

(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2005-526795**(P2005-526795A)**(43) 公表日 **平成17年9月8日(2005.9.8)**

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 217/52	C O 7 C 217/52 C S P	4 C O 2 3
A61K 31/135	A 6 1 K 31/135	4 C O 8 4
A61K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C O 8 6
A61K 31/405	A 6 1 K 31/405	4 C 2 0 4
A61K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 112 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-578315 (P2003-578315)	(71) 出願人	390035404 グリェネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグルスストラッセ、6
(86) (22) 出願日	平成15年3月18日 (2003.3.18)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月19日 (2004.11.19)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/002812	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(87) 国際公開番号	W02003/080557	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(87) 国際公開日	平成15年10月2日 (2003.10.2)		
(31) 優先権主張番号	102 13 051.5		
(32) 優先日	平成14年3月23日 (2002.3.23)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された4-アミノシクロヘキサノール

(57) 【要約】

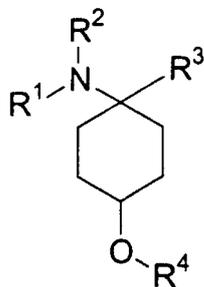
本発明は、置換された4-アミノシクロヘキサノール、その製造方法、この化合物を含む医薬及び置換された4-アミノシクロヘキサノールを多様な適応症、特に苦痛の治療用医薬の製造に使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 I

【化 1】



I

10

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

20

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

あるいは基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

40

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，

50

1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R^4 は次の群から選ばれる : C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; 又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる :

H; C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; 又は $C(O)O-R^{10}$;

R^{10} は次の群から選ばれる :

C_{1-7} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R^7 は次の群から選ばれる :

H; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R^8 は次の群から選ばれる :

C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

L は次の群から選ばれる :

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる :

H; C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 。 }

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

(但し、

基 R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成する場合、

R^4 は CH_3 でないか又は

基 R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_5$ を意味する場合、 R^4 は $-CH_2-$ フェニルでない。)。

【請求項 2】

10

20

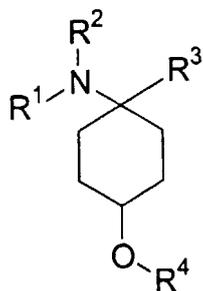
30

40

50

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 I

【化 2】



I

10

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

20

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

40

R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$ ；又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

50

H; C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C(O)O-R¹⁰;

R¹⁰ は次の群から選ばれる:

C₁₋₇-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R⁷ は次の群から選ばれる:

H; C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R⁸ は次の群から選ばれる:

C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

L は次の群から選ばれる:

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- 又は -S(O)₂-

R⁹ は次の群から選ばれる:

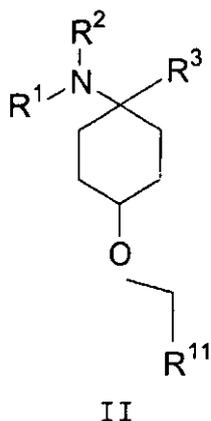
H; C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項3】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式II

【化3】



{ 式中、

10

20

30

40

50

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^{11} は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ；又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $C(O)O-R^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C₁₋₇-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R⁷ は次の群から選ばれる：

H；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない），

R⁸ は次の群から選ばれる：

C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない），

L は次の群から選ばれる：

-C(O)-NH-， -NH-C(O)-， -C(O)-O-， -O-C(O)-， -O-， -S- 又は -S(O)₂-

R⁹ は次の群から選ばれる：

H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）}

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

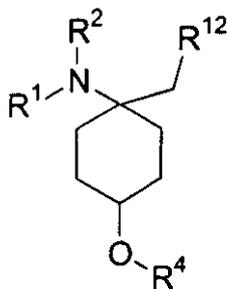
(但し、

基 R¹ 及び R² が一緒になって環を形成し、そして (CH₂)₅ を意味する場合、R¹¹ はフェニルでない。)

【請求項4】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 III

【化4】



III

{ 式中、

R¹ は次の群から選ばれる： H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋

を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

10

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

20

R^{12} は次の群から選ばれる： C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$ ；又は $-R^8-L-R^9$ ；

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $C(O)O-R^{10}$ ；

40

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

50

R⁷ は次の群から選ばれる：

H；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R⁸ は次の群から選ばれる：

C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

L は次の群から選ばれる：

-C(O)-NH-， -NH-C(O)-， -C(O)-O-， -O-C(O)-， -O-， -S- 又は -S(O)₂-

R⁹ は次の群から選ばれる：

H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項5】

R¹ が次の群から選ばれる：C₁₋₈--アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R²が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈--アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基R¹及びR²は一緒になって環を形成し、そしてCH₂CH₂OCH₂CH₂，CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂又は(CH₂)₃₋₆を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されてよい；

R⁵が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈--アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

請求項1，3又は4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項6】

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；及び

10

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）。

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

20

【請求項7】

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する；

R^5 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

30

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し，

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する、

請求項1, 3 又は 4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項8】

40

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

50

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する、

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項9】

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、

10

R^5 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない），

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つとも H であってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し、

特に

20

R^1 及び R^2 がメチルを意味する、

請求項5記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項10】

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つとも H であってはならない，

30

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する、

請求項6記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項11】

R^3 が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

40

好ましくは

R^3 が次の群から選ばれる： C_{5-6} -シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ピロリル，ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている），又は飽和，非分枝状

50

C₁₋₂-アルキル-基を介して結合するC₅₋₆-シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R³ が次の群から選ばれる：フェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和、非分枝状C₁₋₂-アルキル-基を介して結合するフェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、

請求項1, 2 又は3のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

10

【請求項12】

R¹² が次の群から選ばれる：C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリアル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₂-アルキル架橋を介して結合するアリアル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又はC₁₋₂-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル、（これは飽和又不飽和、それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

好ましくは

R¹² が次の群から選ばれる：C₅₋₆-シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、又はCH₂-基を介して結合するC₅₋₆-シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R¹² が次の群から選ばれる：フェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和、非分枝状CH₂-基を介して結合するフェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、

