7mmol）の溶液を加え、そしてその混合物を、室温で16時間撹拌した。プロパン-2-オール（10mL）及び水（20mL）を加え、そしてその反応混合物を、水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（0:100から40:60への勾配）を使用〕によって精製した。単離された材料を、エタノール性アンモニア（20mL）の飽和溶液中に溶解し、そしてラネー（商標）ニッケル（1g）〔水でpH7へと洗浄されたもの〕に加え、次にエタノールで洗浄し、次いでエタノール（70mL）中に懸濁した。その混合物を、60psiで2時間水素化し、次いでセライト（商標）を通してろ過した。フィルターケーキをメタノールで洗浄し、そして一緒にした有機ろ液を減圧下で蒸発させた。

【0272】

その残さを、1,2-ジクロロエタン（20mL）中に溶解し、そしてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（424mg, 2mmol）及びベンズアルデヒド（106mg, 1mmol）を加えた。その混合物を、室温で20時間撹拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液とジクロロメタン（50mL）との間で分配した。水性相をジクロロメタン（50mL）で抽出し、そして一緒にした有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。

その残さを、テトラヒドロフラン（20mL）中に溶解し、そして2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート（203mg, 1mmol）を加えた。その混合物を、室温で16時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（35:65）を使用〕によって精製し、そして得られた材料を、酢酸エチル/ヘプタンから再結晶化して、標記化合物（195mg）を得た。

融点: 112.5 - 113.5

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.10 (m, 16 H)、1.72 (m, 4 H)、2.61 (d, 2 H)、2.79 (m, 2 H)、3.85 (s, 2 H)、4.12 (s, 2 H)、5.70 (s, 1 H)、7.08 (m, 4 H)、7.25 (m, 5 H)

10

20

30

40

50

)、8.73 (d, 2H)

LCMS: m/z ES⁺ 485 [M+H]⁺

実測値; C, 77.05; H, 8.42; N, 11.64; C₃₁H₄₀N₄O 理論値 C, 76.82; H, 8.32; N, 11.55%

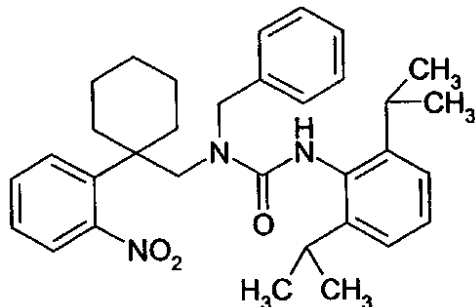
【0273】

(実施例182)

1-ベンジル-3-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-1-[1-(2-ニトロ-フェニル)-シクロヘキシルメチル]-尿素

【化97】

10



トルエン(100 mL)中のベンズアルデヒド(1.02 mL, 0.10 mmol)及び調製例102からのアミン(2.34 g, 1.0 mmol)の溶液を、ディーン及びスタークの装置を用いて還流下で加熱して、残りの水を除去した。その反応混合物を、減圧下で蒸発させ、そしてその残さを、エタノール(50 mL)中に溶解した。ナトリウムボロハイドライド(567 mg, 15 mmol)を加え、そして反応を、室温で3時間撹拌した。水を加えることにより反応をクエンチし、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残さを、ジクロロメタンと15%水酸化ナトリウム溶液との間で分配した。層を分離し、水性相を、別のジクロロメタンで抽出し、そして一緒にした有機溶液を炭酸カリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。この生成物をテトラヒドロフラン(30 mL)中に溶解し、そして2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート(2.03 g, 1.0 mmol)を加えた。その混合物を、室温で24時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル(ヘプタン中)(2:9 30 8)を使用〕によって精製し、そしてその生成物をエーテルから結晶化して、固形物として標記化合物(2.86 g)を得た。

20

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.80-1.38(m, 15H)、1.48-1.73(m, 5H)、2.20-2.40(s, 2H)、2.75(s, 2H)、3.43(s, 2H)、4.22(s, 2H)、5.71(m, 1H)、7.06(d, 2H)、7.15-7.45(m, 8H)、7.56(m, 1H)、7.66(m, 1H)

LRMS(APCI) m/z 528 [M+H]⁺

実測値; C, 74.85; H, 7.85; N, 7.96; C₃₃H₄₁N₃O₃ 理論値; C, 75.11; H, 7.83; N, 7.96%

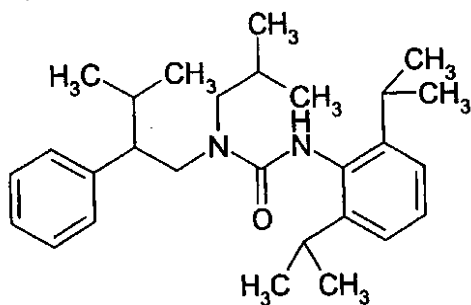
【0274】

(実施例183)

3-(2,6-ジイソプロピル-フェニル)-1-イソブチル-1-(3-メチル-2-フェニル-ブチル)-尿素

40

【化 9 8】



実施例 162 に記載の手順に従って、調製例 117 のアミノ化合物及び 2,6-ジイソ
プロピルフェニルイソシアネートから、収率 13% で標記化合物を得た。

融点：67 ~ 69

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.73 (d, 3H)、0.88 (d, 6H)、1.03 (d, 3H)、1.20 (m, 12H)、1.93 (m, 2H)、2.55 (m, 1H)、2.80 (m, 1H)、2.95 (m, 3H)、3.51 (m, 1H)、3.95 (m, 1H)、5.39 (s, 1H)、7.11 (d, 2H)、7.24 (m, 6H)

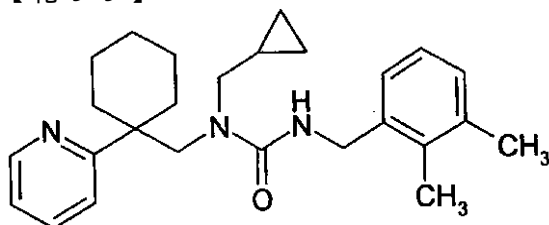
LRMS (APCI) m/z 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0275】

(実施例 184)

1-シクロプロピルメチル-3-(2,3-ジメチル-ベンジル)-1-(1-ピリジン
-2-イル-シクロヘキシルメチル)-尿素

【化 9 9】



0 のジクロロメタン (10 mL) 中の調製例 111 のアミン (250 mg, 1.02 mmol) に、ジクロロメタン (3 mL) 中のトリホスゲン (100 mg, 0.4 mmol) 及びトリエチルアミン (430 μL , 3.1 mmol) を加え、そしてその混合物を 0 で 10 分間攪拌した。ジクロロメタン (3 mL) 中の 2,3-ジメチルベンジルアミン (140 mg, 1.02 mmol) を加え、そしてその混合物を室温まで暖めた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。残さを酢酸エチル (20 mL) 中に溶解し、炭酸ナトリウム溶液 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。残さをクロマトグラフィー [シリカゲル上、溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (0 : 100 から 2 : 98 への勾配)] を使用] によって精製した。単離された材料を、クロマトグラフィー [シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル (ペンタン中) (0 : 100 から 20 : 80 への勾配)] を使用] によって更に精製した。その残さを、酢酸エチル/ペンタンから結晶化し、そしてろ過により単離して、白色固形物として標記化合物 (84 mg) を得た。

融点：102 ~ 103

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.08 (m, 2H)、0.20 (m, 2H)、0.88 (m, 1H)、1.26 (m, 4H)、1.59 (m, 4H)、2.19 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.40 (m, 2H)、2.80 (d, 2H)、3.52 (s, 2H)、4.20 (d, 2H)、4.47 (m, 1H)、6.99 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.58 (m, 1H)、8.31 (d, 1H)

LCMS: m/z ES⁺ 428 [M+Na]⁺

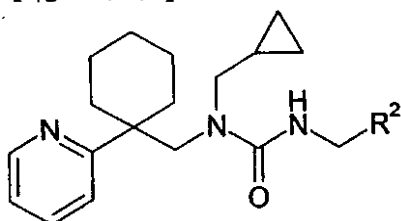
実測値; C, 76.90; H, 8.67; N, 10.26; C₂₆H₃₅N₃O 理論値;
C, 77.00; H, 8.70; N, 10.36%

【0276】

(実施例185~186)

一般式:

【化100】



10

で表される以下の表に記載の実施例の化合物を、調製例111の二級アミン、トリホスゲン、及び適切なベンジルアミンを用いて、実施例184の方法と同様の方法によって調製した。

【0277】

【化101】

実施例	R ²	データ
185		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 0.08 (m, 2H), 0.22 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.24 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.80 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (d, 1H)

20

【0278】

【化102】

実施例	R ²	データ
186		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 0.04 (m, 2H), 0.040 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), 1.20 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.42 (d, 2H), 2.78 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 4.47 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.32 (d, 1H) LRMS (APCI) m/z 422 [M+H] ⁺

30

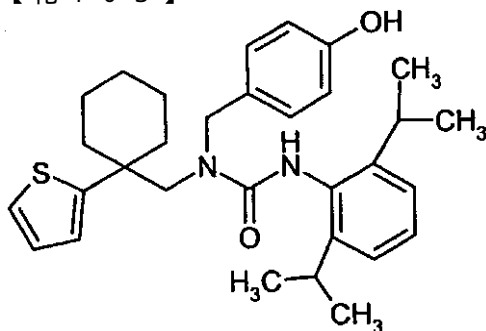
40

【0279】

(実施例187)

3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1-(1-チオフェン-2-イル-シクロヘキシルメチル)尿素

【化 1 0 3】



10

ジクロロメタン (30 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (80 mg, 0.66 mmol) の溶液に、調製例 54 からの化合物 (130 mg, 0.66 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (500 mg, 2.5 mmol) を加え、そして反応を室温で 18 時間撹拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、そしてその混合物を、酢酸エチル (2 x 60 mL) で抽出した。一緒にした有機溶液を乾燥 (MgSO₄) し、そして減圧下で蒸発させた。生成物をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解し、2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (150 mg, 0.74 mmol) を加え、そして反応を室温で 20 分間撹拌した。その溶液を、減圧下で蒸発させ、そしてその残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上, ヘプタン : 酢酸エチル (90 : 10 から 50 : 50) の溶離勾配を使用] によって精製した。その生成物を、ジクロロメタン / ヘプタンから再結晶化させて、白色固形物として標記化合物 (220 mg) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.80 - 1.85 (m, 20 H)、2.10 - 2.22 (m, 2 H)、2.81 (m, 2 H)、3.62 (s, 2 H)、3.85 (s, 2 H)、5.16 (s, 1 H)、5.47 (s, 1 H)、6.72 - 6.94 (m, 2 H)、6.90 - 7.30 (m, 8 H)。

LRMS (APCI) m/z 505 [M + H]⁺

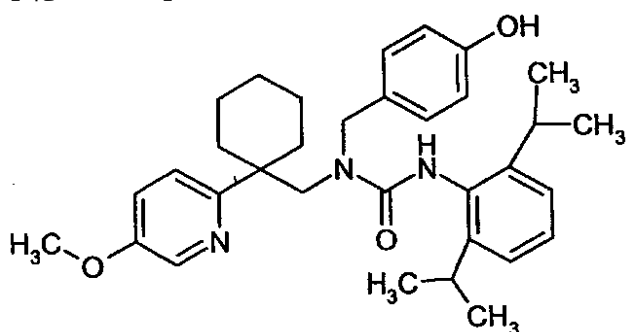
【0280】

(実施例 188)

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

30

【化 1 0 4】



40

1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (61 mg, 0.5 mmol) 及び 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジニル) シクロヘキサメタンアミン (WO 98 077 18) (109 mg, 0.5 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (211 mg, 1.0 mmol) を加え、そしてその反応を室温で 18 時間撹拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、そしてその混合物を、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機溶液を乾燥 (MgSO₄) し、そして減圧下で蒸発させた。その生成物をジクロロメタン (10 mL) 中に溶解し、2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアネート (102 mg, 0.5 mmol) を加え、そして反応を、室温で 15 分間撹拌した。減圧下で溶液を蒸発させ、そしてその残さを、カラムクロマトグラ

50

フィー〔シリカゲル上、溶離液としてヘプタン：酢酸エチル（９０：１０）を使用〕によって精製した。その生成物を、溶離液としてカラムクロマトグラフィー〔逆相シリカゲル上、メタノール：水（８０：２０）を使用〕によって更に精製して、結晶質固体として標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.90 - 1.80 (m, 20 H)、2.42 (m, 2 H)、2.75 (m, 2 H)、3.68 (s, 2 H)、3.86 (s, 3 H)、3.90 (s, 2 H)、5.69 (s, 1 H)、5.92 (s, 1 H)、6.69 (d, 2 H)、6.97 (d, 2 H)、7.06 (m, 2 H)、7.19 (m, 2 H)、7.37 (d, 1 H)、8.32 (d, 1 H)。

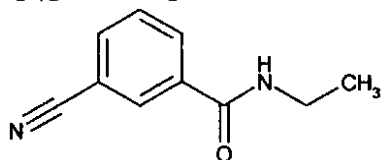
LRMS (APCI) m/z 530 [M + H]⁺

【0281】

(調製例 1)

3 - シアノ - N - エチル - ベンズアミド

【化 105】



テトラヒドロフラン中のエチルアミン（１．０Ｍ，２７ｍＬ，２７．０ｍｍｏｌ）を、
テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）で希釈し、そして０℃に冷却した。テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の３ - シアノベンゾイルクロライド（２．０ｇ，１２．１０ｍｍｏｌ）を滴下し、その混合物を０℃で３０分間攪拌し、次いで室温に暖めた。その混合物を、減圧下で濃縮し、そして得られた固形物をろ過により単離し、水で洗浄し、そして４０℃で１８時間真空条件下で乾燥して、標記化合物（１．６４ｇ）を得た。

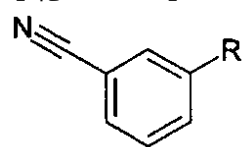
LRMS (APCI) m/z 174.9 [M + H]⁺

【0282】

(調製例 2 ~ 6)

３ - シアノベンゾイルクロライド及び適切な出発アミンを用いて、調製例 1 の方法と同様の方法によって、一般式：

【化 106】



で表される、以下の表に記載された調製例の化合物を、調製した。

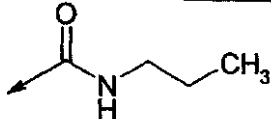
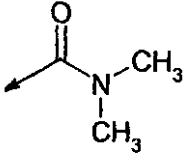
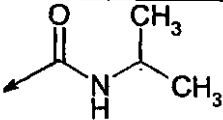
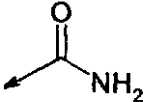
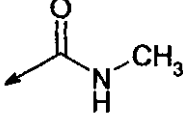
【0283】

10

20

30

【化 1 0 7】

調製例番号	R	MSデータ (LRMS (APCI) m/z)
2		188.9 [M+H] ⁺
3		174.9 [M+H] ⁺
4		188.9 [M+H] ⁺
5		146.9 [M+H] ⁺
6		160.9 [M+H] ⁺

10

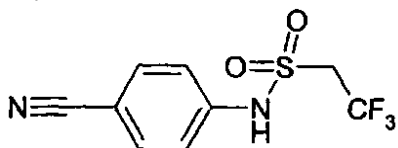
20

【 0 2 8 4】

(調製例 7)

2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホン酸 (4 - シアノフェニル) アミド

【化 1 0 8】



30

無水ジクロロメタン (25 mL) 中の 4 - シアノアニリン (3.02 g, 25.58 mmol) の 0 の溶液に、ピリジン (2.3 mL, 28.44 mmol)、次いでジクロロメタン (10 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホンクロライドを、ゆっくりと加えた。その反応混合物を、0 で 15 分間攪拌し、次いで室温で 30 分間攪拌した。水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加えた。その水性層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。得られた固形物を、ジクロロメタン / エーテル混合物 (25 : 75) で粉末化し、そしてろ過により単離して、標記化合物 (5.25 g) を得た。

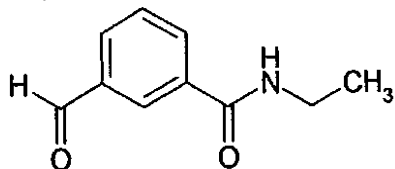
40

【 0 2 8 5】

(調製例 8)

N - エチル - 3 - ホルミル - ベンズアミド

【化 1 0 9】



50

調製例 1 からのニトリル (1.64 g, 9.41 mmol) を、ニッケルアルミニウム合金 (9.4 g)、ギ酸 (95%, 133 mL)、及び水 (10 mL) と混合した。その懸濁液を、窒素下で 18 時間還流温度で加熱し、そしてその暖かい反応混合物をセライト (商標) を通してろ過した。そのフィルターケーキをギ酸で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し、そしてその残さを、1 N 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH = 9 に塩基性化した。その塩基性溶液を、酢酸エチル (4 x 50 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上、酢酸エチル : ヘキサン (40 : 60) で溶離] によって精製して、標記化合物 (1.30 g) を得た。

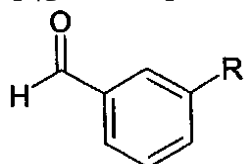
LRMS (APCI) m/z 177.9 ($M+H$)⁺。

【0286】

(調製例 9 ~ 13)

適切なニトリル出発材料を用いて、調製例 8 と同様の方法によって、一般式：

【化 110】



で表される、以下の表に記載された調製例の化合物を、調製した。

【0287】

【化 111】

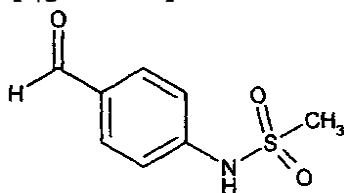
調製例 番号	R	MSデータ (LRMS (APCI) m/z)
9		192.0 [$M+H$] ⁺
10		177.9 [$M+H$] ⁺
11		192.0 [$M+H$] ⁺
12		149.9 [$M+H$] ⁺
13		164.9 [$M+H$] ⁺

【0288】

(調製例 14)

N - (4 - ホルミル - フェニル) - メタンスルホンアミド

【化 1 1 2】



調製例 8 に記載の手順と同様の手順に従って、N - (4 - シアノフェニル) - メタンスルホンアミドから標記化合物を得た。

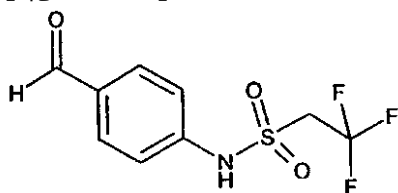
LRMS (APCI) m/z 374 . 1 [M + H] ⁺

【0289】

(調製例 15)

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸 N - (4 - ホルミル - フェニル) - アミド