請求項4記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

20

30

【請求項13】

R⁴ が次の群から選ばれる：C₃₋₈-シクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は-R⁸-L-R⁹；

好ましくは

R⁴ が次の群から選ばれる：シクロブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アントラセニル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフェニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル、フルオレニル、フルオロアンセニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピラゾリノニル、オキソピラゾリノニル、ジオキサニル、アダマンチル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は-R⁸-L-R⁹；

40

50

特に

R^4 が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾチアゾリル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ 、

請求項 1, 2又は4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 4】

R^{11} が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル，アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

好ましくは

R^{11} が次の群から選ばれる：シクロブチル，シクロプロピル，シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキサピラゾリノニル，ジオキサソラニル，アダマンチル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$

特に

R^{11} が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾチアゾリル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ 、

請求項 3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 5】

R^8 が次の群から選ばれる：

インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキサピラゾリノニル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

L が次の群から選ばれる：

$-C(O)-NH-$ ， $-NH-C(O)-$ ， $-C(O)-O-$ ， $-O-C(O)-$ ， $-O-$ ， $-S-$ 又は $-S(O)_2-$ ，

及び（又は） R^9 が次の群から選ばれる：

インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキサピラゾリノニル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジ

ニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）,

好ましくは

R^8 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）,

L が次の群から選ばれる:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$,

及び（又は） R^9 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）

特に

R^8 が置換されていないインドリルから選ばれる:

L は $-S(O)_2-$ から選ばれる;

及び R^9 は置換されていないフェニルから選ばれる、

請求項 13又は14記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

10

【請求項 16】

R^4 が次の群から選ばれる: $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$,

好ましくは

R^4 が次の群から選ばれる: $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,

特に

R^4 が次の群から選ばれる: $-CHR^6R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2R^7$ 、

請求項 1, 2 又は 4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 17】

R^{11} が次の群から選ばれる: $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,

好ましくは

R^{11} は次の群から選ばれる: $-CHR^6R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2R^7$,

30

特に R^{11} が $-CHR^6R^7$ から選ばれる、

請求項 3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 18】

R^6 が次の群から選ばれる:

H, C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）; 又は $C(O)OR^{10}$;

R^{10} が次の群から選ばれる: C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）;

好ましくは

H, C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）;

40

特に

H, CH_3 及び C_2H_5 、

請求項 16 又は 17記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 19】

R^7 が次の群から選ばれる: C_{3-8} -シクロアルキル, アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）;

好ましくは

R^7 が次の群から選ばれる: シクロブチル, シクロプロピル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル, シクロオクチル, アントラセニル, インドリル, ナフチル,

50

ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソラニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル、フルオレニル、フルオロアンセニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピラゾリノニル、オキソピラゾリノニル、ジオキソラニル、アダマンチル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、フトラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R⁷ が次の群から選ばれる：シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アントラセニル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソラニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、請求項 16 ~ 18のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 20】

次の群から選ばれる：

- ・ トランス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)-シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(3-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ (1H-インドール-3-イル)-酢酸 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル エステル、

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、

請求項 1~19のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 21】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又

はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~20のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも1種並びに場合により適当な添加剤及び(又は)助剤及び(又は)場合によりその他の有効物質を含有する医薬。

【請求項 2 2】

医薬が置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも1種と共に、オピオイド、好ましくは強力なオピオイド、特にモルヒネ、あるいは麻酔薬、特にヘキシバルビタールあるいはハロタンを含む、請求項21記載の医薬。

【請求項 2 3】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~20のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールを苦痛、特に急性神経障害のあるいは慢性苦痛の治療用医薬の製造に使用する方法。 10

【請求項 2 4】

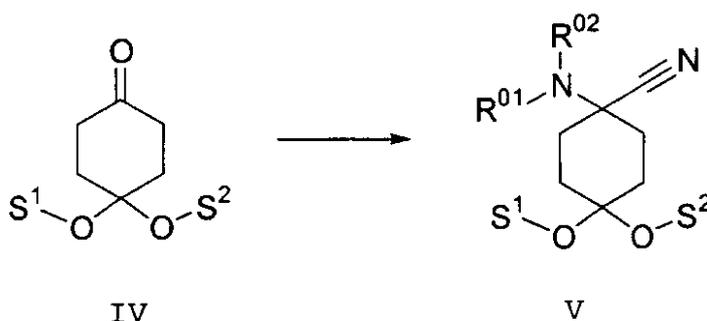
場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~20のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールを不安状態、ストレス及びストレスと関連する症候群、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、一般的な認知機能障害、学習及び記憶障害(向知性薬として)、禁断症状、アルコール-及び(又は)麻薬-及び(又は)薬物-中毒及び(又は)依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒症、偏頭痛、聴力障害、腸運動障害、摂食障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造に使用する、もしくは筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造に使用する、もしくはオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いた治療の際の同時に投与のための医薬の製造に使用する、あるいは利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬及び(又は)抗不安薬の製造に使用する方法。 20 30

【請求項 2 5】

請求項 1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの製造にあたり、次の工程から成る:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサノール-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰²で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサノールカルボニトリル誘導体とし;

【化 5】



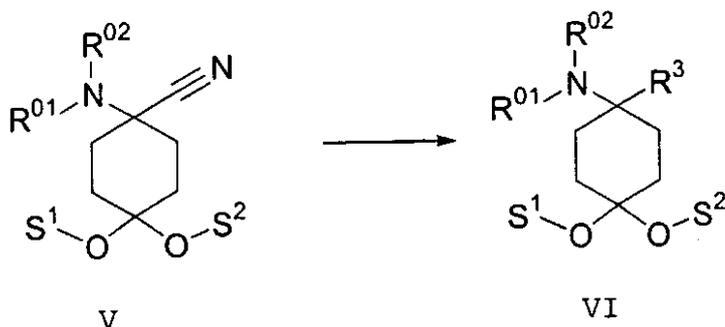
40

場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は)R⁰¹及び(又は)R⁰²=保護基で保護されたHである化合物 50

の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) $R^{02} = H$ である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ;