【化 1 1 3】



20

調製例 8 に記載の手順と同様の手順に従って、調製例 7 からのニトリルから標記化合物を得た。

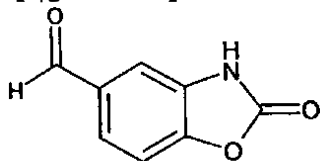
LRMS (APCI) m/z 267 . 9 [M + H] ⁺

【0290】

(調製例 16)

2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - カルボアルデヒド

【化 1 1 4】



30

88%ギ酸 (125 mL) 及び水 (10 mL) の混合物中の 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 5 - ベンゾオキサゾールカルボニトリル [(1 . 67 g , 10 . 45 mmol) , WO9912903 に記載の手順に従って調製] 及び Ni - Al 合金 (8 . 87 g) の懸濁液を、120 で 4 時間加熱した。その反応混合物を、熱いうちに、セライト (商標) のパッドを通してろ過した。その残さを、酢酸エチル (3 x 40 mL) で洗浄し、そしてろ液及び洗浄液を一緒にし、そして減圧下で濃縮した。その残さを、酢酸エチル (200 mL) 及び水 (100 mL) 中に溶解した。室温で 10 分間攪拌した後に、酢酸エチル層を収集した。水性層を、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。その有機層を一緒にし、そして硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。固形残さを、酢酸エチル / エーテルの 1 : 1 混合物 (20 mL) で粉末化して、淡黄色固体として標記化合物 (1 . 07 g) を得た。

40

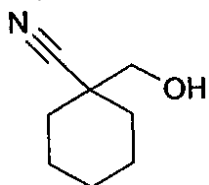
LRMS (APCI) m/z 163 . 9 [M + H] ⁺。

【0291】

(調製例 17)

1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 1 5】



- 40 のアルゴン雰囲気下で、テトラヒドロフラン (160 mL) 中の n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M 溶液 20 mL, 50 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (40 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.8 mL, 42.3 mmol) を加えた。その混合物を、25 分間攪拌し、次いで - 76 に冷却した。反応温度を - 74 より低く維持しながら、テトラヒドロフラン (100 mL) 中のシクロヘキサンカルボニトリル (4.8 mL, 40 mmol) を、1 時間かけて滴下した。その反応混合物を、- 76 で 1 時間攪拌した後に、アルゴン圧下で、パラホルムアルデヒドの熱分解により調製される気体ホルムアルデヒド (2.4 g, 80 mmol) を加えた。その反応混合物を、- 40 で 3 時間攪拌し、次いで水性テトラヒドロフランを加え、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、2 M 塩酸 (200 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 200 mL) 中に抽出した。一緒にしたジクロロメタン層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、メタノール：ジクロロメタン (0 : 100 から 1.5 : 98.5) の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物 (4.2 g) を得た。

10

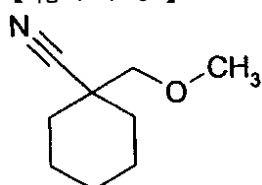
20

【0 2 9 2】

(調製例 18)

1 - メトキシメチル - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 1 6】



テトラヒドロフラン (75 mol) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 4.6 g, 115 mmol) の 0 の懸濁液に、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の調製例 17 からのアルコール (4.2 g, 30.2 mmol) 及びヨードメタン (7.16 mL, 115 mmol) の溶液を、1 時間かけて加えた。その混合物を、室温で 18 時間攪拌した。プロパン - 2 - オールを加え、次いで水を加え、そしてその混合物を、水 (100 mL) に加えた。その水溶液を、ジクロロメタン (2 × 150 mL) 中に抽出した。一緒にしたジクロロメタン層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘプタン (0 : 100 から 10 : 90) の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物 (5.39 g) を得た。

30

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.23 (m, 3H)、1.67 (m, 5H)、1.98 (m, 2H)、3.36 (s, 2H)、3.42 (s, 3H)。

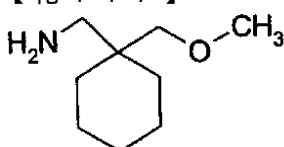
40

【0 2 9 3】

(調製例 19)

(1 - メトキシメチル - シクロヘキシル) - メチルアミン

【化 1 1 7】



ラネー (商標) ニッケル (1.1 g) [水 (2 × 15 mL) 及びエタノール (2 × 10 mL) で洗浄されているもの] に、エタノール (50 mL) 中の調製例 18 からのニトリ

50

ル (1 . 1 g , 7 . 2 m m o l) の溶液を加えた。エタノール性アンモニア (1 0 m L) を加え、そしてその混合物を、大気圧で、3 0 で 1 8 時間水素化した。その混合物を、珪藻土を通してろ過し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (1 . 1 2 g) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ 1 . 2 0 - 1 . 6 0 (m , 2 H) 、 2 . 6 2 (s , 2 H) 、 3 . 2 3 (s , 2 H) 、 3 . 3 2 (s , 3 H) 。

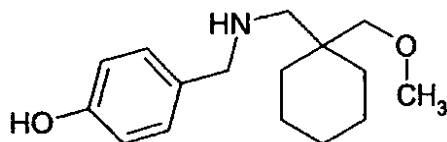
L R M S (ES^+) m/z 1 5 8 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 2 9 4 】

(調製例 2 0)

4 - { [(1 - メトキシメチル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - メチル } - フェノール

【 化 1 1 8 】



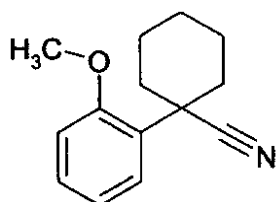
4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 2 0 m g , 1 m m o l) 及び調製例 1 9 からのアミン (1 6 0 m g , 1 m m o l) を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (5 0 0 m g , 2 . 5 m m o l) を加え、そしてその混合物を、室温で 1 8 時間撹拌した。その反応混合物を、炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) と酢酸エチル (7 0 m L) との間で分配した。酢酸エチル層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (3 0 0 m g) を得た。

【 0 2 9 5 】

(調製例 2 1)

1 - (2 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【 化 1 1 9 】



窒素雰囲気下の水素化ナトリウム (油中 6 0 % , 4 . 4 g , 1 1 0 m m o l) を、ヘプタン (3 x 5 0 m L) で洗浄し、そしてジメチルスルホキシド (2 0 0 m L) 中に懸濁した。この懸濁液に、ジエチルエーテル (5 0 m L) 中の (2 - メトキシフェニル) アセトニトリル (7 . 3 6 g , 5 0 m m o l) 及び 1 , 5 - ジブロモペンタン (1 2 . 6 4 g , 5 5 m m o l) の溶液を、1 時間かけて加えた。その混合物を、1 8 時間撹拌した後に、プロパン - 2 - オール (5 m L) 及び水 (3 0 0 m L) を加えた。その水溶液を、酢酸エチル (3 x 2 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした酢酸エチル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液として酢酸エチル : ヘプタン (8 : 9 2) を使用] によって精製し、次いで酢酸エチル / ヘプタンから再結晶化して、標記化合物 (5 . 9 4 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 1 . 2 0 - 1 . 3 0 (m , 1 H) 、 1 . 7 2 - 1 . 9 2 (m , 7 H) 、 2 . 3 5 - 2 . 4 0 (m , 2 H) 、 3 . 9 2 (s , 3 H) 、 6 . 9 4 (m , 2 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m , 2 H) 。

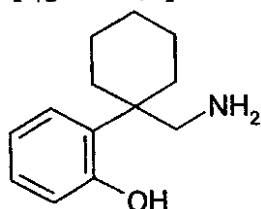
L C M S (ES^+) m/z 2 1 6 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 2 9 6 】

(調製例 2 2 a)

[1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - メチルアミン

【化 1 2 0】

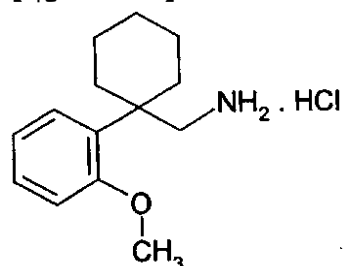


及び

(調製例 2 2 b)

[1 - (2 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - メチルアミンヒドロクロライド 10

【化 1 2 1】



ジエチルエーテル (1 0 0 m L) 中の塩化アルミニウム (2 . 6 7 g , 2 0 m m o l) 及び水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中 1 M 溶液 , 2 0 m L , 2 0 m m o l) の 0 、窒素雰囲気下の混合物に、エーテル中の調製例 2 1 からのニトリル (4 . 3 1 g , 2 0 m m o l) の溶液を、3 0 分間かけて加えた。その混合物を、還流温度で 2 時間加熱し、次いで 0 に冷却した。テトラヒドロフラン (2 5 m L) を含む水 (2 5 m L) を加え、続いて水酸化ナトリウム溶液 (1 5 % 重量 / 体積 , 5 0 m L) を加え、そしてその混合物を、1 5 分間撹拌した。有機層を分離し、炭酸カリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 酢酸エチル : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (1 0 0 : 0 から 9 5 : 5 : 0 . 5) を使用] によって精製して、調製例 2 2 a の標記化合物 (1 . 1 3 g) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ 1 . 5 0 , (m , 6 H) 、 1 . 7 4 (m , 2 H) 、 2 . 1 9 (m , 2 H) 、 2 . 9 9 (s , 2 H) 、 6 . 7 9 (m , 1 H) 、 7 . 1 5 (m , 2 H) 、 7 . 1 9 (d d , 1 H) 。

【 0 2 9 7 】

更に溶離して、[1 - (2 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - メチルアミン (2 . 8 g) を得た。このサンプル (2 1 9 m g) をジクロロメタン (1 m L) 中に溶解し、そして塩化水素 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M , 0 . 2 5 m L , 1 m m o l) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジエチルエーテルで粉末化して、標記化合物 (2 1 8 m g) を得た。

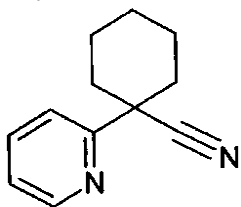
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ 1 . 5 7 , (m , 8 H) 、 2 . 3 2 (m , 2 H) 、 3 . 2 2 (m , 2 H) 、 3 . 8 4 (s , 3 H) 、 6 . 8 9 (m , 2 H) 、 7 . 2 2 (m , 1 H) 、 7 . 3 0 (d , 1 H) 、 7 . 5 4 (m , 2 H)

【 0 2 9 8 】

(調製例 2 3)

1 - [ピリジン - 2 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 2 2】



窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム（油中 60%，7.46 g，186 mmol）をヘプタン（3 × 50 mL）で洗浄し、そしてジメチルスルホキシド（200 mL）中に懸濁した。その混合物に、ジエチルエーテル（100 mL）中の（ピリジン - 2 - イル）アセトニトリル（10.0 g，84.7 mmol）及び 1, 5 - ジブロモペンタン（21.4 g，93.2 mmol）の溶液を、温度を 25℃より低く維持しながら、1 時間かけて加えた。その混合物を、1 時間攪拌し、そしてジエチルエーテルを減圧下で蒸発させた。その残さを、水で希釈し、そしてその水性混合物を、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔酢酸エチル：ヘプタン（0：100 から 20：80）の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物（13.03 g）を得た。

10

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.36 (m, 1H)、1.84 (m, 5H)、1.99 - 2.19 (m, 4H)、7.22 (m, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.72 (m, 1H)、8.60 (d, 1H)。

20

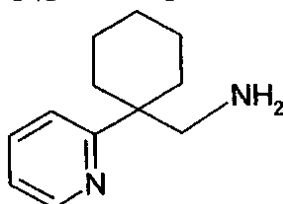
LRMS (ES⁺) m/z 295 [M + Na]⁺

【0 2 9 9】

（調製例 2 4）

（1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル） - メチルアミン

【化 1 2 3】



30

洗浄された（中性）ラネー（商標）ニッケル（触媒量）及び飽和エタノール性アンモニア（200 mL）に、調製例 2 3 からのニトリル（13.03 g，70.1 mmol）を加えた。その混合物を、48 時間水素化（50 psi，30℃）した。その混合物を、珪藻土を通してろ過し、そしてフィルターケーキをメタノールで洗浄した。そのろ液を減圧下で蒸発させて、標記化合物（12.88 g）を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.46 (m, 8H)、2.28 (m, 2H)、2.81 (s, 2H)、7.11 (s, 1H)、7.34 (m, 1H)、7.66 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)。

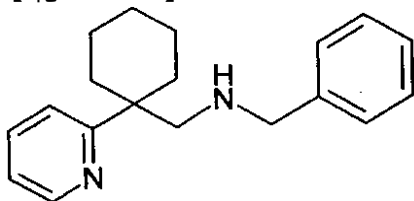
40

【0 3 0 0】

（調製例 2 5）

ベンジル - （1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル） - アミン

【化 1 2 4】



1, 2 - ジクロロエタン（400 mL）中の調製例 2 4 からのアミン（10.59 g，

50

55.67 mmol) 及びベンズアルデヒド (5.94 mL, 58.46 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (23.6 g, 111.35 mmol) を少しずつ加え、そしてその混合物を、18時間撹拌した。その反応混合物を、ブラインとジクロロメタンとの間で分配し、そしてジクロロメタン層を減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、メタノール：酢酸エチル (5:95) を使用〕によって精製して、標記化合物 (12.46 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.30 - 1.60 (m, 6H)、1.68 (m, 2H)、2.25 (m, 2H)、2.79 (s, 2H)、3.63 (s, 2H)、7.05 - 7.25 (m, 6H)、7.37 (d, 1H)、7.62 (m, 1H)、8.60 (d, 1H)。

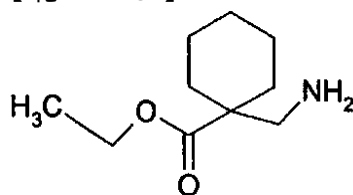
L R M S (ES^+) m/z 281 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

【0301】

(調製例26)

1-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

【化125】



10

20

1-シアノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル [Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9(3), 369] (4.22 g, 3.3 mmol) 及びエタノール性アンモニア (2M) の溶液を、ラネー (商標) ニッケル [pHが中性となるまで水で洗浄し、次いでエタノールで洗浄したもの] に加えた。その混合物を、16時間水素化 (45 psi, 30) し、次いで珪藻土を通してろ過した。溶媒を蒸発させて、標記化合物 (4.33 g) を得た。

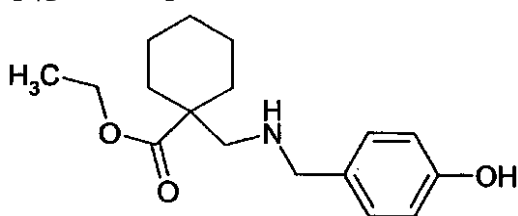
【0302】

(調製例27)

1-[(4-ヒドロキシ-ベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

30

【化126】



ジクロロメタン (20 mL) 中の 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (180 mg, 1.5 mmol) の溶液に、調製例26からのアミン (250 mg, 1.4 mmol) を加え、そしてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 g, 5 mmol) を加えた。その混合物を、18時間撹拌し、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (100 mL) で希釈した。水性層を、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、そして一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (300 mg) を得た。

40

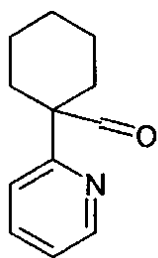
L R M S (APCI) m/z 292 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0303】

(調製例28)

1-ピリジン-2-イル-シクロヘキサンカルボアルデヒド

【化 1 2 7】



調製例 23 からのニトリル (60 g, 0.32 mol) を、ギ酸 (300 mL) 及び水 (120 mL) の混合物中に溶解し、そして 100 に加熱した。ラネー (商標) ニッケル (60 g) を加え、そしてその混合物を、100 で 20 分間攪拌した。その混合物を、熱時ろ過し、そしてフィルターケーキを、水 (200 mL)、酢酸エチル (2 x 500 mL)、及び水 (200 mL) で洗浄した。一緒にした水性層を酢酸エチル (250 mL) で抽出し、そして一緒にした酢酸エチル層を、減圧下で蒸発させた。その残さを、ジクロロメタン (500 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2 x 750 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上, 溶離液としてヘキサン: 酢酸エチル (50:50) を使用] によって精製して、標記化合物 (26.8 g) を得た。

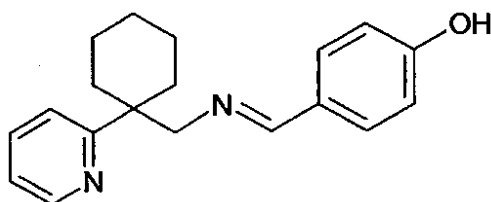
【0304】

20

(調製例 29)

4 - [(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチルイミノ) - メチル] - フェノール

【化 1 2 8】



30

調製例 24 からのアミン (9.5 g, 50 mmol) を、4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g, 50 mmol) を含むトルエン (75 mL) 中に溶解し、そしてディーン・アンド・スターク・トラップ下で還流温度で 2 時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、ジエチルエーテル (15 mL) 中に懸濁し、そしてろ過して、標記化合物 (13 g) を得た。

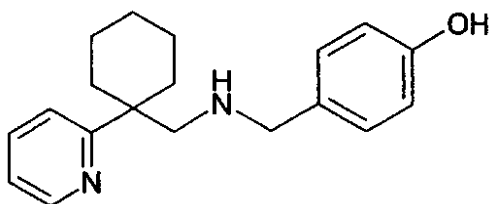
【0305】

(調製例 30)

4 - { [(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - メチル } - フェノール

【化 1 2 9】

40



調製例 29 からのイミン (13 g, 44.2 mmol) を、エタノール (100 mL) 中に溶解し、そして 0 に冷却した。ナトリウムボロハイドライド (1.89 g, 50 mmol) を、1 時間かけて少しずつ加え、そして 0 で更に 3 時間攪拌した。温度を 30 より低く維持しながら減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、酢酸エチルと飽和

50

炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配した。酢酸エチル相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、ジエチルエーテル中に溶解し、そして - 20 で 18 時間冷却した。得られた固形物を、ろ過により単離して、標記化合物 (10 . 8 g) を得た。

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) : δ 1 . 24 - 1 . 56 (m , 6 H) 、 1 . 63 (m , 2 H) 、 2 . 05 (m , 2 H) 、 3 . 10 (m , 2 H) 、 3 . 98 (m , 2 H) 、 6 . 78 (d , 2 H) 、 7 . 24 (d , 2 H) 、 7 . 38 (m , 1 H) 、 7 . 58 (d , 1 H) 、 7 . 90 (m , 1 H) 、 8 . 56 (d , 1 H) 、 8 . 67 (b r s , 1 H) 。

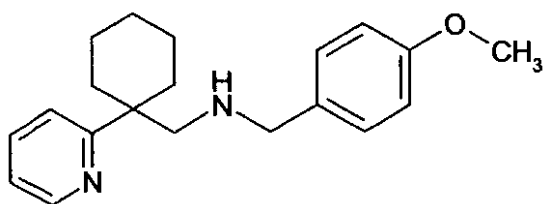
LRMS (ES⁺) m / z 297 [M + H]⁺

【 0306 】

(調製例 31)