【化6】



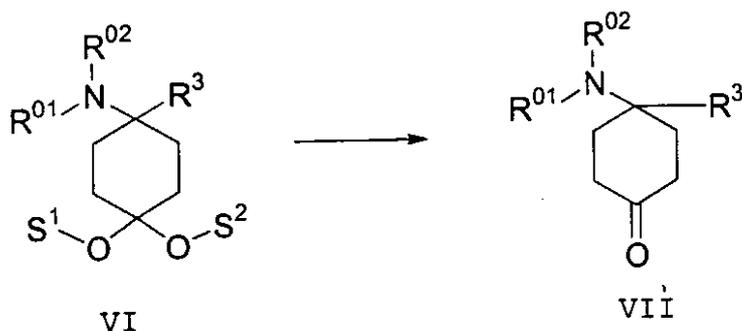
10

場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) $R^{02} =$ 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) $R^{02} = H$ である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

20

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ;

【化7】



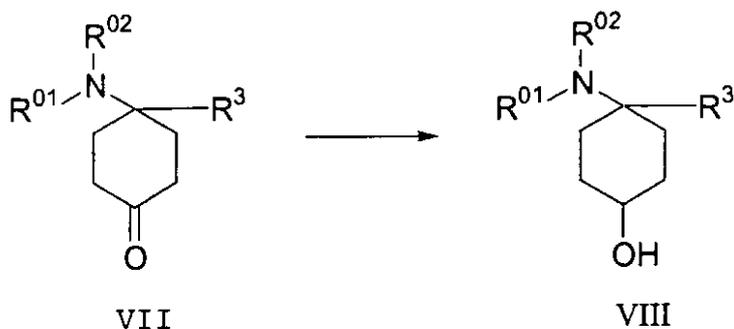
30

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) $R^{02} =$ 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) $R^{02} = H$ である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

40

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^\circ\text{C} \sim +110\text{ }^\circ\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

【化8】



10

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリールプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項1に記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する、

20

上記製造方法。

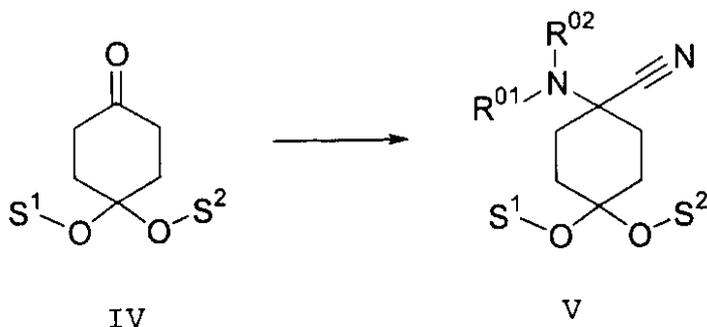
【請求項26】

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの製造にあたり、次の工程から成る:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰² で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

30

【化9】



40

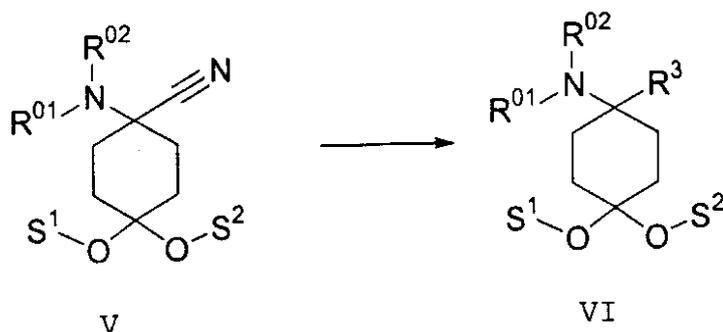
場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましく

50

はグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ

【化10】



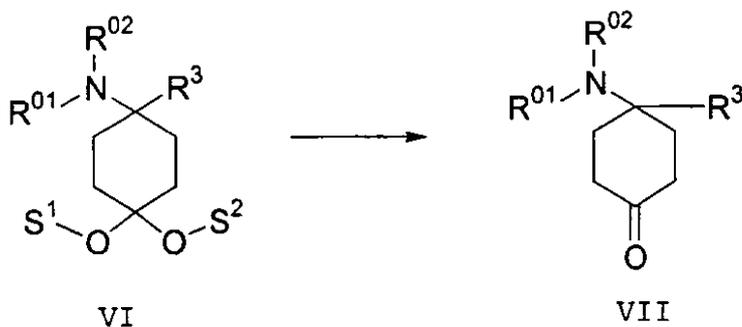
10

場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ;

20

【化11】



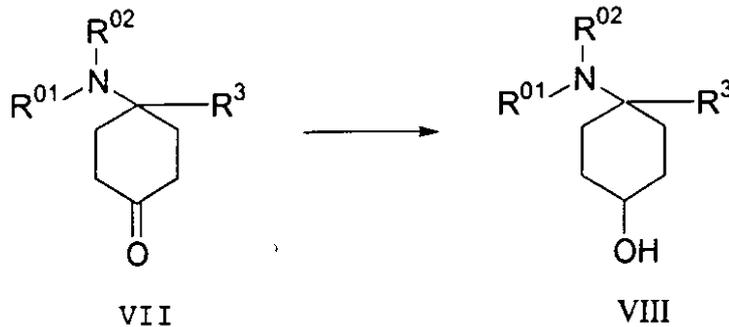
30

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

40

【化12】



10

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリールプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項2に記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)、
上記製造方法。

20

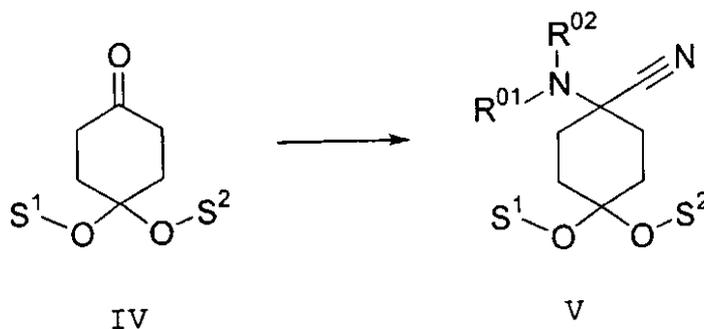
【請求項27】

請求項3記載の置換された4-アミノヘキサノールの製造にあたり、次の工程から成る:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアニ化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

30

【化13】



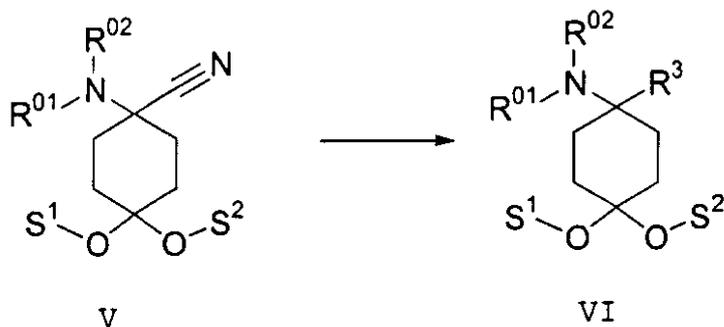
40

場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ;

50

【化14】

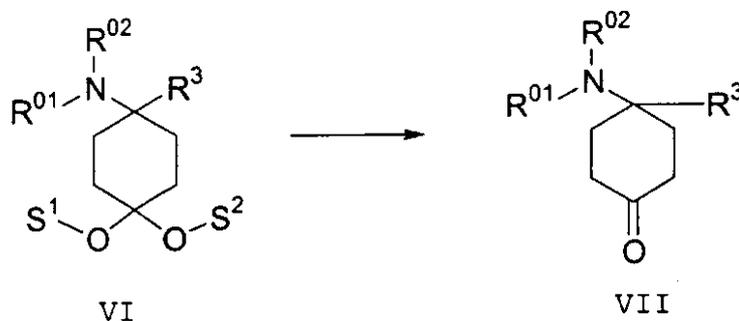


10

場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ;

【化15】



20

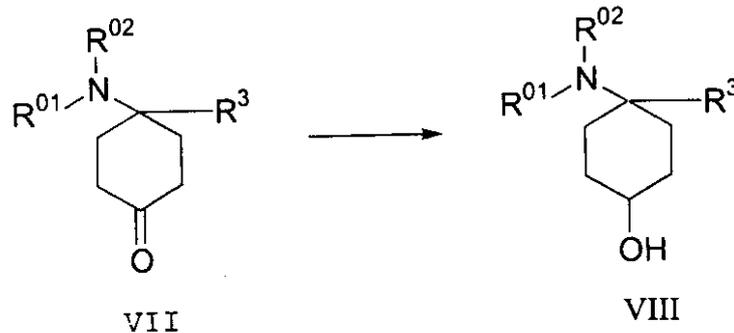
場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

30

40

【化16】



10

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-, アシル-メチル- 又はアリール-メチル-プロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 $R^{11}-CH_2-X$ で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン-メチル, アルキル酸-メチル又はメチル-芳香族化合物と反応させて、式IIで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^{11} は請求項3に記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する、

20

上記製造方法。

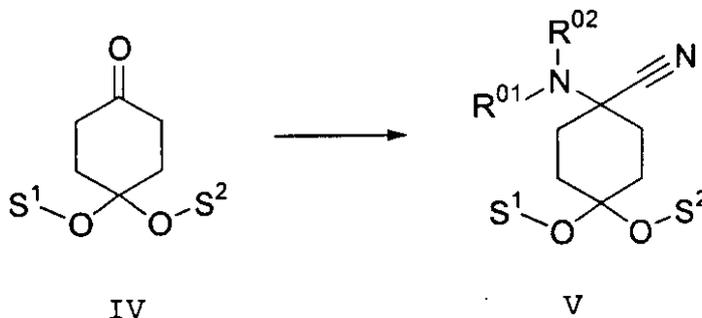
【請求項28】

請求項4記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの製造にあたり、次の工程から成る:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰²で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアニ化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサノール誘導体とし、

30

【化17】



40

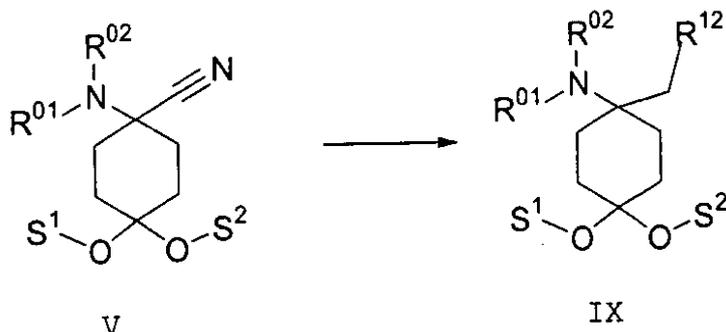
場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- CH_2-R^{12} で表わされる金属有機試薬、好

50

ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IXで表わされる化合物を生じ;

【化18】



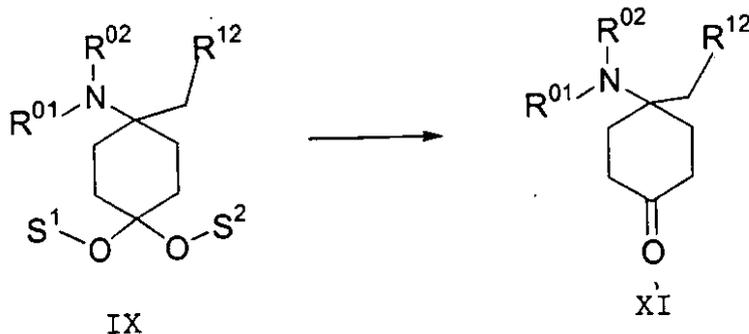
10

場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式IXで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ;

20

【化19】



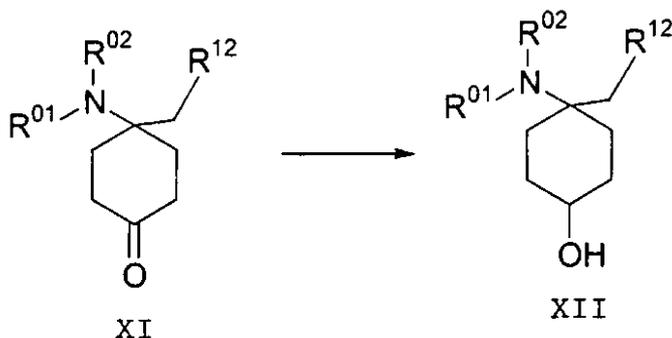
30

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ $+110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