(4 - メトキシ - ベンジル) - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミン

【 化 130 】



調製例 24 からのアミン (6 . 34 g , 33 . 3 mmol) を、4 - メトキシベンズアルデヒド (4 . 53 g , 33 . 3 mmol) を含むトルエン (75 mL) 中に溶解し、そしてディーン・アンド・スターク・トラップを用いて還流温度で 16 時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さをエタノール (80 mL) 中に溶解した。その混合物を、0 に冷却し、そしてナトリウムボロハイドライド (1 . 26 g , 33 mmol) を、5 分間かけて少しずつ加えた。その混合物を、0 で 2 . 5 時間撹拌した。温度を 30 より低く維持しながら、減圧下で溶媒を蒸発させた。その残さを、酢酸エチル中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上、酢酸エチル : ヘプタン (0 : 100 から 100 : 0) の溶離勾配を使用] によって精製して、標記化合物 (7 . 08 g) を得た。

^1H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) : δ 1 . 25 - 1 . 69 (m , 8 H) 、 2 . 2 - 2 . 28 (m , 2 H) 、 2 . 73 (s , 2 H) 、 3 . 58 (s , 2 H) 、 3 . 78 (s , 3 H) 、 6 . 78 (d , 2 H) 、 7 . 05 (d , 2 H) 、 7 . 06 - 7 . 10 (m , 1 H) 、 7 . 33 - 7 . 35 (m , 1 H) 、 7 . 59 - 7 . 63 (m , 1 H) 、 8 . 59 - 8 . 6 (m , 1 H) 。

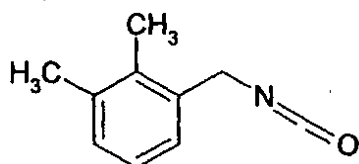
LRMS (AP⁺) m / z 311 [M + H]⁺

【 0307 】

(調製例 32)

1 - イソシアナトメチル - 2 , 3 - ジメチル - ベンゼン

【 化 131 】



ジクロロメタン (20 mL) 中のトリホスゲン (1 . 75 g , 5 . 92 mmol) の 0 の溶液に、ジクロロメタン中の 2 , 3 - ジメチルベンジルアミン (2 g , 14 . 79 mmol) 及びトリエチルアミン (2 . 99 g , 29 . 59 mmol) の溶液を、30 分間

10

20

30

40

50

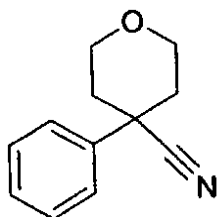
かけて加えた。その混合物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で更に 2 時間攪拌した。その混合物を、ろ過し、そしてそのろ液を、減圧下で蒸発させて、標記化合物 (2 . 4 5 g) を得た。

【 0 3 0 8 】

(調製例 3 3)

4 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル

【 化 1 3 2 】



10

窒素雰囲気下の水素化ナトリウム (油中 6 0 % , 0 . 4 4 g , 1 1 m m o l) をヘプタン (3 x 1 5 m L) で洗浄し、そしてジメチルスルホキシド (5 m L) 中に懸濁した。この懸濁液に、ジメチルスルホキシド (5 m L) 中のベンゾニトリル (0 . 5 9 g , 5 m m o l) 及びビス (2 - プロモエチル) エーテル (1 . 3 5 g , 5 . 2 5 m m o l) の溶液を加えた。その混合物を、1 8 時間攪拌した後に、メタノール (2 m L) を加え、そしてその混合物を、水 (2 0 0 m L) に注いだ。その水溶液を、酢酸エチル (3 x 3 0 m L) で抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、クエン酸溶液 (1 0 % 重量 / 体積) 、炭酸ナトリウム溶液 (1 0 % 重量 / 体積) 、ブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (0 . 8 0 g) を得た。

20

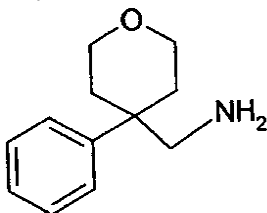
^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 2 . 0 4 - 2 . 1 9 (m , 4 H) 、 3 . 9 2 (m , 2 H) 、 4 . 1 0 (m , 2 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 5 1 (m , 5 H)

【 0 3 0 9 】

(調製例 3 4)

(4 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メチルアミン

【 化 1 3 3 】



30

調製例 3 3 からのニトリル (6 0 2 m g , 7 0 . 1 m m o l) を、飽和エタノール性アンモニア (5 0 m L) 中に溶解し、そして洗浄された (中性) ラネー (商標) ニッケル (6 5 0 m g) に加え、そして 2 4 時間水素化 (5 0 p s i , 3 0) した。その混合物を、ろ過し、そしてそのろ液を減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , メタノール : ジクロロメタン (0 : 1 0 0 から 2 0 : 8 0) の溶離勾配を使用] によって精製して、標記化合物 (5 0 2 m g) を得た。

40

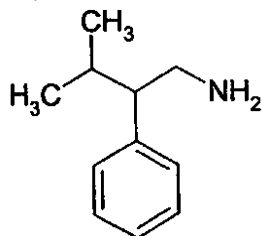
^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 1 . 8 5 (m , 2 H) 、 2 . 4 6 (m , 2 H) 、 2 . 8 1 (s , 2 H) 、 3 . 5 5 (m , 2 H) 、 3 . 8 1 (m , 2 H) 、 7 . 3 2 (m , 5 H) 。

【 0 3 1 0 】

(調製例 3 5)

3 - メチル - 2 - フェニルブチルアミン

【化 1 3 4】



ジエチルエーテル (3 0 m L) 中の 3 - メチル - 2 - フェニルブチロニトリル (2 5 0 m g , 1 . 6 m m o l) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中 1 M 溶液 , 2 m L , 2 m m o l) を 1 5 分間かけて加えた。その混合物を、1 5 分間攪拌し、そしてメタノール (5 m L) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、酢酸エチル (5 0 m L) と水 (5 0 m L) との間で分配した。酢酸エチル層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (2 3 0 m g) を得た。

10

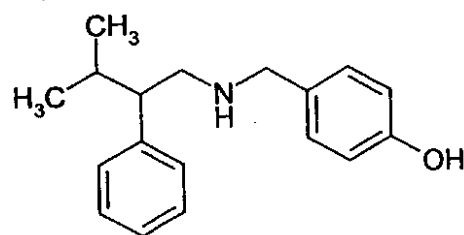
L R M S (A P ⁺) m / z 1 6 4 [M + H] ⁺

【 0 3 1 1】

(調製例 3 6)

4 - [(3 - メチル - 2 - フェニル - ブチルアミノ) - メチル] - フェノール

【化 1 3 5】



20

ジクロロメタン中の調製例 3 5 からのアミン (1 1 5 m g , 0 . 7 m m o l) の溶液に、4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 0 0 m g , 0 . 8 m m o l) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (6 0 0 m g , 3 m m o l) を加えた。その混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで飽和炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) で希釈した。その水性混合物を酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (2 2 0 m g) を得た。

30

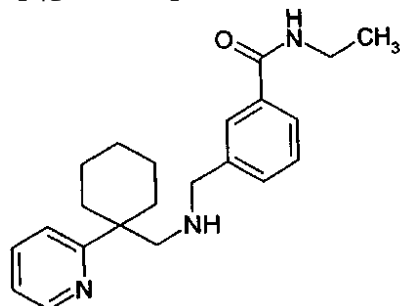
L R M S (A P ⁺) m / z 2 7 0 [M + H] ⁺

【 0 3 1 2】

(調製例 3 7)

N - エチル - 3 - { [(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - メチル } - ベンズアミド

【化 1 3 6】



40

調製例 8 からのアルデヒド (0 . 5 0 g , 2 . 8 2 m o l) 、調製例 2 4 からのアミン (0 . 5 4 g , 2 . 8 2 m m o l) 、及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 . 2 6 g , 5 . 9 3 m m o l) を、テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中に溶解し、そしてその反応を窒素下で 1 8 時間攪拌し、その後、追加のナトリウムトリアセトキシボロハ

50

イドライド (0.3 g, 1.40 mmol) を加えた。その反応を 18 時間攪拌し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加えた。その混合物を、30 分間攪拌し、そして水性層を酢酸エチル (4 x 20 mL) で抽出し、一緒にした酢酸エチル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上, 酢酸エチル:ヘキサン (75:25 から 100:0) の溶離勾配で溶離] によって精製して、標記化合物 (0.350 g) を得た。

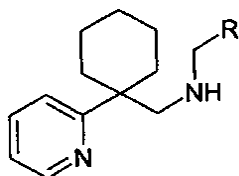
L R M S (A P ⁺) m / z 352 . 2 [M + H] ⁺

【0313】

(調製例 38 ~ 50)

調製例 24 からのアミン及び適切なアルデヒドを用いて、調製例 37 の方法と同様の方法によって、一般式:

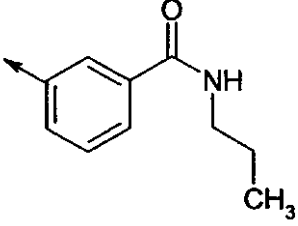
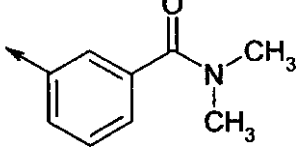
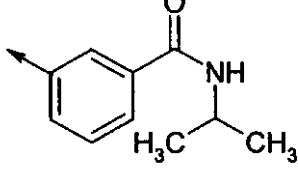
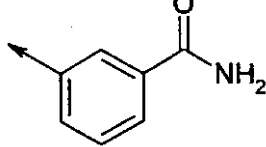
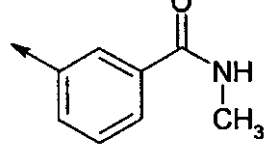
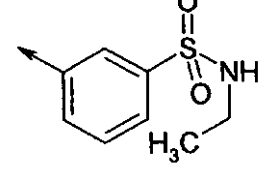
【化 137】



で表される、以下の表に記載された調製例の化合物を調製した。

【0314】

【化 1 3 8】

調製例 番号	R	MS (LRMS (APCI) m/z)
38		366 $[M+H]^+$
39		352 $[M+H]^+$
40		366 $[M+H]^+$
41		324 $[M+H]^+$
42		338 $[M+H]^+$
43		

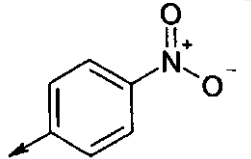
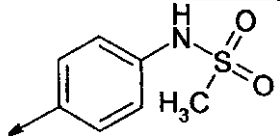
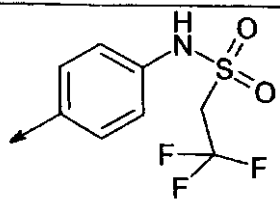
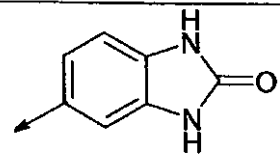
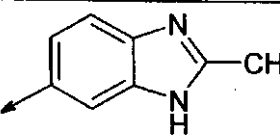
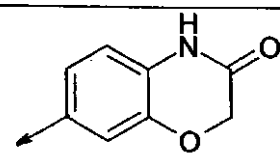
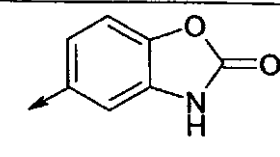
【 0 3 1 5 】

10

20

30

【化 1 3 9】

調製例 番号	R	MS (LRMS (APCI) <i>m/z</i>)
44		<i>Mp</i> 66.2-66.8°C
45		374 [M+H] ⁺
46		442 [M+H] ⁺
47 (i)		337 [M+H] ⁺
48 (ii)		335 [M+H] ⁺
49 (iii)		352 [M+H] ⁺
50		338 [M+H] ⁺

10

20

30

40

(i) ・ ・ ・ 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシア
シアルデヒド出発材料 (W O 0 9 9 4 1 2 4 1 に記載のとおり調製)

(ii) ・ ・ ・ 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキシア
シアルデヒド出発材料 (W O 0 0 3 7 4 7 3 に記載のとおり調製)

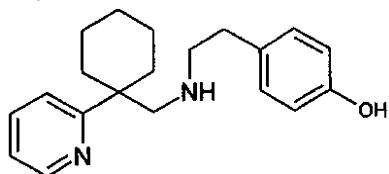
(iii) ・ ・ ・ 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 -
カルボキシアシアルデヒド出発材料 (W O 9 7 4 5 4 1 9 に記載のとおり調製) 。

【 0 3 1 6 】

(調製例 5 1)

4 - { 2 - [(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - エチル }
- フェノール

【化 1 4 0】



調製例 37 に記載の手順に従って、調製例 28 からのアルデヒド及び 4 - (2 - アミノエチル) フェノールを用いて、標記化合物を得た。

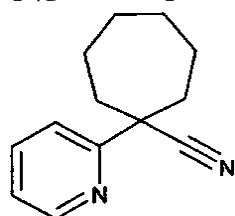
L R M S (A P C I) m / z 311 [M + H] ⁺

【 0 3 1 7】

(調製例 5 2)

1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニトリル

【化 1 4 1】



テトラヒドロフラン (250 mL) 中の 2 - ピリジルアセトニトリル (1.18 g , 10 mmol) 及び 1 , 6 - ジブロモヘキサン (2.64 g , 10.5 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (250 mL) 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (22 mL , テトラヒドロフラン中 1 M , 22 mmol) の冷却した (- 78) 溶液に、6 時間かけて滴下した。前記添加が完了した後に、その混合物を、室温で 72 時間攪拌させておいた。飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) の添加によって反応をクエンチし、次いで水 (250 mL) 及び水酸化ナトリウム溶液 (5 N , 25 mL) で希釈した。相を分離し、その水性層を、酢酸エチル (250 mL) で抽出し、そして一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上 , B i o t a g e (商標) カートリッジ及びヘプタン : 酢酸エチル (100 : 0 から 90 : 10) の溶離勾配を使用] によって精製して、標記化合物 (400 mg) を得た。

¹ H N M R (C D C l ₃ , 300 M H z) δ 1.60 - 1.90 (m , 8 H)、2.10 - 2.30 (m , 4 H)、7.19 - 7.23 (m , 1 H)、7.61 (d , 1 H)、7.68 - 7.73 (m , 1 H)、8.57 - 8.60 (m , 1 H)。

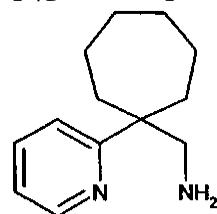
L R M S (A P ⁺) 201.17 [M + H] ⁺

【 0 3 1 8】

(調製例 5 3)

(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘプチル) - メチルアミン

【化 1 4 2】



エタノール性アンモニア (100 mL , 2 M) 中の調製例 52 からのニトリル (700 mg , 3.72 mmol) 及び予め洗浄されたラネー (商標) ニッケル [1 mL , 水中 50 % 懸濁液 , pH 中性まで水で洗浄、次いでエタノール (30 mL) で洗浄] の混合物を、24 時間水素化 (50 p s i 及び 30) した。その混合物を、ろ過し、そしてそのろ液を減圧下で蒸発させて、標記化合物 (736 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.45 - 2.00 (m, 10H)、2.20 - 2.30 (m, 2H)、2.90 (s, 2H)、7.11 (m, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.64 (m, 1H)、8.60 (m, 1H)。

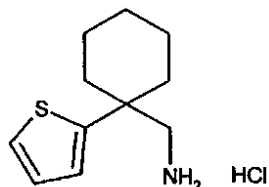
LRMS: m/z (AP⁺) 205.17 [M + H]⁺

【0319】

(調製例54)

(1-チオフエン-2-イル-シクロヘキシル)-メチルアミンヒドロクロライド

【化143】



10

メタノール性アンモニア(200 mL)中の1-チオフエン-2-イル-シクロヘキサンカルボニトリル(28.9 g, 163 mmol)(WO9202481)及びラネー(商標)ニッケル(10 g)の混合物を、水素化した。その混合物を、注意深くろ過し、そしてそのろ液を減圧下で濃縮した。その残さを、クーゲルロール装置を用いて蒸発させ、そして生成物を、その塩酸塩に変換した。

融点: 165 ~ 166

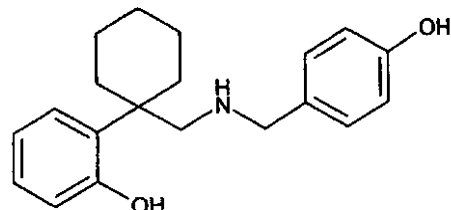
微量分析実測値 C, 55.16; H, 7.52; N, 6.49。C₁₀H₁₅NS; HCl
理論値 C, 55.15; H, 7.41; N, 6.43%。

【0320】

(調製例55)

2-[1-(4-ヒドロキシベンジルアミノ-メチル)-シクロヘキシル]-フェノール

【化144】



30

ジクロロメタン(20 mL)中の調製例22からのアミン(100 mg, 0.5 mmol)及び4-ヒドロキシベンズアルデヒド(60 mg, 0.5 mmol)の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(500 mg, 2.5 mmol)を加え、そして反応を室温で4時間撹拌した。その混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、そして酢酸エチル(2 x 70 mL)で水性抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させ、次いで生成物を真空条件下で乾燥して、標記化合物を得た。

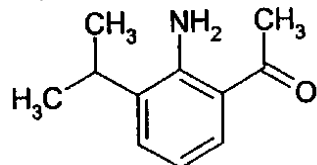
LRMS (AP⁺) m/z 312 [M + H]⁺

【0321】

(調製例56)

1-(2-アミノ-3-イソプロピル-フェニル)-エタノン

【化145】



0 の三塩化ホウ素(p-キシレン中1 M溶液, 40 mL, 40 mmol)に、トルエ

50

ン (3 0 m L) 中の 2 - イソプロピルアニリン (4 . 7 4 g , 3 5 m m o l) を 1 5 分間かけて加えた。その混合物を、5 分間攪拌し、そしてアセトニトリル (5 . 8 m L , 1 0 4 m m o l) を加えた。3 分間以内に塩化アルミニウム (4 . 6 g , 3 4 . 6 m m o l) を加え、そしてその混合物を、2 0 分間かけて室温に暖めた。その混合物を、還流温度で 1 6 時間加熱し、次いで 0 に冷却した。1 N 塩酸 (6 0 m L) を滴下し、そしてその混合物を、還流温度で 1 時間加熱した。その混合物を、室温に冷却し、ろ過し、そして酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、水 (x 2) 、ブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発させて、標記化合物 (3 . 4 g) を得た。

L R M S (A P ⁺) m / z 1 7 8 [M + H] ⁺

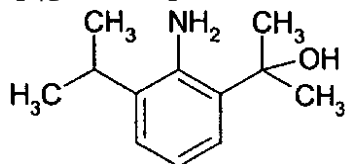
10

【 0 3 2 2 】

(調製例 5 7)

2 - (2 - アミノ - 3 - イソプロピル - フェニル) - プロパン - 2 - オール

【 化 1 4 6 】



0 、窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の調製例 5 6 からのケトン (1 . 7 3 g 1 0 m m o l) に、塩化メチルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 3 M , 1 0 m L , 3 0 m m o l) を 3 0 分間かけて加えた。その反応温度が 5 よりも低く維持されるように添加速度を調節した。その混合物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで、1 0 より低い温度を維持する速度で、水を滴下した。酢酸エチル (4 0 m L) を加え、そしてその混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物を得た。

20

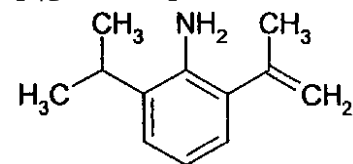
【 0 3 2 3 】

(調製例 5 8)

2 - イソプロペニル - 6 - イソプロピル - フェニルアミン

【 化 1 4 7 】

30



1 , 2 - ジクロロエタン (3 0 m L) 中の調製例 5 7 からのアルコール (1 . 9 3 g , 1 0 m m o l) に、トルエン - 4 - スルホン酸水和物 (1 . 9 g , 1 0 m m o l) を加え、そして還流温度で加熱した。その反応混合物を、5 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、そして有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [4 0 g - B i o t a g e (商標) カラム上 , 溶離液としてヘプタン (使用) によって精製して、標記化合物 (2 . 1 g) を得た。

40

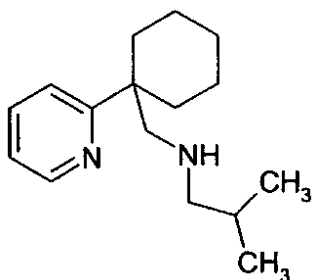
L R M S (A P ⁺) m / z 1 7 6 [M + H] ⁺

【 0 3 2 4 】

(調製例 5 9)

イソブチル - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミン

【化 1 4 8】



1, 2 - ジクロロエタン (200 mL) 中の調製例 24 からのアミン (19 g, 0.1 mol) 及びイソブチルアルデヒド (7.2 g, 0.1 mol) の 0 の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (42.4 g, 0.2 mol) を加えた。その混合物を、室温に暖め、そして 18 時間撹拌した。その混合物を、1, 2 - ジクロロエタンで希釈し、そして 0.5 M 水酸化ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘプタン (0 : 100 から 100 : 0) の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物 (16.66 g) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.83 (d, 6H)、1.37 - 1.55 (m, 4H)、1.63 (m, 2H)、1.78 (m, 2H)、1.93 (m, 1H)、2.18 (m, 2H)、2.42 (d, 2H)、2.93 (s, 2H)、5.30 - 5.50 (br s, 1H)、7.17 (m, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.68 (m, 1H)、8.54 (d, 1H)。

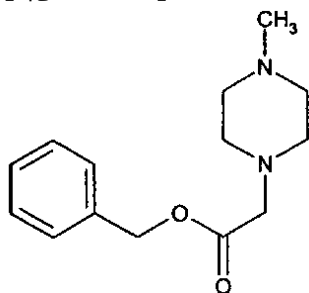
LRMS (ES⁺) m/z 247 [M + H]⁺

【0325】

(調製例 60)

4 - メチルピペラジン - 1 - 酢酸ベンジルエステル

【化 1 4 9】



ジクロロメタン (20 mL) 中のベンジル 2 - ブロモアセテート (11.45 g, 50 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (40 mL) 中の N - メチルピペラジン (5.0 g, 50 mmol) 及びトリエチルアミン (6.95 mL, 50 mmol) の氷冷した溶液に加え、次いで反応を室温で 16 時間撹拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを酢酸エチル中に溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、ヘプタン：酢酸エチル：メタノール (20 : 80 : 0 から 0 : 100 : 0 から 0 : 90 : 10) の溶離勾配を使用〕によって精製して、標記化合物 (2.3 g) を得た。

^1H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.29 (s, 3H)、2.49 (m, 4H)、2.62 (m, 4H)、3.26 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.30 - 7.38 (m, 5H)。

LRMS (ES⁺) m/z 249.5 [M + H]⁺

【0326】

(調製例 61)

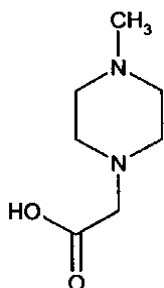
30

40

50

4 - メチルピペラジン - 1 - 酢酸

【化 1 5 0】



10

エタノール (5 0 m L)、メタノール (2 0 m L)、及び酢酸エチル (2 5 m L) 中の調製例 6 0 からのベンジルエステル (2 . 3 g , 9 . 3 m m o l) 及び 1 0 % 木炭上パラジウム (2 3 0 m g) の混合物を、5 0 p s i で 2 時間水素化した。その混合物を、セライト (商標) を通してろ過し、そしてろ液を減圧下で蒸発させて、灰白色固形物として標記化合物 (1 . 3 7 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 2 . 1 6 (s , 3 H)、2 . 3 3 (m , 4 H)、2 . 6 2 (m , 4 H)、3 . 1 2 (s , 2 H)、6 . 9 0 - 7 . 3 0 (b r s , 1 H)。

L R M S (ES^+) m / z 1 5 9 . 4 [$\text{M} + \text{H}^+$]

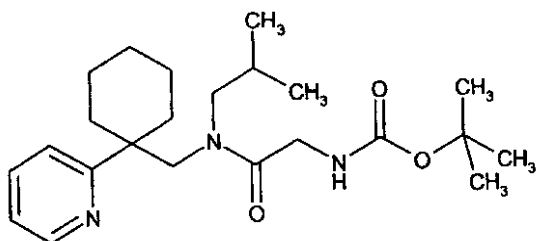
【 0 3 2 7 】

20

(調製例 6 2)

{ [イソブチル - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - カルバモイル] - メチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 5 1】



30

ジクロロメタン (4 0 0 m L) 中の N - (t e r t - ブチルカルボニル) グリシン (7 . 8 5 g , 4 4 . 8 m m o l) の氷冷した溶液に、1 , 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (6 . 4 2 g , 5 0 . 9 m m o l)、次いで 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (6 9 0 m g , 5 . 0 9 m m o l) を加え、そしてその混合物を 1 時間攪拌した。ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の調製例 5 9 からのアミン (1 0 . 0 g , 4 0 . 7 m m o l) の溶液を加え、そしてその反応を、室温で 2 4 時間攪拌した。その混合物を、減圧下で蒸発させ、そしてその残さを、酢酸エチル (4 0 0 m L) 中に溶解し、水 (3 x 2 0 0 m L)、ブライン (2 x 2 0 0 m L) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル (6 6 : 3 4) を使用] によって精製して、標記化合物 (1 6 . 0 g) を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 2 7 0 M H z) δ (回転異性体) : 0 . 6 3 (d , 6 H)、1 . 2 3 - 1 . 4 3 (m , 4 H)、1 . 4 4 (s , 9 H)、1 . 5 6 - 1 . 6 8 (m , 7 H)、3 . 6 2 (b r s , 2 H)、3 . 6 5 (d , 2 H)、5 . 5 0 (b r s , 1 H)、7 . 1 1 - 7 . 1 6 (m , 1 H)、7 . 3 2 - 7 . 3 5 (m , 1 H)、7 . 6 1 - 7 . 6 7 , 8 . 6 0 - 8 . 6 3 (m , 1 H)。

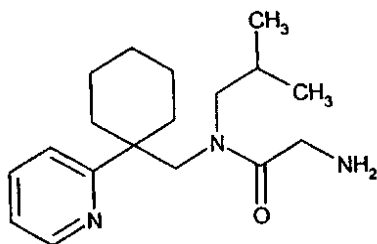
L R M S m / z 4 0 4 [$\text{M} + \text{H}^+$]

【 0 3 2 8 】

50

(調製例 63)

2 - アミノ - N - イソブチル - N - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル)
- アセトアミド
【化 152】



10

調製例 62 からの保護されたアミン (16.0 g , 39.7 mmol) の溶液に、ジオキサン中の塩酸の溶液 (60 mL , 4 M) を加え、そしてその反応を室温で 18 時間撹拌した。得られた沈殿をろ去し、固形物を水 (100 mL) 中に溶解し、そしてジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。前記水溶液を pH 11 に塩基性化し、次いで酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ (回転異性体) : 0.64 , 0.73 (2 x d , 6 H)、2.05 - 2.15 (m , 2 H)、2.30 - 2.34 (m , 2 H)、3.34 (s , 2 H)、3.67 (s , 2 H)、7.13 - 7.16 (m , 1 H)、7.32 - 7.36 (m , 1 H)、7.60 - 7.67 (m , 1 H)、8.61 - 8.65 (m , 1 H)。

20

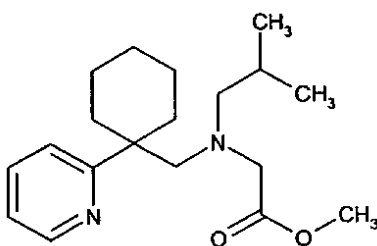
LRMS m/z 304 [$\text{M} + \text{H}^+$]

【0329】

(調製例 64)

[イソブチル - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル

【化 153】



30

N , N - ジメチルアセトアミド (180 mL) 中の調製例 59 からのアミン (10 g , 40.6 mmol) 及びクロロ酢酸メチル (4.6 g , 42 mmol) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5.5 g , 42 mmol) を加え、そして反応を 75 で 18 時間加熱した。冷却したその混合物を、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。その残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル : ヘキサン (40 : 60) を使用] によって精製して、標記化合物 (6.8 g) を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) : δ 0.74 (d , 6 H)、1.23 - 1.58 (m , 9 H)、2.20 (d , 2 H)、2.32 - 2.37 (m , 2 H)、2.81 (s , 2 H)、2.86 (s , 2 H)、3.59 (s , 3 H)、7.04 - 7.09 (m , 1 H)、7.34 (m , 1 H)、7.55 - 7.62 (m , 1 H)、8.58 - 8.61 (m , 1 H)。

50

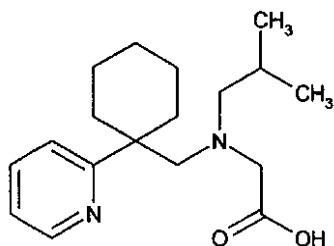
L R M S m / z 319 [M + H] ⁺

【 0 3 3 0 】

(調製例 6 5)

[イソブチル - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - アミノ] - 酢酸シ
トレート

【 化 1 5 4 】



10

メタノール (30 mL) 中の調製例 6 4 からエステル (6 . 6 g , 20 . 9 mmol) の溶液に、2 M 水酸化ナトリウム溶液 (30 mL) を加え、そして反応を室温で 12 時間撹拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そして 1 M クエン酸を用いて pH 3 に酸性化し、次いでジクロロメタン (2 x 100 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を、減圧下で蒸発させて、標記化合物 (10 . 1 g) を得た。

¹ H NMR (CDCl₃ , 270 MHz) : δ 0 . 75 (d , 6 H) 、 1 . 28 - 1 . 65 (m , 9 H) 、 2 . 30 - 2 . 35 (m , 2 H) 、 2 . 51 (d , 2 H) 、 3 . 17 (s , 2 H) 、 3 . 55 (s , 2 H) 、 7 . 25 - 7 . 30 (m , 1 H) 、 7 . 47 (m , 1 H) 、 7 . 78 - 7 . 85 (m , 1 H) 、 8 . 65 (m , 1 H) 。

20

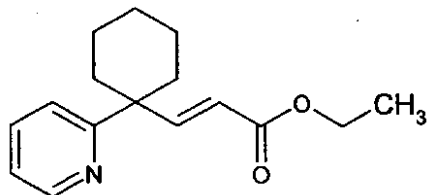
L R M S m / z 305 [M + H] ⁺

【 0 3 3 1 】

(調製例 6 6)

3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - アクリル酸エチルエステル

【 化 1 5 5 】



30

無水エチレングリコールジメチルエーテル (90 mL) 中の水素化ナトリウム (2 g , 鉍油中 60 % 分散、50 mmol) のスラリーに、トリエチルホスホノアセテート (7 . 86 mL , 40 mmol) を滴下した。添加が完了したら、その混合物を 1 時間撹拌した。調製例 28 からアルデヒド (7 . 5 g , 40 mmol) を温度が 30 より低く維持されるように滴下し、そしてその反応を更に 15 分間撹拌した。その混合物を、水中に懸濁し、そして酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上、Biotage (商標) カラム、及び酢酸エチル : ヘプタン (0 : 100 から 20 : 80) の溶離勾配を使用] によって精製して、標記化合物 (9 . 18 g) を得た。

40

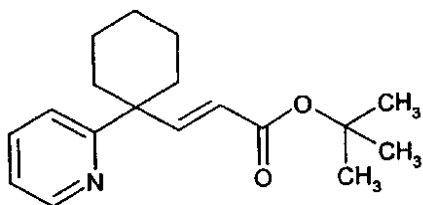
L R M S (AP ⁺) m / z 260 [M + H] ⁺

【 0 3 3 2 】

(調製例 6 7)

3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - アクリル酸 t e r t - ブチルエ
ステル

【化 1 5 6】



無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中の水素化ナトリウム (0.23 g, 鉍油中 60 % 分散, 58.0 mmol) の 0 の懸濁液に、tert-ブチル・ジメチルホスホノアセートを加えた。その混合物を、0 で 30 分間攪拌し、次いで無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中の調製例 28 からのアルデヒドの溶液をゆっくりと加えた。その反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えて、反応をクエンチした。その混合物を、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出し、そして一緒にした有機物を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして濃縮して、黄色油状体を得た。前記油状体を、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液としてヘキサン：酢酸エチル (90 : 10) を使用〕によって精製して、無色油状体として標記生成物 (1.33 g) を得た。

10

LRMS (APCI) m/z 288 ($M+H$)⁺。

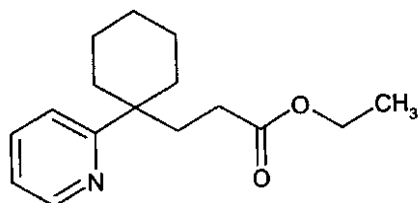
【0333】

(調製例 68)

20

3-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシル)-プロピオン酸エチルエステル

【化 1 5 7】



エタノール (200 mL) 中の調製例 66 からのアルケン (9.18 g, 35 mmol) の溶液に、10% 木炭上パラジウムを加え、そしてその混合物を 50 psi 及び室温で 12 時間水素化した。触媒をろ去し、そしてそのろ液を減圧下で蒸発させて、標記化合物 (8.83 g) を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.17 - 1.20 (t, 3H)、1.30 - 1.60 (m, 8H)、1.96 (m, 4H)、2.24 - 2.28 (m, 2H)、4.00 (q, 2H)、7.07 - 8.61 (m, 4H)。

LRMS (AP⁺) m/z 262.2 [$M+H$]⁺

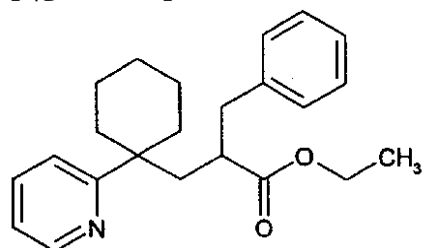
【0334】

(調製例 69)

2-ベンジル-3-(1-ピリジン-2-イル-シクロヘキシル)-プロピオン酸エチルエステル

40

【化 1 5 8】



N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の調製例 67 からのエステル (2 g, 7.6 mmol) の冷却した (-50) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)ア

50

ミド (7 . 6 m L , テトラヒドロフラン中 1 M , 7 . 6 m m o l) をゆっくりと加え、そしてその混合物を - 5 0 で 1 時間攪拌した。その混合物を、 - 7 8 に冷却し、臭化ベンジル (0 . 9 m L , 7 . 6 m m o l) を加え、そしてその反応を更に 1 時間攪拌し、次いで放置して室温に暖めた。水 (5 0 m L) を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出し、そして一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘプタン (0 : 1 0 0 から 4 0 : 6 0) の溶離勾配を使用〕によって精製した。その生成物を、カラムクロマトグラフィー〔逆相シリカゲル上〕によって更に精製して、標記化合物 (9 3 2 m g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 0 . 9 8 - 1 . 0 2 (t , 3 H) 、 1 . 2 9 - 2 . 2 4 (m , 1 2 H) 、 2 . 3 9 - 2 . 4 2 (m , 2 H) 、 2 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 7 5 - 3 . 7 8 (m , 2 H) 、 6 . 9 2 - 8 . 6 6 (m , 9 H) 。

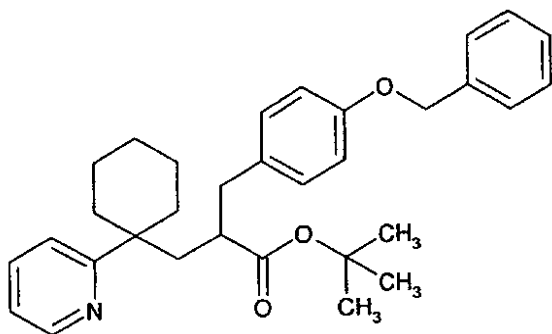
L R M S (AP^+) m/z 3 5 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 3 3 5 】

(調製例 7 0)

2 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - プロピオン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 5 9 】



メタノール (5 0 m L) 中の調製例 6 7 からのアルケン (1 . 3 3 g , 4 . 6 1 m m o l) 及び 2 0 % P d / C (0 . 1 g) の混合物を、 5 0 p s i の水素下で、室温で 1 8 時間振盪した。触媒をろ去し、そのろ液を減圧下で濃縮した。その無色油状体を、無水テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中に再び溶解し、そしてその溶液を減圧下で再び濃縮して、わずかなメタノールまでも除去する。得られた油状体を、無水テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中に溶解し、次いでその溶液を、アルゴン雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中のリチウムジイソプロピルアミド (4 4 5 m g , 4 . 1 6 m m o l) の - 7 8 の溶液にゆっくりと加えた。その反応混合物を、 - 7 8 で 1 時間攪拌した。その反応混合物に、無水テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の 4 - ベンジルオキシベンジルプロマイド (1 . 1 4 8 g , 4 . 1 4 m m o l) の溶液を - 7 8 で滴下した。反応を - 7 8 で 4 5 分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (2 5 m L) でクエンチした。0 で 1 5 分間攪拌した後に、その混合物を酢酸エチル (3 x 4 0 m L) で抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。その黄色油状体を、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘキサン (1 5 : 8 5) で溶離〕によって精製して、無色油状体として所望の生成物 (1 . 2 6 g) を得た。

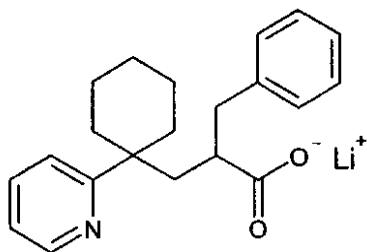
L R M S (APCI) m/z 4 8 6 . 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 3 3 6 】