40

【化20】



10

e. ついで式XIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリールプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式IIIで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は請求項4に記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する、

20

上記製造方法。

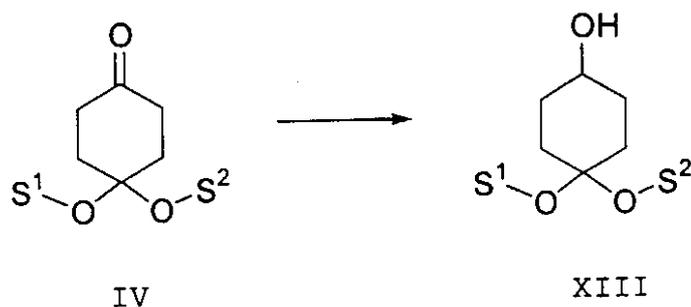
【請求項29】

請求項1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程から成る:

30

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサノン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム, 水素化ホウ素シアノナトリウム, 水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム, 水素化アルミニウムリチウム, 水素化アルミニウムジイソブチル, これらの化合物の複合同族体との温度で $-70^\circ C$ 及び $+110^\circ C$, 又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし;

【化21】

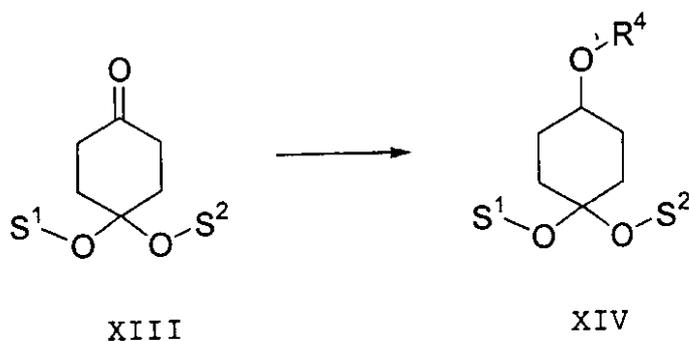


40

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリールプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は別の離脱基Xを有するアルカン, カルボン酸又は芳香族化合物 R^4X と反応させ式XIVで表わされる化合物とし;

50

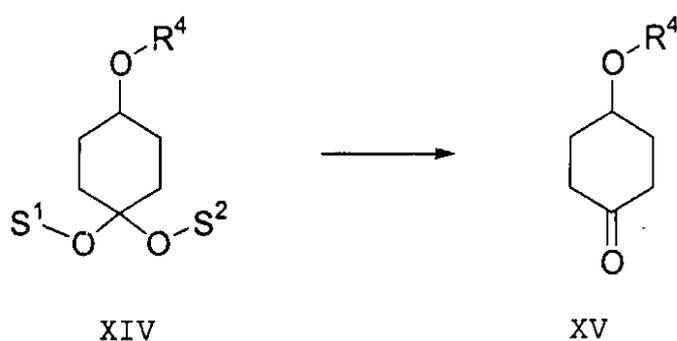
【化 2 2】



10

c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XV で表わされる化合物を生じ;

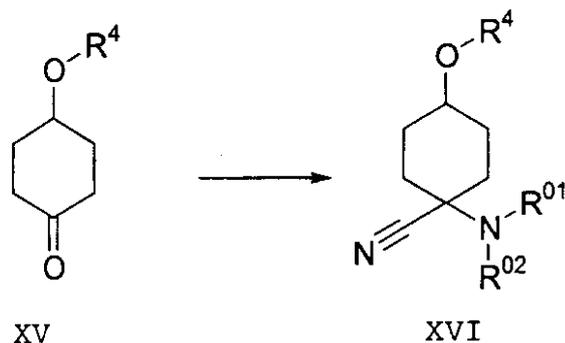
【化 2 3】



20

d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物, 好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVI で表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化 2 4】



30

e. 式XVI で表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬, 好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式 Iで表わされる化合物となす;

40

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項1に記載した意味を有し、

及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H;保護基を有するH; C_{1-8} --アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

50

又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}C$
 H_2CH_2 又は $(CH_2)_{3-6}$ 意味する、

上記製造方法。

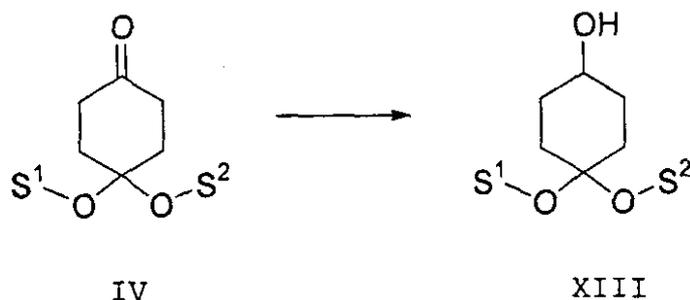
【請求項30】

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程から成る：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 及び $+110\text{ }^\circ\text{C}$ 、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