(調製例 7 1)

リチウム 2 - ベンジル - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - プロピオネート

【化 1 6 0】



ジオキサン (1 5 m L) 及び水 (5 m L) 中の調製例 6 8 からのエステル (4 3 2 m g , 1 . 2 3 m m o l) の溶液に、水酸化リチウム (1 2 5 . 8 m g , 3 m m o l) を加え、そしてその反応を 7 0 で 7 2 時間撹拌した。減圧下で前記ジオキサンを除去し、そして得られた水溶液をジクロロメタン (3 x 2 0 m L) で抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧下で蒸発させて、標記化合物 (4 6 6 m g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 H z) : δ 1 . 4 2 - 2 . 1 8 (m , 1 0 H) 、 2 . 2 0 - 2 . 2 2 (m , 2 H) 、 2 . 4 6 - 2 . 4 9 (m , 2 H) 、 2 . 9 4 (m , 1 H) 、 5 . 3 0 (s , 1 H) 、 7 . 0 1 - 8 . 4 9 (m , 9 H) 。

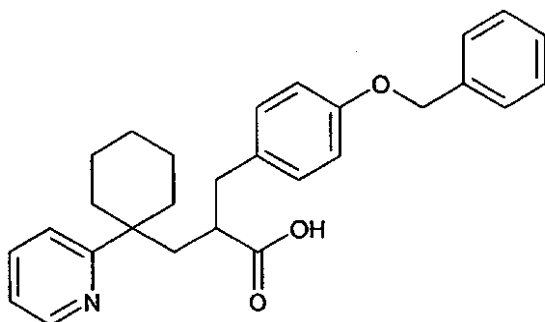
L R M S (AP^+) m/z 3 2 4 . 3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【 0 3 3 7 】

(調製例 7 2)

2 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - プロピオン酸

【化 1 6 1】



ジクロロメタン (1 5 m L) 中の調製例 7 0 からのエステル (1 . 1 2 g , 2 . 3 0 m m o l) 及びトリフルオロ酢酸 (4 m L) の溶液を、室温で 1 8 時間撹拌した。その反応混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを、クロロホルム (4 0 m L) 中に再び溶解し、そしてその溶液を減圧下で再び濃縮した。その残さを、酢酸エチル (5 0 m L) 中に溶解し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液 (3 0 m L) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 0 m L) を加えた。その混合物を、酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (0 . 9 9 g) を得た。

L R M S (APCI) m/z 4 3 0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 3 3 8 】

(調製例 7 3)

2 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - N - (2 , 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - プロピオニアミド

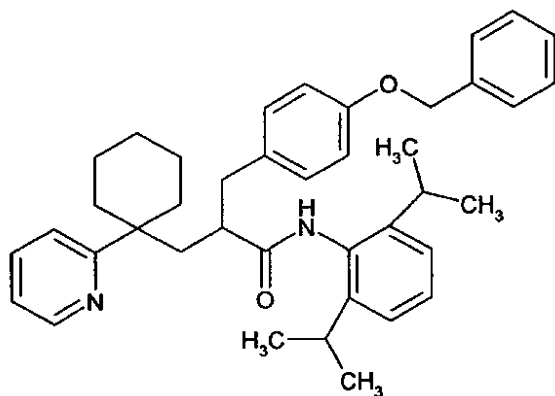
10

20

30

40

【化 1 6 2】



10

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の調製例 72 からの酸 (0.316 g, 0.74 mmol)、2,6-ジイソプロピルアニリン (0.15 mL, 0.80 mmol)、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド (0.17 mL, 1.09 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) の混合物を、室温で 18 時間攪拌し、次いで 60 で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和塩化ナトリウム溶液を加え、そしてその混合物を、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。その残さを、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、酢酸エチル：ヘキサン (20 : 80) を使用〕によって精製して、白色固形物として

20

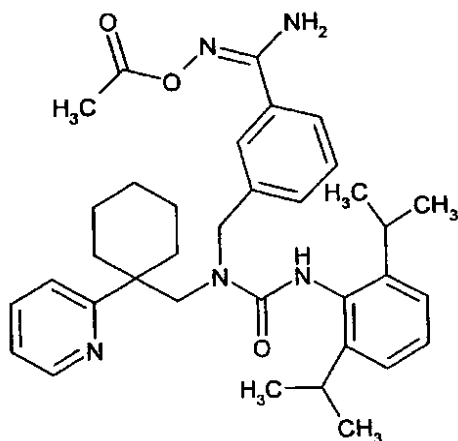
所望の生成物 (0.286 g) を得た。
LRMS (APCI) m/z 589.3 ($M+H$)⁺。

【0339】

(調製例 74)

N'-(アセチルオキシ)-3-[[[(2,6-ジイソプロピル-アニリノ)カルボニル]{[1-(2-ピリジニル)シクロヘキシル]メチル}アミノ)メチル]ベンゼンカルボキシイミドアミド

【化 1 6 3】



30

40

メタノール (30 mL) 及び水 (5 mL) 中の実施例 130 によるニトリル (1 g, 2.0 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミンヒドロクロライド (600 mg, 8.6 mmol) 及び炭酸カリウム (1 g, 7.2 mmol) を加え、そしてその反応を還流下で 2 時間加熱した。その混合物を、冷却し、水 (100 mL) で希釈し、そしてその生成物を、酢酸エチル (2 x 100 mL) を用いて抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。その生成物を、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液としてメタノール：ジクロロメタン (5 : 95) を使用〕によって精製して、無色油状体として (720 mg) を得た。

酢酸 (20 mL) 中のこの化合物の溶液及び無水酢酸 (1 mL), 10.6 mmol の溶液を、室温で 20 分間攪拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを

50

、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル上，メタノール：ジクロロメタン（0：100から5：95）の溶離勾配を使用〕によって精製して、白色泡状体として標記化合物（510mg）を得た。

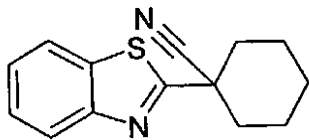
L R M S (A P ⁺) m / z 584 [M + H] ⁺

【0340】

（調製例75）

1 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - シクロヘキサンカルボニトリル

【化164】



10

水素化ナトリウム（鉱油中60%，0.3g，7.5mmol）をN，N - ジメチルホルムアミド（30mL）中に溶解し、そして0℃に冷却した。N，N - ジメチルホルムアミド（10mL）中の1，5 - ジブロムペンタン（0.44mL，3.2mmol）及びベンゾチアゾール - 2 - アセトニトリル（0.5g，2.9mmol）の溶液を、15分間かけて滴下した。その反応を室温に暖め、そして40分間攪拌した。その反応混合物を、2N塩酸（100mL）で希釈し、そしてその水溶液を、酢酸エチル（3×70mL）で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上，溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（10：90）を使用〕によって精製して、無色油状体として標記化合物（0.61g）を得た。

20

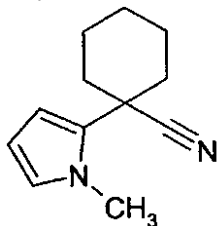
L R M S (A P C I) m / z 503 [M + H] ⁺

【0341】

（調製例76）

1 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【化165】



30

窒素雰囲気下で水素化ナトリウム（鉱油中60%，2.64g，66mmol）をヘプタン（3×30mL）で洗浄し、そしてジメチルスルホキシド（100mL）中に懸濁した。ジエチルエーテル（30mL）中の（1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル） - アセトニトリル（3.6g，30mmol）〔参照：「J. Org. Chem. 1977，42（6）、1096」〕及び1，5 - ジブromoペンタン（4.5mL，33mmol）の溶液を、反応温度を25℃より低く維持しながら1時間をかけて滴下し、次いでその混合物を、室温で16時間攪拌した。プロパン - 2 - オール（5mL）、次いで水（200mL）を加え、そしてその水性混合物を酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上，溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（8：92）を使用〕によって精製して、油状体として標記化合物（3.71g）を得た。

40

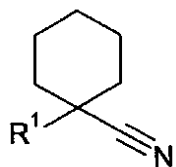
¹ H NMR (400MHz，CDCl₃) : δ 1.26 (m，1H)、1.75 (m，7H)、2.36 (m，2H)、3.83 (s，3H)、6.01 (s，1H)、6.06 (s，1H)、6.62 (s，1H)

【0342】

（調製例77～79）

50

適切なニトリル出発材料を用いて、調製例 76 の方法と同様の方法によって、一般式：
【化 166】



で表される、以下の表に記載された調製例の化合物を調製した。

【0343】

【化 167】

10

調製例	R¹	データ
77		LRMS (APCI) m/z 201 [M+H] ⁺
78		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.72 (m, 7H), 2.03 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.32 (m, 3H)
79		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 1.33 (m, 1H), 1.78 (m, 7H), 2.13 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.34 (m, 1H)

20

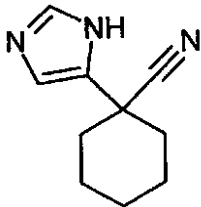
【0344】

(調製例 80)

30

1 - (3H - イミダゾール - 4 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル

【化 168】



メタノール (150 mL) 及び 2 N 塩酸 (25 mL) 中の 1 - (3 - トリチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (WO 9807718, 第 9 8 頁) (8.98 g, 21.5 mmol) の溶液を、還流下で 4 時間加熱し、次いでその溶液を減圧下で濃縮した。その残さを、水中に溶解し、エーテルで洗浄し、そしてその水性層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて塩基性化した。この水性混合物を酢酸エチルで抽出し、そして一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、黄色固形物として標記化合物 (3.58 g) を得た。

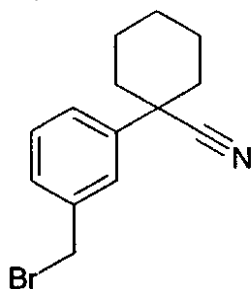
40

【0345】

(調製例 81)

1 - (3 - ブロモメチル - フェニル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 6 9】



窒素雰囲気下で、四塩化炭素（40 mL）中の調製例 78 の化合物（2.78 g, 14 mmol）及び N - ブロモスクシンイミド（2.74 g, 15.4 mmol）の溶液に、四塩化炭素（10 mL）中のベンゾイルペルオキシド（75 mg, 0.3 mmol）を加えた。その混合物を、還流下で 4.5 時間加熱し、次いで室温に冷却し、そして更に 20 時間撹拌した。その反応混合物を、ろ過し、そしてフィルターケーキを四塩化炭素（2 × 10 mL）で洗浄した。一緒にしたろ液を減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（0：100 から 40：60 への勾配）を使用〕によって精製して、標記化合物（3.37 g）を得た。

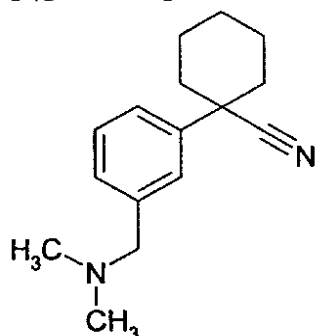
^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 1.82（m, 8 H）、2.15（m, 2 H）、4.50（s, 2 H）、7.42（m, 4 H）

【0346】

（調製例 82）

1 - （3 - ジメチルアミノメチル - フェニル） - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 7 0】



窒素雰囲気下で、ジクロロメタン（100 mL）中の調製例 81 のブromo化合物（3.34 g, 12 mmol）、ジメチルアミン（テトラヒドロフラン中 2 M, 24 mL, 48 mmol）を加え、そしてその混合物を、室温で 20 時間撹拌した。1 N 水酸化ナトリウム溶液（50 mL）を加え、そしてその混合物を、10 分間撹拌した。層を分離し、そして水性相をジクロロメタン（25 mL）で抽出し、一緒にした有機溶液を炭酸カリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（0：100 から 100：00 への勾配）を使用〕によって精製して、黄色油状体として標記化合物（1.86 g）を得た。

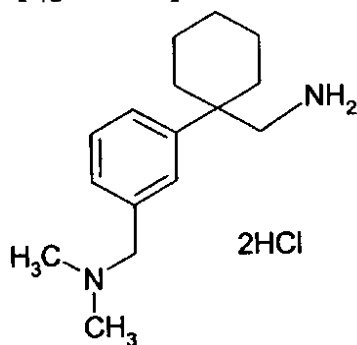
^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 1.76（m, 8 H）、2.16（m, 2 H）、2.24（d, 6 H）、3.44（s, 2 H）、7.25（m, 1 H）、7.34（m, 1 H）、7.40（d, 1 H）、7.42（s, 1 H）

【0347】

（調製例 83）

[1 - （3 - ジメチルアミノメチル - フェニル） - シクロヘキシル] - メチルアミンジヒドロクロライド

【化 1 7 1】



10

調製例 8 2 からのニトリル (1 . 7 6 g , 7 . 3 m m o l) を、メタノール性アンモニア (5 0 m L) 中に溶解し、そしてラネー (商標) ニッケル [水 (× 2) で洗浄し、次いでエタノール (2 0 m L) 中に懸濁したもの] (1 . 7 6 g) に加えた。その反応混合物を、3 0 で 1 6 時間水素化し、次いで珪藻土を通してろ過した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そして得られた材料を、ジクロロメタン中に溶解し、そして塩化水素 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させて、白色固形物として標記化合物を得た。

L R M S (A P C I) m / z 2 4 7 [M + H] ⁺

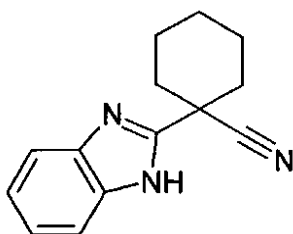
【 0 3 4 8 】

(調製例 8 4)

20

1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 7 2】



0 の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中のベンゾイミダゾール - 2 - アセトニトリル (0 . 7 g , 4 . 4 m m o l) に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % , 0 . 7 5 g , 4 . 8 m m o l) を加え、そしてその混合物を、2 0 分間攪拌した。1 , 5 - ジブロモペンタン (0 . 6 5 m L , 4 . 8 m m o l) を加え、そしてその混合物を、室温で 1 9 時間攪拌した。水 (1 0 0 m L) を加え、そしてその水性混合物を、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液として酢酸エチル (ヘプタン中) (0 : 1 0 0 から 5 0 : 5 0 への勾配) を使用] によって精製した。単離された材料を、ヘプタンで粉末化して、白色固形物として標記化合物 (0 . 7 g) を得た。

30

L R M S (A P C I) m / z 2 2 6 [M + H] ⁺

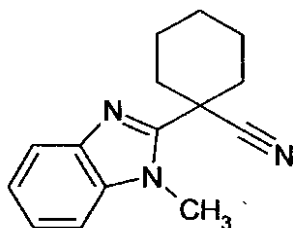
【 0 3 4 9 】

(調製例 8 5)

40

1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 7 3】



N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 中の調製例 8 4 のベンゾイミダゾール (0 . 3 5 g , 1 . 5 6 m m o l) に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % , 0 . 1 g , 2 . 5 m m o l) を加え、そしてその混合物を、1 0 分間攪拌した。ヨードメタン (0 . 3 g , 2 . 1 m m o l) を加え、そしてその混合物を、1 時間攪拌し、次いで水 (1 5 0 m L) を加えた。その水性混合物を、酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液として酢酸エチル (ヘプタン中) (0 : 1 0 0 から 4 0 : 6 0 への勾配) を使用] によって精製して、黄色油状体として標記化合物 (0 . 3 2 g) を得た。

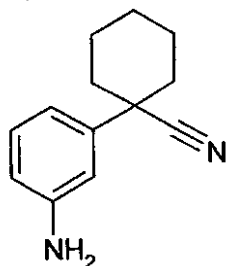
L R M S (A P C I) m / z 2 4 0 [M + H] ⁺

【 0 3 5 0 】

(調製例 8 6)

1 - (3 - アミノ - フェニル) - シクロヘキサンカルボニトリル

【化 1 7 4】



30

メタノール (5 0 m L) 中の調製例 7 9 のニトロ化合物 (5 g , 2 2 m m o l) の懸濁液に、活性炭上 1 0 % パラジウム (1 0 0 m g) を加え、そしてその混合物を、3 0 で 4 時間水素化した。その反応混合物を、ろ過し、そして減圧下で溶媒を蒸発させて、黄色油状体として標記化合物 (4 . 1 6 g) を得た。

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

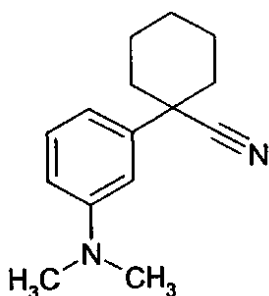
【 0 3 5 1 】

(調製例 8 7)

1 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - シクロヘキサンカルボニトリル

40

【化 1 7 5】



調製例 8 6 からのアニリン (4 . 1 6 g , 2 1 m m o l) に、2 , 6 - ルチジン (4 . 50

4.5 g, 4.2 mmol) 及びヨードメタン (2.58 mL, 4.2 mmol) を加え、そしてその混合物を、室温で3時間撹拌した。追加のヨードメタン (2.58 mL, 4.2 mmol) を加え、そしてその混合物を、更に72時間撹拌した。更に追加のヨードメタン (2.58 mL, 4.2 mmol) を加え、そしてその混合物を、更に16時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル (ヘプタン中) (0:100から8:92への勾配) を使用〕によって精製して、オレンジ色油状体として標記化合物 (1.86 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.30 (m, 1H), 1.72 (m, 7H), 2.04 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 6.68 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.20 (m, 1H)

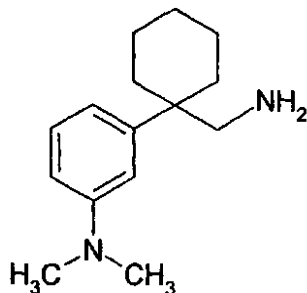
10

【0352】

(調製例88)

[3-(1-アミノメチル-シクロヘキシル)-フェニル]-ジメチル-アミン

【化176】



20

調製例87からのニトリル (1.85 g, 8.1 mmol) を、エタノール性アンモニア (40 mL) 中に溶解し、そしてエタノール (20 mL) 中に懸濁したラネー (商標) ニッケル (1.85 g) に加えた。その反応混合物を、30 で16時間水素化し、次いでろ過した。減圧下で溶媒を蒸発させて、黄色油状体として標記化合物 (1.78 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 2H), 1.43 (m, 8H), 2.12 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.95 (s, 6H), 6.61 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.21 (m, 1H)

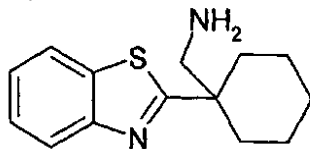
30

【0353】

(調製例89)

(1-ベンゾチアゾール-2-イル-シクロヘキシル)-メチルアミン

【化177】



ジエチルエーテル (40 mL) 中の調製例75のニトリル (0.6 g, 2.5 mmol) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中1M溶液, 2.5 mL, 2.5 mmol) を加え、そしてその混合物を、30分間撹拌した。飽和炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を加え、そして有機層を分離した。水性層を、酢酸エチル (100 mL) で抽出し、そして一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (0:100から5:95への勾配) を使用〕によって精製して、黄色油状体として標記化合物 (0.42 g) を得た。

40

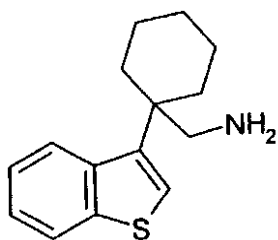
LRMS (APCI) m/z 247 [M+H]⁺

【0354】

(調製例90)

50

(1 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシル) - メチルアミン
【化 1 7 8】



水素化ナトリウム（鉱油中 60%，0.3 g，7.5 mmol）を N，N - ジメチルホルムアミド（30 mL）中に溶解し、そして 0 に冷却した。N，N - ジメチルホルムアミド（10 mL）中の 1，5 - ジブロモペンタン（0.44 mL，3.2 mmol）及びベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - アセトニトリル（0.5 g，2.9 mmol）の溶液を、15 分間かけて滴下した。その反応混合物を、0 で 30 分間攪拌し、次いで室温に暖めて 2 時間攪拌した。その反応混合物を、2 N 塩酸（100 mL）で希釈し、そしてその水溶液を酢酸エチル（3 x 70 mL）で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー（シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル（ヘプタン中）（0：100 から 30：70 への勾配）を使用）によって精製して、黄色油状体を得た。

得られた材料を、テトラヒドロフラン（30 mL）中に溶解し、そして水素化アルミニウムリチウム（ジエチルエーテル中 1 M 溶液，3 mL，3 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで水（50 mL）を加えた。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル（50 mL）で抽出した。一緒にした有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー（シリカゲル上、溶離液としてメタノール（酢酸エチル中）（0：100 から 10：90）を使用）によって精製して、黄色油状体として標記化合物（0.48 g）を得た。

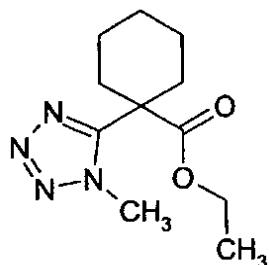
LRMS (APCI) m/z 503 [M + H]⁺

【0355】

（調製例 91）

エチル・1 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - シクロヘキサンカルボキシレート

【化 1 7 9】



2 - エトキシカルボニル - ブテ - 2 - エンジオイックアシド・ジエチルエステル（21.6 g，100 mmol）及びメチルヒドロキシルアミンヒドロクロライド（8.4 g，55 mmol）の混合物に、炭酸ナトリウムを加え、そしてその混合物を、室温で 16 時間攪拌した。その反応混合物を、ろ過し、そしてそのろ液を、エタノール除去用の蒸発ヘッド [distillation head] を用いて、130 で 1 時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷却し、そしてその残さを、トルエンから再結晶化した。

得られた材料を、水（70 mL）中に溶解し、そしてアジ化ナトリウム（6.46 g，99 mmol）を加えた。その反応混合物を、室温で 3 日間攪拌し、次いでジクロロメタン（3 x 100 mL）中に抽出した。一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。

【 0 3 5 6 】

単離された材料を、1, 5 - ジブロモペンタン (4 g , 1 7 . 5 m m o l) を含むジメチルスルホキシド (5 0 m L) 及びジエチルエーテル (5 0 m L) 中に溶解した。その溶液を、窒素雰囲気下で、ジメチルスルホキシド中の水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % , 1 . 4 g , 3 5 m m o l , ヘプタンで新鮮に洗浄されたもの) の懸濁液に、反応温度が 3 0 より低く維持される速度で滴下した。その反応混合物を、室温で 2 4 時間攪拌し、次いで水 (2 0 0 0 m L) に加えた。その水溶液を、ジエチルエーテル (3 × 2 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液としてヘプタン中の酢酸エチルを使用] によって精製して、標記化合物 (2 . 5 6 g) を得た。

10

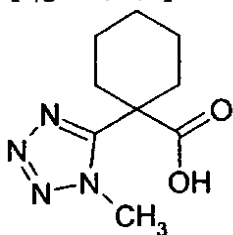
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ 1 . 2 2 (t , 3 H) , 1 . 4 8 - 2 . 7 0 (m , 6 H) , 2 . 2 0 - 2 . 3 4 (m , 4 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 4 . 1 8 (q , 2 H) 。

【 0 3 5 7 】

(調製例 9 2)

1 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - シクロヘキサンカルボン酸

【 化 1 8 0 】



20

調製例 9 2 からのエステル (2 . 0 2 g , 8 5 m m o l) を、1, 4 - ジオキサン (5 0 m L) 及び水 (2 5 m L) 中に溶解し、そして水酸化リチウム水和物 (0 . 7 1 g , 1 7 m m o l) を加えた。その混合物を、室温で 1 6 時間攪拌し、そして 1 N 塩酸 (1 7 m L , 1 7 m m o l) を加えた。その混合物を、減圧下で濃縮し、そして形成された固形物をろ過により単離して、標記化合物 (1 . 7 1 g) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : 1 . 4 6 (m , 6 H) , 2 . 0 4 (m , 4 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 1 3 . 4 3 (s , 1 H)

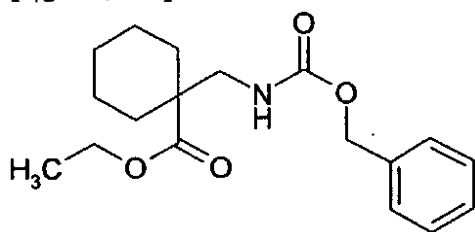
30

【 0 3 5 8 】

(調製例 9 3)

1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

【 化 1 8 1 】



40

水 (5 m L) を含む 1, 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中の調製例 2 6 のアミン (1 g , 6 . 4 m m o l) の溶液に、ベンジルクロロホルメート (1 . 2 g , 7 . 1 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 g , 7 . 2 m m o l) を加えた。その混合物を、3 0 分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その反応混合物を、2 N 塩酸 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液として酢酸エチル (ヘプタン中) (3 0 : 7 0) を使用] によって精製して、無色油状体として標記化合物 (1 . 7 g) を得た。

50

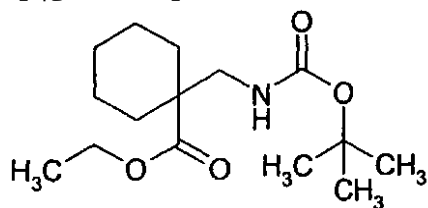
L R M S (A P C I) m / z 320 [M + H] ⁺

【 0359 】

(調製例 94)

1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

【 化 182 】



10

ジオキサン (80 mL) 及び水 (50 mL) 中の調製例 26 からのアミン (10.0 g , 54.05 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (11.35 g) の溶液に、ジオキサン (20 mL) 中のジ - tert - ブチル・ジカーボネート (13.08 g , 60 mmol) の溶液を加え、そしてその反応を室温で 5 時間撹拌した。その混合物を、酢酸エチルで希釈し、水、10% 塩酸、次いでブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、褐色油状体として標記化合物 (10.7 g) を得た。

¹ H NMR (400 MHz , CDCl₃) : δ 1.28 (t , 3 H)、1.29 - 1.70 (m , 8 H)、1.43 (s , 9 H)、2.00 (m , 2 H)、3.27 (d , 2 H)、4.16 (q , 2 H)、4.76 (s , 1 H)。

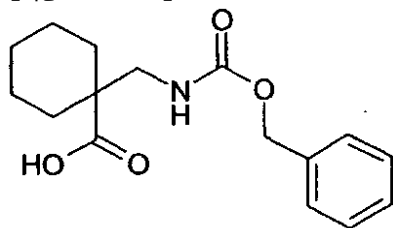
20

【 0360 】

(調製例 95)

1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸

【 化 183 】



30

調製例 93 のエステル (1.7 g , 5.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (40 mL)、メタノール (20 mL)、及び水 (10 mL) 中に溶解し、そして水酸化リチウム水和物 (0.5 g , 12 mmol) を加えた。その混合物を、12 時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残さを、酢酸エチル (150 mL) と 2 N 塩酸 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、無色油状体として標記化合物 (1.4 g) を得た。

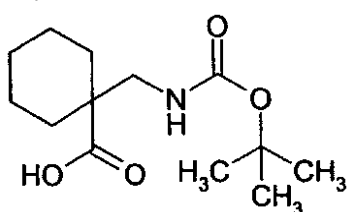
L R M S (A P C I) m / z 292 [M + H] ⁺

【 0361 】

(調製例 96)

1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - シクロヘキサンカルボン酸

【 化 184 】



40

テトラヒドロフラン (40 mL) 及び水 (10 mL) 中の調製例 94 からエステル (50

15.4 g, 54 mmol) 及び水酸化リチウム (4.54 g, 108 mmol) の混合物を、室温で20時間攪拌し、次いで還流下で更に3日間攪拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてその残さを、2 N 塩酸を用いて pH 2 に酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その生成物を、イソプロピルアルコールから再結晶化して、白色粉末として標記化合物 (7.1 g) を得た。

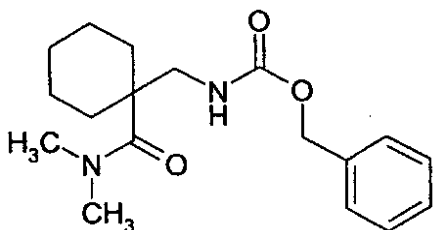
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 - 1.30 (m, 5 H), 1.36 (s, 9 H), 1.50 (m, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 3.02 (d, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 12.10 (s, 1 H)。

【0362】

10

(調製例 97)

(1 - ジメチルカルバモイル - シクロヘキシルメチル) - カルバミン酸ベンジルエステル
【化 185】



20

調製例 95 からのカルボン酸 (1.4 g, 4.8 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中に溶解し、そして O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (1 mL, 7 mmol)、及びジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M, 3 mL, 6 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50 mL) と 2 N 塩酸 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上, 溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (5 : 95) を使用] によって精製して、標記化合物 (1.45 g) を得た。

LRMS (APCI) m/z 319 [M + H]⁺

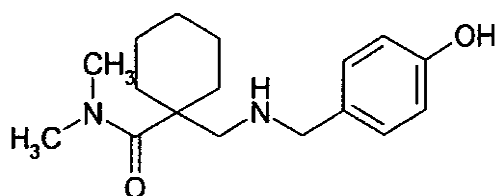
30

【0363】

(調製例 98)

1 - [(4 - ヒドロキシ - ベンジルアミノ) - メチル] - シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド

【化 186】



40

調製例 97 からのアミドを、メタノール (40 mL) 中に溶解し、そしてギ酸アンモニウム (0.5 g, 7.9 mmol) 及び活性炭上 5 % パラジウム (50 mg) を加えた。その混合物を、還流下で30分間加熱し、次いで室温に冷却した。その混合物を、ろ過し、そして減圧下で蒸発させた。単離された材料を、ジクロロメタン (50 mL) 中に溶解し、そして 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0.26 g, 2.1 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.5 g, 7.5 mmol) を加えた。その混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) を加えた。その水性混合物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、そして一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー

50

〔シリカゲル上、酢酸エチル（ヘプタン中）（30：70）、次いでメタノール（ジクロロメタン中）（10：90）への切り替えを溶離液として使用〕によって精製して、標記化合物（0.41g）を得た。

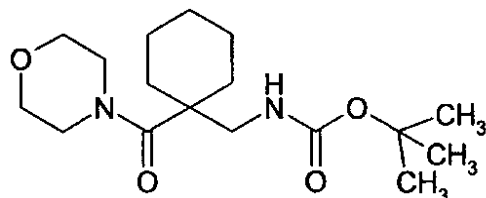
LRMS (APCI) m/z 319 [M + H]⁺

【0364】

（調製例99）

〔1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - シクロヘキシルメチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化187】



10

N, N - ジメチルホルムアミド（10 mL）中の O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（7.94 g, 31 mmol）及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン（10.7 mL, 62 mmol）を、N, N - ジメチルホルムアミド（15 mL）中の調製例96のカルボン酸（7 g, 30.8 mmol）に加え、そしてその混合物を、室温で1時間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド（10 mL）中のモルホリン（2.68 mL, 62 mmol）を加え、そしてその混合物を、50℃で18時間撹拌した。その反応混合物を、室温に冷却し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、酢酸エチル中に溶解し、そして炭酸ナトリウム溶液（3 × 30 mL）、1 M 塩酸（3 × 30 mL）、及びブライン（3 × 30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで減圧下で蒸発させた。得られた油状体を放置して結晶化させ、そして酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化して、標記化合物（4 g）を得た。

20

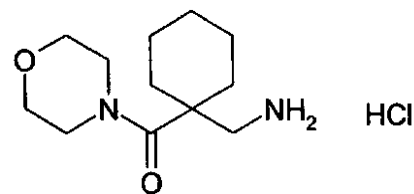
LCMS: m/z ES⁺ 349 [M + Na]⁺

【0365】

（調製例100）

〔1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンヒドロクロライド

【化188】



30

塩化水素（ジエチルエーテル中4 M, 30 mL）を、調製例99からの保護されたアミン（6.3 g, 19 mmol）に加え、そしてその混合物を、室温で16時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジエチルエーテル中に再び懸濁した。形成された固形物を、ろ過により単離して、白色固形物として標記化合物（6.0 g）を得た。

40

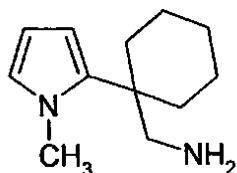
LCMS: m/z ES⁺ 227 [M + H]⁺

【0366】

（調製例101）

〔1 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - シクロヘキシル] - メチルアミン

【化 1 8 9】



トルエン (1 0 0 m L) 中の調製例 7 6 のニトリル (2 . 2 6 g , 1 2 m m o l) に、還流下で、ボラン - 硫化メチル複合体 (トルエン中 2 M , 6 . 5 m L , 1 3 m m o l) を加えた。その反応混合物を、窒素雰囲気下で、還流下で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。メタノール (1 0 0 m L) を滴下し、そして 4 M 塩酸を加えることによって、その反応混合物の pH を 2 に調節した。その混合物を、還流下で 1 時間加熱し、次いで室温に冷却し、そして減圧下で蒸発させた。メタノール (1 0 0 m L) を加え、そしてその混合物を、減圧下で蒸発させた。その残さを、1 5 % 水酸化ナトリウム溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水溶液を、ジクロロメタン (× 2) で抽出した。一緒にした有機層を、炭酸カリウム溶液上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液としてメタノール及び水酸化アンモニウム (酢酸エチル中) (1 0 : 1 : 9 0) を使用] によって精製して、標記化合物 (1 . 6 g) を得た。

10

L R M S (A P C I) m / z 1 9 3 [M + H] ⁺

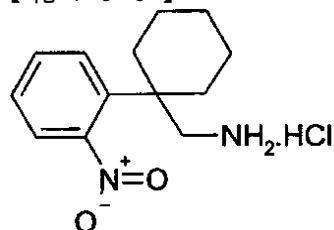
【 0 3 6 7】

20

(調製例 1 0 2)

[1 - (2 - ニトロ - フェニル) - シクロヘキシル] - メチルアミンヒドロクロライド

【化 1 9 0】



30

窒素雰囲気下で、調製例 7 7 のニトリル化合物 (4 . 6 g , 2 0 m m o l) に、ボラン - 硫化メチル複合体 (トルエン中 2 M , 1 1 m L , 2 2 m m o l) を 3 0 分間かけて滴下した。その混合物を、還流下で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。メタノール (1 5 0 m L) を滴下し、そして 4 M 塩酸の添加によって、その反応混合物を pH 2 に調節した。その混合物を、還流下で 1 時間加熱し、次いで室温に冷却し、そして減圧下で蒸発させた。メタノール (1 0 0 m L) を加え、そしてその混合物を、減圧下で蒸発させた。その残さを、1 5 % 水酸化ナトリウム溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水溶液をジクロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。一緒にした有機層を、炭酸カリウム溶液上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液としてメタノール及び水酸化アンモニウム (酢酸エチル中) (1 0 : 1 : 9 0) を使用] によって精製して、油状体 (2 . 8 g) を得た。この生成物 (0 . 2 3 g) をジクロロメタン中に溶解し、そして塩化水素 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジエチルエーテルで粉末化して、標記化合物 (0 . 2 4 g) を得た。

40

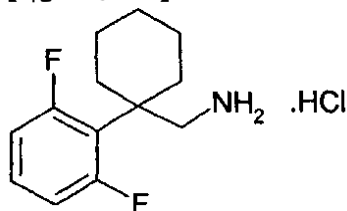
L R M S (A P C I) m / z 2 3 5 [M + H] ⁺

【 0 3 6 8】

(調製例 1 0 3)

[1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - メチルアミンヒドロクロライド

【化 1 9 1】



エーテル (3 0 m L) 中の 2 , 6 - ジフルオロフェニルアセトニトリル (2 . 3 0 g , 1 5 m m o l) 及び 1 , 5 ジブロモペンタン (3 . 7 9 g , 1 6 . 5 m m o l) の溶液を、冷却浴中の D M S O (5 0 m L) 中の水素化ナトリウム (1 . 3 2 g , 鉍油中 6 0 % 分散 , 3 3 m m o l) [予めヘプタンで洗浄されたもの] の懸濁液に、温度が 2 5 に維持されるように滴下した。滴下が完了したら、その反応を 1 8 時間激しく攪拌した。イソプロパノール (5 m L) の添加により反応をクエンチし、次いで水 (1 5 0 m L) で慎重に希釈した。その混合物を、酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上 , 酢酸エチル (ヘプタン中) (8 : 9 2) を使用] によって精製して、固形物 (2 . 5 8 g) を得た。

10

【 0 3 6 9 】

トルエン (5 0 m L) 中のこの固形物 (2 . 2 g , 1 0 m m o l) の溶液に、窒素雰囲気下でボラン - 硫化メチル複合体 (トルエン中 2 M , 5 . 5 m L , 1 1 m m o l) を 3 0 分間かけて滴下した。その混合物を、還流下で 4 時間加熱し、次いで室温に冷却した。メタノール (5 0 m L) を滴下し、そしてジオキサン中の 4 M 塩酸の添加によって、その反応混合物を p H 2 に調節した。その混合物を、還流下で 3 0 分間加熱し、次いで室温に冷却し、そして減圧下で蒸発させた。メタノール (5 0 m L) を加え、そしてその混合物を、減圧下で蒸発させた。その残さを、1 5 % 水酸化ナトリウム溶液とジクロロメタンとの間で分配し、層を分離し、そして水性相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機溶液を炭酸カリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液として酢酸エチルを使用] によって精製して、標記化合物 (1 . 3 5 g) を得た。