10

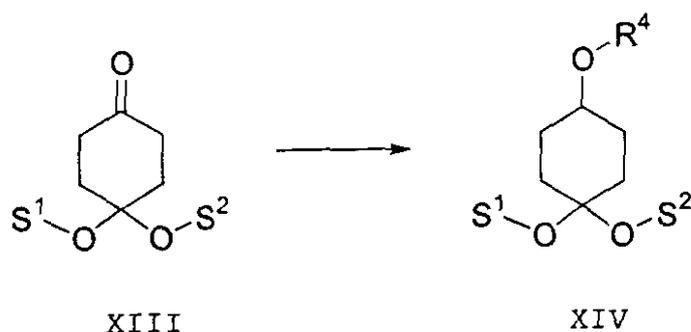
【化25】



20

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

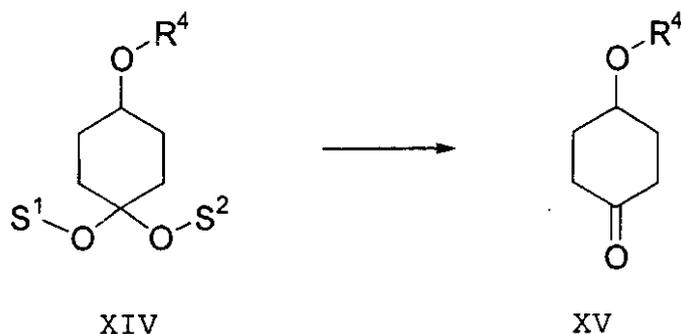
【化26】



30

c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVで表わされる化合物を生じ；

【化27】

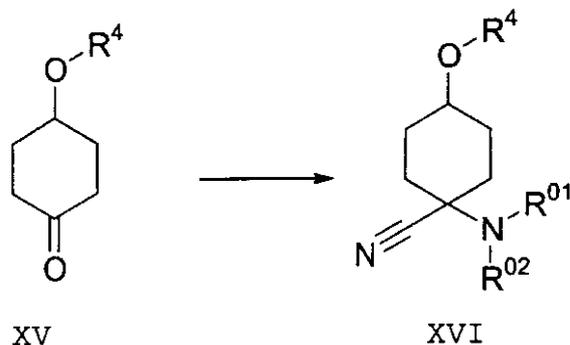


40

50

d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物，好ましくはシアン化カリウムと反応させて，式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし，

【化28】



10

e. 式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体を式金属-R³で表わされる金属有機試薬，好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて，式Iで表わされる化合物となす；

この際 R¹，R²，R³ 及び R⁴ は請求項2に記載した意味を有し，及び

R⁰¹ 及び R⁰²は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH；C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-，又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキレンを介して結合するアリール，C₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない），上記製造方法。

20

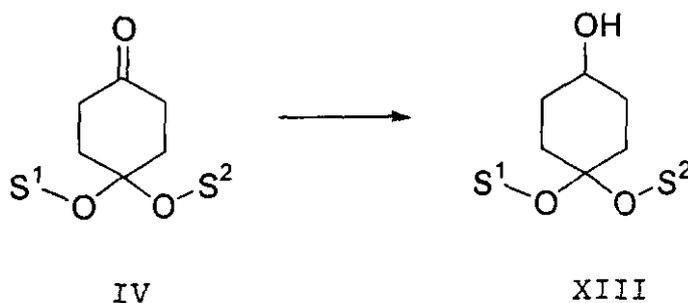
【請求項31】

請求項3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり，次の工程から成る：

a. 次の式IVで表わされる基S¹及びS²で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体との温度で-70℃及び+110℃，又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて，式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

30

【化29】

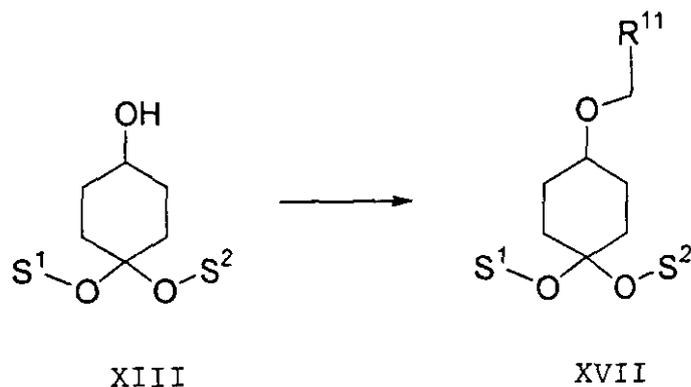


40

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-，アシル-メチル-又はアリール-メチル-プロマイド，-クロライド，-ヨーダイド，-トリフラートと反応させるか又は式R¹¹-CH₂-Xで表わされる、別の離脱基Xを有するメチル-アルカン，メチルカルボン酸又はメチル-芳香族化合物と反応させて，式XVIIで表わされる化合物とし；

50

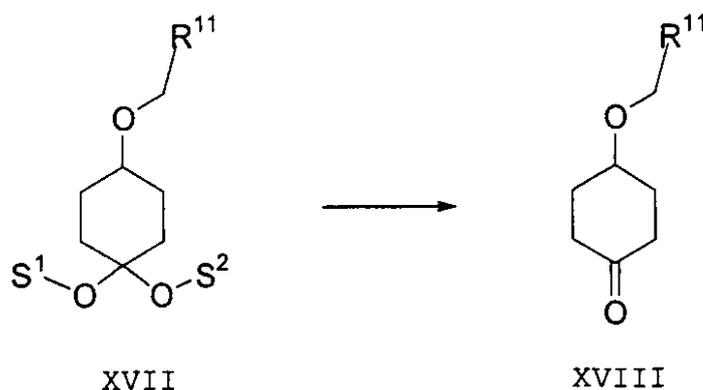
【化 3 0】



10

c. 式 XVII で表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XVIII で表わされる化合物を生じ;

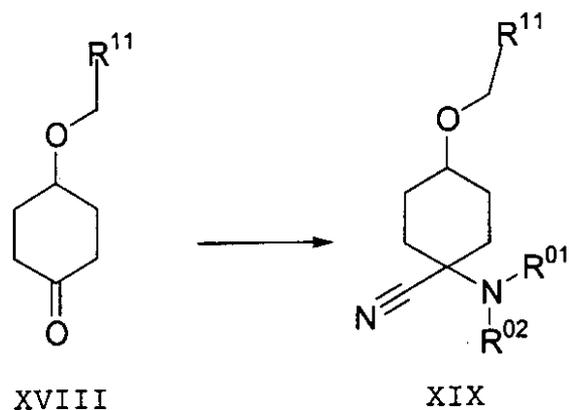
【化 3 1】



20

d. 式 XVIII で表わされる化合物を式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式 XIX で表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化 3 2】



40

e. 式 XIX で表わされる α -アミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式 I で表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^{11} は請求項 3 に記載した意味を有し、及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有する H; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又は ヘテロアリ