20

L R M S (A P C I) m / z 2 2 6 [M + H] ⁺

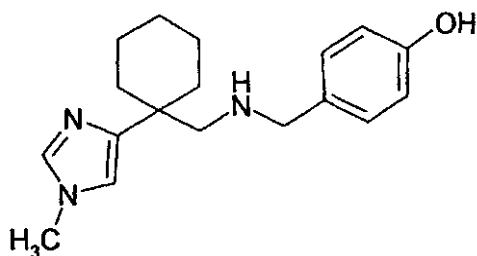
30

【 0 3 7 0 】

(調製例 1 0 4)

4 - ({ [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール 4 - イル) - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - メチル) - フェノール

【化 1 9 2】



40

水素化ナトリウム (鉍油中 6 0 % , 0 . 2 5 g , 6 . 3 m m o l) に、テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中の調製例 8 0 からのニトリル (1 g , 5 . 7 m m o l) を加え、次いでヨードメタン (1 g , 7 . 2 m m o l) を加えた。その反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、そして飽和炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) を加えた。その水溶液を、酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出し、そして一緒にした有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上 , 溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (5 : 9 5) を使用] によって精製した。

50

得られた材料を、テトラヒドロフラン (50 mL) 中に溶解し、そして水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン中 1 M, 5 mL, 5 mmol) を加えた。その混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次いでメタノール (10 mL) を加えた。減圧下で溶媒を蒸発させ、そしてその残さを、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解した。4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0.3 g, 2.5 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 g, 4.7 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで 80 °C に 1 時間加熱した。その混合物を、室温に冷却し、そして水 (200 mL) を加えた。その水溶液を、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、そして一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物 (0.42 g) を得た。

10

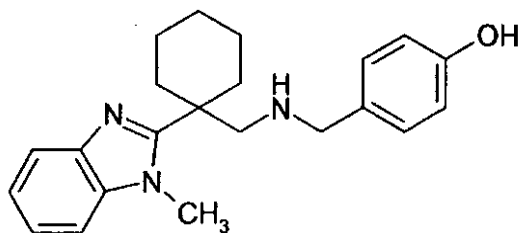
L R M S (A P C I) m / z 300 [M + H] ⁺

【 0 3 7 1 】

(調製例 105)

4 - ({ [1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - メチル) フェノール

【 化 1 9 3 】



20

調製例 85 からのニトリル (0.32 g, 1.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (30 mL) 中に溶解し、そして水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中 1 M 溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで水 (50 mL) を加えた。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。

その残さを、ジクロロメタン (60 mL) 中に溶解し、そして 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0.2 g, 1.6 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.5 g, 7.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで水 (200 mL) を加えた。相を分離し、そしてその水溶液を、酢酸エチル (2 x 150 mL) で抽出した。一緒にした有機溶液を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上, 溶離液としてメタノール (ジクロロメタン中) (0 : 100 から 10 : 90 への勾配) を使用] によって精製して、黄色油状体として標記化合物 (0.27 g) を得た。

30

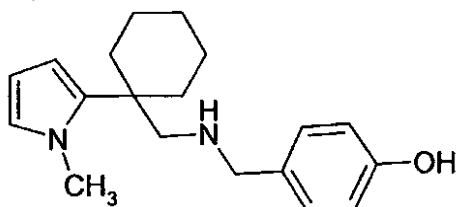
L R M S (A P C I) m / z 350 [M + H] ⁺

【 0 3 7 2 】

(調製例 106)

4 - ({ [1 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - メチル) - フェノール

【 化 1 9 4 】



40

ジクロロメタン (20 mL) 中の調製例 101 のアミン (65 mg, 0.3 mmol)

50

に、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (40 mg, 0.3 mmol) を加え、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (300 mg, 1.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を加えた。その混合物を、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、そして一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー (シリカゲル上, 溶離液として酢酸エチル (ジクロロメタン中) (0 : 100 から 90 : 10 への勾配) を使用) によって精製して、黄色油状体として標記化合物 (82 mg) を得た。

LRMS (APCI) m/z 299 $[M+H]^+$

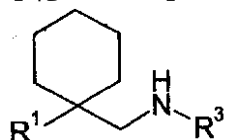
【0373】

10

(調製例: 107 ~ 115)

適切なアミン及びアルデヒドを用いて、調製例107の方法と同様の方法によって、一般式:

【化195】



で表される、以下の表に記載された調製例の化合物を調製した。

【0374】

20

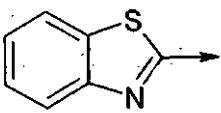
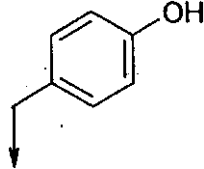
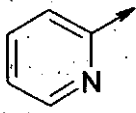
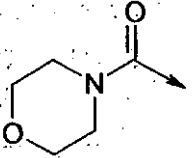
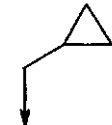
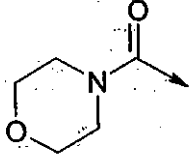
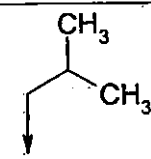
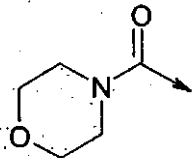
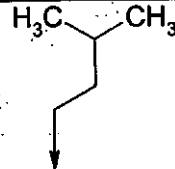
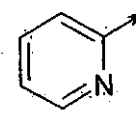
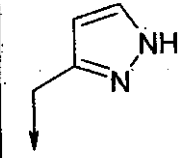
【化196】

調製例番号	R1	R3	データ
107			LRMS (APCI) m/z 332 $[M+H]^+$
108			LRMS (APCI) m/z 352 $[M+H]^+$
109			LRMS (APCI) m/z 341 $[M+H]^+$

30

【0375】

【化 1 9 7】

調製例番号	R1	R3	データ
110			LRMS (APCI) m/z 353 [M+H] ⁺
111			LCMS: ES ⁺ m/z 245 [M+H] ⁺
112			LCMS: ES ⁺ m/z 281 [M+H] ⁺
113			LCMS: ES ⁺ m/z 283 [M+H] ⁺
114			LCMS: ES ⁺ m/z 297 [M+H] ⁺
115			LCMS: ES ⁺ m/z 271 [M+H] ⁺

10

20

30

A：炭酸ナトリウム溶液の代わりに 0.5 M 水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、前記反応混合物をワークアップした。

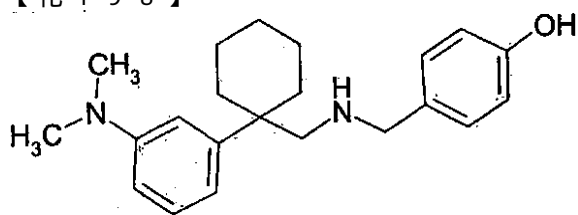
【0 3 7 6】

(調製例 1 1 6)

4 - ({ [1 - (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - メチル) - フェノール

【化 1 9 8】

40



ジクロロメタン (2 mL) 中の調製例 8 8 のアミン (80 mg , 0.3 mmol) に、4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (40 mg , 0.3 mmol) を加え、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (300 mg , 1.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次いで炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を加えた。その

50

混合物を、酢酸エチル（2 × 60 mL）で抽出し、そして一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、減圧下60 で乾燥して、黄色油状体として標記化合物（92 mg）を得た。

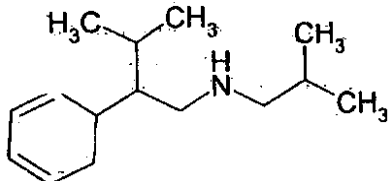
L R M S (A P C I) m / z 339 [M + H] ⁺

【0377】

（調製例117）

イソブチル - （3 - メチル - 2 - フェニル - ブチル）アミン

【化199】



10

ジクロロメタン（30 mL）中の調製例35からのアミン（115 mg, 0.7 mmol）の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（600 mg, 3 mmol）、続いてイソブチルアルデヒド（55 mg, 0.76 mmol）を加え、そしてその反応を室温で30分間撹拌した。飽和炭酸ナトリウム溶液（50 mL）の添加によって反応をクエンチし、そしてその混合物を、酢酸エチル（2 × 60 mL）で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、標記化合物（48 mg）を得た。

20

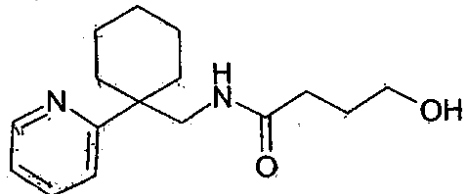
L R M S (A P C I) m / z 220 [M + H] ⁺

【0378】

（調製例118）

4 - ヒドロキシ - N - （1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル） - ブチルアミド

【化200】



30

調製例24からのアミン（2 g, 10.4 mmol）及びγ - ブチロラクトン（0.8 mL, 10.4 mmol）を、150 で4時間撹拌した。その反応混合物を、室温に冷却し、そしてクロマトグラフィー〔シリカゲル上、溶離液としてメタノール及び水酸化アンモニウム（ジクロロメタン中）（0 : 0.25 : 99.75から2 : 0.25 : 97.75への勾配）を使用〕により精製して、金色油状体として標記化合物を得て、放置して結晶化（2.2 g）させた。

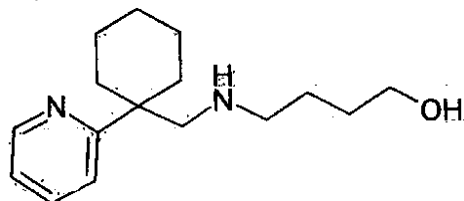
L C M S : m / z E S ⁺ 299 [M + H] ⁺

【0379】

（調製例119）

4 - [（1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル） - アミノ] - ブタン - 1 - オール

【化201】



50

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン中 1 M, 7.2 mL, 7.2 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の調製例 118 からのアミド (1 g, 3.6 mmol) を滴下し、そしてその混合物を、還流下で 1 時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷却し、そして追加の水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン中 1 M, 3.6 mL, 3.6 mmol) を加え、そしてその反応混合物を還流下で更に 2 時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、そしてテトラヒドロフラン (5 mL) 中の水 (1 mL) を滴下した。2 M 水酸化ナトリウム (1 mL)、次いで水 (1 mL) を加え、そしてその混合物を 2 時間撹拌した。その混合物を、Hyflo Super Cel (商標) を通してろ過し、そして減圧下でろ液を蒸発させた。その残さを、水中に懸濁し、そして酢酸エチル (3 x 20 mL) 中に抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上、溶離液としてメタノール及び水酸化アンモニウム (ジクロロメタン中) (0:0.2:99.8 から 4:0.2:95.8 への勾配) を使用] によって精製して、無色油状体として標記化合物 (0.44 g) を得た。

10

LCMS m/z ES⁺ 263 [M+H]⁺

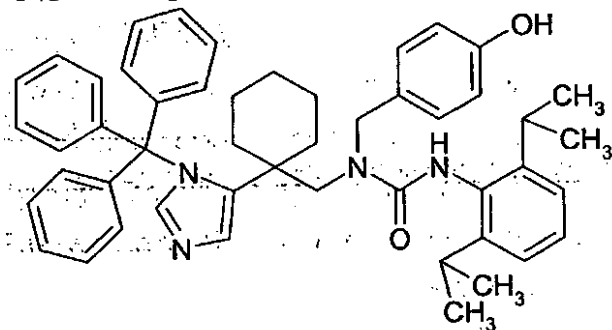
【0380】

(調製例 120)

3 - (2,6-ジイソプロピル-フェニル) - 1 - (4-ヒドロキシ-ベンジル) - 1 - [1 - (3-トリチル-3H-イミダゾール-4-イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

20

【化 202】



30

C - [1 - (3-トリチル-3H-イミダゾール-4-イル) - シクロヘキシル] - メチルアミン (W009807718, 中間体 XXV) (200 mg, 0.48 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解し、そして 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (60 mg, 0.5 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.5 g, 2.5 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で 16 時間撹拌し、次いで飽和炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を加えた。相を分離し、そしてその水溶液を、酢酸エチル (2 x 60 mL) で抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。

得られた材料をジクロロメタン (30 mL) 中に溶解し、そして 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート (0.15 g, 0.74 mmol) を加えた。その混合物を、室温で 1 時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残さを、クロマトグラフィー [シリカゲル上、溶離液としてジエチルエーテル (ジクロロメタン中) (0:100 から 10:90 への勾配) を使用] によって精製した。その単離された材料を、ジクロロメタン/ヘプタンから再結晶化して、白色固形物として標記化合物 (0.16 g) を得た。

40

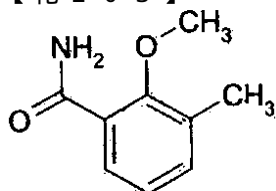
LRMS (APCI) m/z 731 [M+H]⁺

【0381】

(調製例 121)

2 - メトキシ - 3 - メチルベンズアミド

【化 2 0 3】



N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 及びジクロロメタン (1 5 m L) 中の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 . 2 2 g , 9 . 1 m m o l) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル - 3 エチルカルボジイミドヒドロクロライド (1 . 4 g , 9 . 1 m m o l) に、 2 - メトキシ - 3 - メチル安息香酸 (1 . 5 1 g , 9 . 1 m m o l) を加え、そしてその混合物を、室温で 2 0 分間撹拌した。その混合物を 0 に冷却し、そしてアンモニア (エタノール中 2 M 溶液 , 9 . 1 m L , 1 8 m m o l) を加えた。その反応混合物を、 0 で 2 時間撹拌し、次いでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、次いでジクロロメタンで希釈した。その有機溶液を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、無色油状体として標記化合物を得て、これを、放置して結晶化 (1 . 3 g) させた。

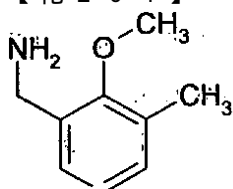
L C M S : m / z E S ⁺ 1 8 8 [M + N a] ⁺

【 0 3 8 2】

(調製例 1 2 2)

2 - メトキシ - 3 - メチル - ベンジルアミン

【化 2 0 4】



窒素雰囲気下で、 5 0 のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の調製例 1 2 1 からのアミド (1 . 3 g , 7 . 9 m m o l) に、ボラン - 硫化メチル複合体 (テトラヒドロフラン中 2 M , 5 . 9 m L , 1 1 . 8 m m o l) を 2 0 分間かけて滴下した。その反応混合物を、還流下で 5 時間加熱し、次いで室温に冷却した。その反応混合物を、 2 M 塩酸の添加により酸性化し、そしてその水溶液をジクロロメタンで洗浄し、次いで 2 . 5 M 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。その水溶液をジクロロメタン (5 0 m L) 中に抽出し、そして相を分離した。その有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させて、透明な油状体として標記化合物 (3 5 7 m g) を得た。

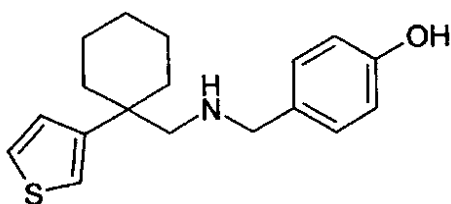
L C M S : m / z E S ⁺ 1 5 2 , [M + H] ⁺

【 0 3 8 3】

(調製例 1 2 3)

4 - ({ [1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - メチル) フェノール

【化 2 0 5】



調製例 1 0 5 に記載の手順に従って、化合物 1 - チエニ - 3 - イルカルボニトリル [E u r . J . M e d . C h e m . 1 9 8 0 ; 1 5 (3) 2 2 3] 及び 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから、標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月26日(2004.7.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

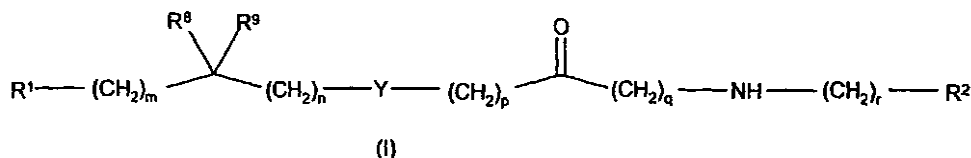
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、 R^1 は、ピリジル基、メトキシ・ピリジル基、チエニル基、フェニル基、ジフルオロフェニル基、メチル・ピロリル基、 CO_2Et 基、メチル・イミダゾリル基、ニトロフェニル基、及びメトキシ・フェニル基から選択され；

m は、0～2であり；

n は、0～2であり；

p は、0～2であり；

q は、0～2であり；

r は、0～4であり；

Y は、 NR^3 基又は CHR^3 基であり；

R^2 は、

(a) $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル基、

(b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基、

(c) アリール基{ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $\text{C}=\text{O}$ 基も含むことがある}、

(d) オアリール基、

(e) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、

(f) アダマンチル基、及び

(g) フェニル基1又は2つで任意に置換されていることのある $\text{C}_1 \sim 6$ アルケニル基{ここで、(a)基、(b)基、(c)基、(d)基、及び(e)基は、 R^5 基、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルケニル基、アリール基、 OR^4 基、 OR^5 基、 OH 基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、 CN 基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 基、 O アリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基1～3つで任意に置換されていることがある}

から選択され；

R^3 は、

(a) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、

(b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルケニル基、

(c) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキニル基、

(d) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基

{前記芳香族性複素環式環基又は縮合した芳香族性複素環式環基は、ハロ、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 基、及び $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基1～3

つで任意に置換されていることがある〕；及び

(e) 複素環式環基又は芳香族性複素環式環基と任意に縮合していることのあるフェニル基

〔前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^5R^7$ 基、 $SO_2NR^5R^7$ 基、及び $NHSO_2R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1～3 つで任意に置換されていることがある〕

{ 前記の (a) 基、(b) 基、及び (c) 基は、ハロ、 CN 基、 SR^5 基、複素環式環基、芳香族性複素環式環基、 OR^7 基、 OH 基、 CF_3 基、 OR^5 基、 OR^5OR^5 基、 NR^5R^7 基、 CO_2H 基、 CO_2R^5 基、 C_{3-7} シクロアルキル基 (ここで、前記シクロアルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で任意に置換されていることがある)、及びフェニル基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがあり、ここで、前記フェニル基は、複素環式環基、フェニル基、又は C_{3-7} シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基、縮合したフェニル基、又は芳香族性複素環式環基は、フェニル基、 R^4 基、 CN 基、 OH 基、 OR^4Ph 基、 $OR^4CO_2R^5$ 基、 C_{1-6} アルキル基、 $R^4OC(O)R^5$ 基、 R^4SR^5 基、 $OC(O)R^5$ 基、 CF_3 基、 OR^7 基、 OR^4OR^5 基、 CO_2R^5 基、 OR^4 基、 CO_2R^5 基、 $NHC(O)R^5$ 基、 C_{1-6} アルケニル基、 OCF_3 基、 NO_2 基、ハロ、 $NHSO_2R^5$ 基、 $SO_2NR^5R^5$ 基、 $C(O)NR^5R^5$ 基、 $C(NH)NR^5R^5$ 基、 OR^5 基、 $OC(O)R^4$ - 複素環式環基、 NR^5R^7 基、 SR^5 基、及びテトラゾール基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがある} から選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基であり；

R^5 は、 H 及び C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがあり；

R^6 は、 H 、複素環式環基、 OC_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基から独立して選択され、前記アルキル基は、ハロ又は OH 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがあり；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 O 、 NH 基、又は S から選択される更なるヘテロ部分を含むことのある 5、6、又は 7 - 員環を任意に形成することができる；

R^7 は、 H 及び C_{1-6} アルキル基から選択され、前記アルキル基は、アリール基で任意に置換されていることがあり；そして

R^8 及び R^9 は、一緒にあって、3～7 員のシクロアルキル基を形成する；

但し、 R^1 が、アリール基又は芳香族性複素環式環基であり、 R^2 が、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基 { 前記の各基は、任意に置換されていることがある } であり、 R^8 及び R^9 が、一緒にあって、3～7 員のシクロアルキル基を形成し、 Y が、 NR^3 基であり、そして、 m 、 p 、 q 、及び r が 0 である場合には； R^3 が、 C_{4-6} アルキル基又はフェニル基で置換された C_1 アルキル基 (前記フェニル基は、ハロ、 OC_{1-6} アルキル基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される基 1～3 つで任意に置換されていることがある) 以外の基であるものとし；

R^1 がフェニル基であり、 m が 0 であり、 n が 1 であり、 p が 0 であり、 q が 0 であり、 r が 0 であり、 Y が NR^3 基であり、 R^2 が 2, 6 - ジイソプロピルフェニル基であり、そして、 R^8 及び R^9 が、一緒にあって 5 員のシクロアルキル基を形成する場合には、 R^3 が、メチル基又は $(CH_2)_2$ フェニル基以外の基であるものとする〕で表される化合物；及びその薬剤学的に許容することのできる塩、そのプロドラッグ、その溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、2 - ピリジル基、5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、2, 6 - ジフルオロフェニル基、 N - メチル - ピロール - 2 - イル基、 CO_2Et 基、1 - メチル - イミダゾール - 4 - イル基、2 - ニトロ - フェニル基、及び 2 - メトキシ - フェニル基から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 3】

m、n、p、q、及び r が、0 ~ 1 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 4】

m が 0 であり、n が 1 であり、p が 0 であり、q が 0 であり、そして r が 0 である、請求項 3 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 5】

Y が NR^3 基である、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 6】

R^2 が、

- (a) $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル基；
- (b) フェニル基と任意に縮合していることのある芳香族性複素環式環基；
- (c) アリール基 {ここで、前記アリール基は、複素環式環基又は $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル基と任意に縮合していることがあり、ここで、前記の縮合したシクロアルキル部分は、 $\text{C}=\text{O}$ 基も含むことがある}；
- (d) OPh 基；
- (e) $-\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{Ph}$ 基；
- (f) アダマンチル基；及び
- (g) $-\text{CH}=\text{CHPh}$ 基

{ここで、(a) 基、(b) 基、(c) 基、及び (d) 基は、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルケニル基、フェニル基、 OR^4 基、 OR^5 基、 OH 基、 CF_3 基、ハロ、 SO_2R^5 基、 NO_2 基、 SR^5 基、 CN 基、 OCF_3 基、 CO_2R^5 基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 基、 O アリール基、 OR^4 アリール基、 R^4OR^5 基、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 7】

R^2 が、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル基、 CF_3 基、ハロ、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることのあるフェニル基又はナフタレン基である、請求項 6 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 8】

R^2 が、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル基、ハロ、及び NR^5R^7 基から選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である、請求項 7 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 9】

R^2 が、 Me 、クロロ、イソプロピル基、及び NMe_2 基から独立して選択される置換基 2 つで置換されているフェニル基である、請求項 8 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 10】

R^2 が、2, 6 - ジイソプロピル - フェニル基である、請求項 9 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 11】

R^3 が、 OH 基、 OR^5 基、 NR^5R^7 基、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル基、 CO_2R^5 基、及びフェニル基 {ここで、前記フェニル基は、複素環式環基と任意に縮合していることがあり、前記フェニル基又は縮合したフェニル基は、ハロ、 NO_2 基、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ 基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^5\text{R}^5$ 基、 OR^5 基、及び NR^5R^7 基からそれぞれ独立して選択される置換基 1 ~ 3 つで任意に置換されていることがある} からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 2 つで任意に置換されていることのある $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル基であるか、又は R^3 が、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 1 2】

R^3 が、(a) OH 基及び $C(O)NR^5R^5$ 基からそれぞれ独立して選択される基 1 ~ 3 で任意に置換されていることのあるフェニル基、又は

(b) C_{3-7} シクロアルキル基

で置換されている C_1 アルキル基であるか、あるいは

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項 1 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 1 3】

R^3 が、4 - ヒドロキシ - ベンジル基、シクロプロピル - メチル基、イソプロピル - メチル基、又は $-CH_2Ph-(3-C(O)-NH-Et)$ 基である、請求項 1 2 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 1 4】

実施例 4

3 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 1 - イソブチル - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素

実施例 7

エチル - 1 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - ウレイドメチル] - シクロヘキサンカルボキシレート

実施例 1 6

3 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - ウレイドメチル] - N - エチル - ベンズアミド

実施例 3 9

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 6 7

1 - シクロプロピルメチル - 3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 1 6 2

3 - (2, 6 - ジイソプロピル - フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 6 3

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - ニトロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 6 8

1 - [1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - シクロヘキシルメチル] - 3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 尿素

実施例 1 6 9

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 3 - イル) - シクロヘキシルメチル] - 尿素

実施例 1 7 0

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシルメチル) - 尿素

実施例 1 7 7

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1 - (2 - メトキシフェニル) - シクロヘキシルメチル] 尿素

実施例 1 8 7

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシルメチル) 尿素、

実施例 1 8 8

3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - [1

- (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロヘキシルメチル] 尿素
及びその塩、そのプロドラッグ、又はその溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 15】

医薬中で使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物（その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）。

【請求項 16】

不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療において使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物（その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）。

【請求項 17】

不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害に対する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物（その塩、その溶媒和物、及びそのプロドラッグを含む）の使用。

【請求項 18】

男性の勃起不全及び女性の性機能障害の治療に対する、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

女性の性機能障害が、女性の性的覚醒不全である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式（I）で表される化合物、その塩、その溶媒和物、及び/又はそのプロドラッグ、並びに薬剤学的に許容することのできる希釈剤、担体、又はアジュバントを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、不安、不安発作、社会恐怖症、うつ病、精神病、睡眠障害、記憶障害、肺高血圧症、肺再建、肺発達障害、癌治療、前立腺癌、すい臓癌、肝性ポルフィリン症、胃腸分泌障害、胃腸障害、嘔吐、拒食症、痛み、季節性感情障害（SAD）、摂食障害、及び性機能障害、特に男性の性機能障害、男性の勃起不全、及び女性の性機能障害の治療方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International Application No. PCT/IB 03/01686
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K31/17	A61K31/165	A61K31/4418	A61K31/4427	A61P15/00
	C07C275/28	C07D213/38	C07D213/40	C07D213/56	C07D213/65
	C07D213/85	C07D207/32	C07D211/26	C07D233/54	C07D235/14
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7 A61K C07C C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 02 02513 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON ;COOK ANDREW SIMON (GB); PRYDE DAVID CAM) 10 January 2002 (2002-01-10) page 10, paragraph 7 -page 11, paragraph 1 page 11, paragraph 3 -page 12, paragraph 2 page 68, paragraph 2 - paragraph 3 --- -/--				1-3,6,7, 9,14-18, 20-26
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
25 July 2003			07/08/2003		
Name and mailing address of the ISA			Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Fink, D		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal	Application No
	PCT/IB 03/01686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D239/26	C07D257/04
	C07D333/20	C07D333/58
	C07D409/12	C07D413/12
		C07D277/64
		C07D401/12
		C07D417/12
		C07D295/18
		C07D309/04
		C07D405/04
		C07D405/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PURCHASE T S ET AL: "INHIBITORS OF ACYL-COA: CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE: NOVEL TRISUBSTITUTED UREAS AS HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 5, no. 4, 1997, pages 739-747, XP002927401 ISSN: 0968-0896 page 741; table 1, the compounds no. 12, 13 and 15 page 741; table 2, the compounds no. 16-21, 13, 2 and 22-25 page 742; table 3, the compounds no. 37-40 --- -/--	1-4, 6-16, 18, 20
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
* A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * E* earlier document but published on or after the international filing date * L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) * O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed * T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. * &* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 July 2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/IB	03/01686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 673 928 A (SANOFI SA) 27 September 1995 (1995-09-27) page 9, line 50 - line 58 page 22, line 53 -page 23, line 12 ---	1-18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 07, 31 August 1995 (1995-08-31) -& JP 07 101929 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD), 18 April 1995 (1995-04-18) abstract ---	1-18,20
X	EP 0 506 532 A (LIPHA) 30 September 1992 (1992-09-30) page 35 -page 36; claim 1 pages 34-35; the compounds no. 46-49 ---	1,2, 6-18,20
X	EP 0 384 320 A (WARNER LAMBERT CO) 29 August 1990 (1990-08-29) page 14-15; claims 1,4 page 12 -page 13; examples 9-11 ---	1-18,20
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 007 (C-673), 10 January 1990 (1990-01-10) & JP 01 254653 A (SUMITOMO CHEM CO LTD), 11 October 1989 (1989-10-11) abstract ---	1,6-10, 14,15,18
X	-& JP 01 254653 A (SUMITOMO CHEM CO LTD) 11 October 1989 (1989-10-11) page 361; table 1, compounds no. (10), (11) and (13) ---	1,6-10, 14,15,18
X	DE 36 27 257 A (BAYER AG) 18 February 1988 (1988-02-18) page 4, line 25 - line 33 page 7, line 20 - line 28 ---	1,6-14, 18
X	SHEEHAN J C; MEHDI NAFISSI-V M: "Alpha-Lactams. VII. An Insertion-Type Alkylation on alpha-Lactams by Action of Alkylmagnesium Halides." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 91, no. 16, 30 July 1969 (1969-07-30), pages 4596-4597, XP002247199 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 page 4597; column 2, the compounds of the formulae VIc and VIId ---	1,6,7, 14-16,18
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat
Application No
PCT/IB 03/01686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 07718 A (HORWELL DAVID CHRISTOPHER ;PRITCHARD MARTYN CLIVE (GB); WARNER LAM) 26 February 1998 (1998-02-26) the whole document ----	1-26
P,X	WO 02 083134 A (PHARMACOPEIA INC) 24 October 2002 (2002-10-24) page 89 -page 90; claim 1 page 50, line 14 ~ line 22 -----	1-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from NR3;

2. Claims: 1-7, 9-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from CHR3 and R1 is selected from aryl or aromatic heterocycle;

3. Claims: 1-7, 9-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from CHR3 and R1 is selected from COOR5 with R5 being selected from C1-6 alkyl optionally substituted by 1-3 groups each independently selected from halo or OH;

4. Claims: 1, 6, 7, 9-18, 20-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from CHR3 and R1 is selected from CONR5R6 or C(O)N-morpholine;

5. Claims: 1, 2, 6, 7, 9-18, 20-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from CHR3 and R1 is selected from OR5 or NR5R7;

6. Claims: 1, 6, 7, 9-18, 20-26 (all partly)

the compounds of the present formula (I) wherein y is selected from CHR3 and R1 is selected from C1-6 (cyclo)alkyl;

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-26 (all partly)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the search has been restricted to:

the compounds of the present formula (I) wherein m is 0, n is 1, p is 0, q is 0, r is 0 (cf., the present claim 7) and wherein R8 and R9 form a 3-7 membered cycloalkyl group which may incorporate an atom or group selected from NR4, NH, O or S;

It is further noted that the present claims also relate to "prodrugs" of the present compounds of the general formula (I). As the term "prodrug" does not comprise any structural information (lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT), it is impossible to compare the compounds falling within the scope of this term with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, no search has been carried out with regard to the said "prodrugs".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/01686

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 26 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-26 (all partly)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati
Application No
PCT/IB 03/01686

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0202513	A	10-01-2002	AU	6777001 A		14-01-2002
			AU	6935301 A		21-01-2002
			BG	107229 A		30-05-2003
			BR	0112370 A		17-06-2003
			CA	2414112 A1		17-01-2002
			CA	2414881 A1		10-01-2002
			EP	1296938 A1		02-04-2003
			EP	1296687 A2		02-04-2003
			WO	0203995 A2		17-01-2002
			WO	0202513 A1		10-01-2002
			NO	20026262 A		27-12-2002
			US	2002052370 A1		02-05-2002
			US	2002028799 A1		07-03-2002
EP 0673928	A	27-09-1995	FR	2717477 A1		22-09-1995
			FR	2717478 A1		22-09-1995
			FR	2719311 A1		03-11-1995
			AT	204863 T		15-09-2001
			AU	693845 B2		09-07-1998
			AU	1490995 A		28-09-1995
			CA	2145000 A1		19-09-1995
			CN	1128756 A ,B		14-08-1996
			DE	69522355 D1		04-10-2001
			DE	69522355 T2		23-05-2002
			DK	673928 T3		12-11-2001
			EP	0673928 A1		27-09-1995
			ES	2164746 T3		01-03-2002
			FI	951265 A		19-09-1995
			HK	1005137 A1		15-03-2002
			HU	72065 A2		28-03-1996
			IL	113026 A		20-06-1999
			JP	2922816 B2		26-07-1999
			JP	8048669 A		20-02-1996
			KR	238343 B1		02-03-2000
			NO	951044 A		19-09-1995
			NO	975089 A		19-09-1995
			NZ	270727 A		26-05-1997
			PL	307723 A1		02-10-1995
			PT	673928 T		28-02-2002
			RU	2143425 C1		27-12-1999
			SI	673928 T1		31-08-2002
			TW	380138 B		21-01-2000
			US	6124316 A		26-09-2000
			US	5741910 A		21-04-1998
			US	5942523 A		24-08-1999
			ZA	9502228 A		21-12-1995
JP 07101929	A	18-04-1995	NONE			
EP 0506532	A	30-09-1992	FR	2674522 A1		02-10-1992
			AT	111078 T		15-09-1994
			AU	658609 B2		27-04-1995
			AU	1309492 A		01-10-1992
			CA	2063170 A1		27-09-1992
			CS	9200895 A3		14-10-1992
			DE	69200378 D1		13-10-1994
			DE	69200378 T2		09-03-1995
			DK	506532 T3		20-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat: Application No
 PCT/IB 03/01686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0506532 A		EP 0506532 A1	30-09-1992
		ES 2064149 T3	16-01-1995
		HU 65489 A2	28-06-1994
		IE 920937 A1	07-10-1992
		IL 101248 A	05-12-1996
		JP 5097802 A	20-04-1993
		KR 9507753 B1	14-07-1995
		MX 9201365 A1	01-10-1992
		NO 921141 A ,B,	28-09-1992
		NZ 242078 A	26-10-1994
		OA 9573 A	31-01-1993
		SI 9210305 A	29-02-1996
		RU 2074179 C1	27-02-1997
		US 5219859 A	15-06-1993
		ZA 9202163 A	27-09-1993
EP 0384320 A	29-08-1990	CA 2010184 A1	17-08-1990
		EP 0384320 A1	29-08-1990
		JP 2258756 A	19-10-1990
		PT 93158 A	31-08-1990
		US 4994465 A	19-02-1991
JP 01254653 A	11-10-1989	NONE	
DE 3627257 A	18-02-1988	DE 3627257 A1	18-02-1988
WO 9807718 A	26-02-1998	AU 733226 B2	10-05-2001
		AU 4146697 A	06-03-1998
		BR 9711342 A	17-08-1999
		EP 0920424 A1	09-06-1999
		JP 2001500850 T	23-01-2001
		NO 990788 A	19-02-1999
		NZ 333038 A	27-10-2000
		PL 331710 A1	02-08-1999
		TR 9900364 T2	21-05-1999
		WO 9807718 A1	26-02-1998
		US 6194437 B1	27-02-2001
		ZA 9707526 A	19-02-1998
WO 02083134 A	24-10-2002	WO 02083134 A1	24-10-2002
		US 2003013720 A1	16-01-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 207/335
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 D 213/56
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 213/85
 C 0 7 D 233/20
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 257/04
 C 0 7 D 277/66
 C 0 7 D 309/04

A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 207/335
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 D 213/56
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 213/85
 C 0 7 D 233/20
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 235/14
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 257/04
 C 0 7 D 277/66
 C 0 7 D 309/04

4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

1 0 5

C

C 0 7 D 333/58	C 0 7 D 333/58
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12

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

(72)発明者 ミカエル ヒギンボットン

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
ファイザー・リミテッド ユー・ケイ・パテント・デパートメント内

(72)発明者 スザンヌ ロス ケステン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマウス・ロード 2 8 0 0
アン・アーバー・ラボラトリーズ ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

(72)発明者 ラッセル アンドウリュウ レウスウェイテ

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 マーティン クライヴ ブリッチャード

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
ファイザー・リミテッド ユー・ケイ・パテント・デパートメント内

(72)発明者 デーヴィッド ジェームス ラウソン

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ロバート ミカエル シェルクン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマウス・ロード 2 8 0 0
アン・アーバー・ラボラトリーズ ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

(72)発明者 ポイーワイ ユエン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマウス・ロード 2 8 0 0
アン・アーバー・ラボラトリーズ ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB10 CC02 DD01 EE01 FF04 FF08 FF16

4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA07 BA21 BA27 BA28 BA34 BB01

BB02 BB04 BB11 BB17 CA01 CA02 CA06 CA16 CA28 CA42

CA59 CB01 CB02 DA01 DA06 DA28 DB17 EA01

4C062 AA10

4C063 AA01 BB01 BB09 CC12 CC14 CC15 CC22 CC25 CC42 CC47

CC54 CC62 CC73 CC75 CC78 CC82 CC92 DD04 DD06 DD12

EE01

4C069 AA05 BB02 BB39

4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BB03 BC17 BC21 BC28 BC30 BC36

BC38 BC42 BC60 BC62 BC73 BC84 GA02 GA04 GA07 GA08

GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16

ZA18 ZA42 ZA59 ZA66 ZA68 ZA71 ZA75 ZA81 ZB26

4C206	AA01	AA02	AA03	HA30	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA05	ZA08
	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA42	ZA59	ZA66	ZA68	ZA71	ZA75
	ZA81	ZB26								
4H006	AA01	AB20								