50

ール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ 意味する、
上記製造方法。

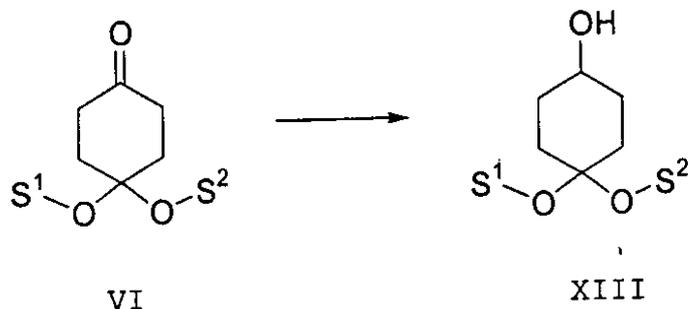
【請求項32】

請求項4記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程から成る：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で $-70^\circ C$ 及び $+110^\circ C$ 、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

10

【化33】

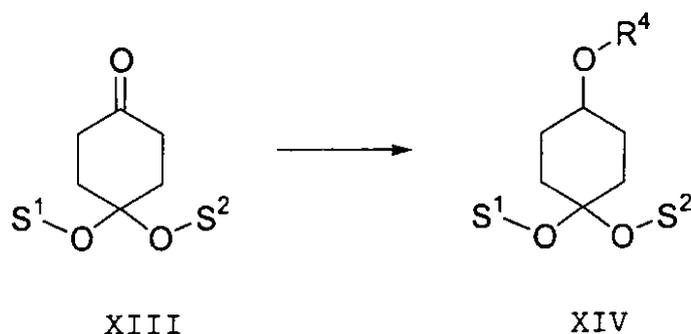


20

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基 X を有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

30

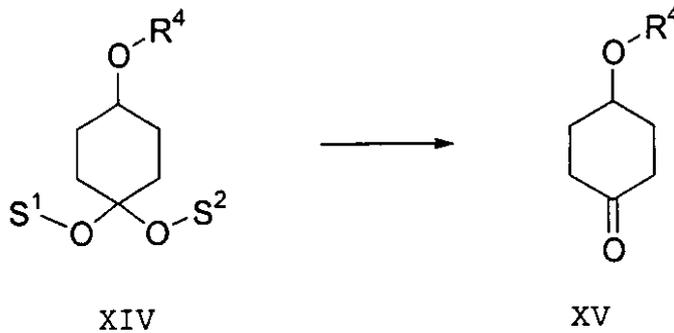
【化34】



40

c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVで表わされる化合物を生じ；

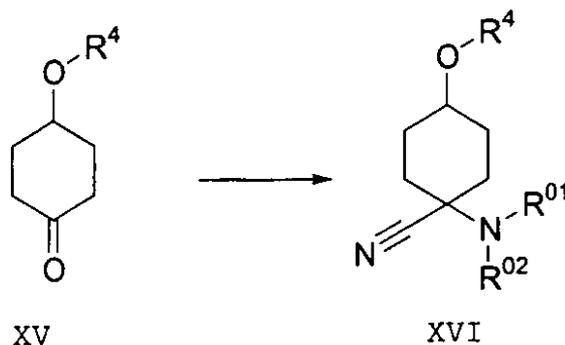
【化 3 5】



10

d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化 3 6】



20

e. 式XVIで表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- $\text{CH}_2\text{-R}^3$ で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IIIで表わされる化合物となす；

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は請求項4に記載した意味を有し、

及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH； C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-、又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、

上記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された4-アミノシクロヘキサノール、その製造方法、この化合物を含む医薬及び置換された4-アミノシクロヘキサノールを多様な適応症、特に苦痛を治療するための医薬の製造に使用する方法に関する。

【0002】

ヘプタデカペプチド ノシセプチンは、ORL1（オピオイドレセプター様）レセプターの内因性リガンドである（Meunier等、Nature 377, 1995, p. 532-535）。このレセプターはオピオイドレセプターのファミリーに属し、そして脳及び脊髄のさまざまな領域に見出される（Mollereau等、FEBS Letters, 341, 1994, p.33-38, Darland等、Trends in Neur

30

40

50

osciences, 21, 1998, p.215-221)。このペプチドはほぼ56 p MのKd値(Ardati等、Mol. Pharmacol. 51, p.816-824)と共に高い親和性の点で及びORL1レセプターに対する高い選択性の点で優れている。ORL1レセプターは μ 、及びオピオイドレセプターに類似し、ノシセプチンペプチドのアミノ酸配列は公知のオピオイドペプチドのアミノ酸配列と著しい類似性を示す。ノシセプチンによって誘発された、レセプターの活性化はGi/o蛋白質との結合を経てアデニラートシクラーゼの阻害を生じる(Meunier等、Nature 377, 1995, p. 532-535)。細胞レベルでも、カリウムチャネルの活性化(Matthes等、Mol.Pharmacol. 50, 1996,p.447-450; Vaughan等、Br. J. Pharmacol. 117, 1996, p.1609-1611)及びL-, N-及びP/Q-型カルシウムチャネルの阻害の活性化(Conner等、Br. J. Pharmacol. 118, 1996, p.205-207; Knoflach等、J. Neurosciences, 16, 1998, p.6657-6664)の点で μ 、及びオピオイドレセプターはORL1レセプターと機能的類似する。

【0003】

ノシセプチンペプチドは、大脳半球間空洞投与後に種々の動物実験で急性侵害受容(pronociceptive)及び痛覚過敏活性を示す(Reinscheid等、Science 270, 1995, p.792-794; Hara等、Br. J. Pharmacol. 121, 1997, p.401-408)。この知見をストレス誘発された無痛覚の阻害として説明することができる(Mogil等、Neurosci. letters 214,1996, p. 131-134; 並びにNeuroscience 75, 1996,p.333-337)。これに関連して、ノシセプチンペプチドの抗不安活性も検出することができた(Jenck等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858)。

【0004】

別の部位に関して、種々の動物実験でノシセプチンの抗侵害受容効果も特に髄腔内投与後示すことができた。ノシセプチンは、カニンニン酸-又はグルタミン酸-刺激された後部歯根神経節ニューロン(Shu等、Nuropeptides, 32, 1998, 567-571)又はグルタミン酸-刺激された脊髄ニューロン(Faber等、Br. J. Pharmacol. 119, 1996, p.189-190)の活性を阻害する。これはマウスのテイル-フリック-テスト(Tail-Flick-Test)で(King等、Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116)、ラットの屈筋反射実験(Xu等、NeuroReport, 7, 1996, 2092-2094)及びラットのホルマリンテスト(Yamamoto等、Nueroscience, 81, 1997, p.249-254)において抗侵害受容作用を生じる。同様に神経障害性苦痛に対する実験で、ノシセプチンの抗侵害受容作用を検出することができた(Yamamoto及びNozaki-Taguchi, Anesthesiology, 87, 1997)。これは脊髄神経の軸索切断後ノシセプチンの作用効果が増加する場合に限って特に興味深いことである。このことは古典的オピオイドと対照的にその作用効果がこの条件下で減少することを示す(Abdulla及びSmith, J.Neurosci. 18, 1998, p.9685-9694)。

【0005】

更にORL1-レセプターは、別の生理学的又は病態生理学的プロセスの調節に関与する。これに学習及び記憶形成(Sandin等、Eur.J.Neurosci. 9, 1997, p.194-197; Manabe等、Nature, 394,1997, p.577-581)、聴力(Nishi等、EMBO J., 16, 1997, p. 1858-1864)、栄養吸収(Pomonis等、NeuroReport, 8, 1996, p. 369-371)、血圧の調節(Gumusel等、Life Sci., 60, 1997,p.141-145; Campion及びKadowitz,Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 1997, p. 309-312)、癲癇(Gutierrez等、Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol 24, 28th Ann. Meeting, ロスアンゼルス、11月7日~11日、1998)及び利尿(Kapista等、Life Sciences, 60, 1997, PL 15-21)が含まれる。Calo等(Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283)の抜粋記事に、ORL1-レセプターがその役割を果たすか又は高い確率でその役割を果たすことができる適応症又は生物学的事象に関する概要が記載されている。特に次のものが挙げられる：痛覚麻痺、食物摂取の刺激及び調節、 μ -アゴニスト、例えばモルフィンに関する作用、炎症現象の治療、モルフィンの中毒ポテンシャルの軽減、抗不安、運動活性の調節、記憶障害、てんかん；神経伝達物質、特にグルタミン酸、セロトニン及びドパミンの放出の調節、及びそれに伴う神経変性疾患、心臓血環系の影響、勃起の喚起、利尿、抗ナトリウム排泄増加、電解質-調節、動脈血圧、貯水疾患、腸管運動(下痢)、気道の弛緩作用、利尿反射(尿失禁)。さらに、食欲不振薬、鎮痛

薬（オピオイドと共に投与することも）又は向知性薬（Nootropika）としてのアゴニスト及びアンタゴニストの使用が議論されている。

【0006】

従って、ORL1-レセプターと結合し、かつこれを活性化させるか又は阻害する化合物の使用可能性はさまざまである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、ノシセプチン/ORL-レセプター系に作用し、それにより特に医薬にとって当該技術水準によればこれらの系と関連している多様な疾患の治療に、又は前記の適応症での使用に適する有効物質を提供することである。

10

【0008】

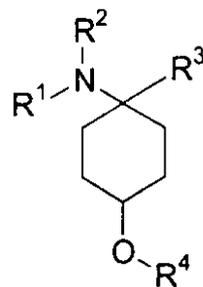
したがって、本発明の対象は、下記一般式Iで表わされる（以下、化合物グループAと呼ぶ）置換された4-アミノシクロヘキサノールである；

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式I

【0009】

20

【化1】



I

30

【0010】

{ 式中、

R¹ は次の群から選ばれる： H； C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； 又は C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

40

R² は次の群から選ばれる： H； C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； 又は C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されて

50

いない) ;

あるいは基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる: H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^3 は次の群から選ばれる: C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^4 は次の群から選ばれる: C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; 又は $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

R^6 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{10}$;

R^{10} は次の群から選ばれる:

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^7 は次の群から選ばれる:

H; C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^8 は次の群から選ばれる:

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

Lは次の群から選ばれる:

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$

10

20

30

40

50

R⁹ は次の群から選ばれる：

H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）。}

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

（但し、

基 R¹ 及び R² が一緒になって環を形成する場合、

R⁴ は CH₃ でないか又は

基 R¹ 及び R² が一緒になって環を形成し、そして (CH₂)₅ を意味する場合、R⁴ は -CH₂-フェニルでない。)。

10

【0011】

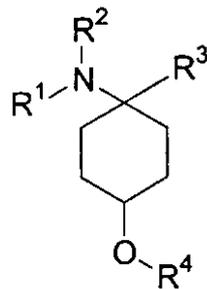
本発明の別の対象は、一般式Iで表わされる（以下、化合物グループ B と呼ぶ）置換された4-アミノシクロヘキサノールである；

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 I

20

【0012】

【化2】



I

30

【0013】

{ 式中、

R¹ は次の群から選ばれる： H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

40

R² は次の群から選ばれる： H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテ

50

ロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；
 R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$ ；又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $C(O)O-R^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^8 は次の群から選ばれる：

C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

L は次の群から選ばれる：

$-C(O)-NH-$ ， $-NH-C(O)-$ ， $-C(O)-O-$ ， $-O-C(O)-$ ， $-O-$ ， $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）}

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【0014】

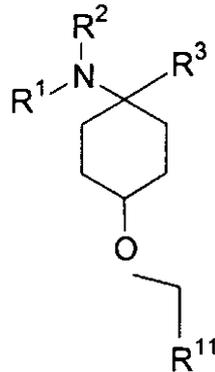
本発明の別の対象は、一般式IIで表わされる（以下、化合物グループCと呼ぶ）置換された4-アミノシクロヘキサノールである；

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアス

テレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 II

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



II

10

【 0 0 1 6 】

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

20

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

40

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状、

50

1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^{11} は次の群から選ばれる: C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$; 又は $-R^8-L-R^9$

10

R^6 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は $C(O)O-R^{10}$;

R^{10} は次の群から選ばれる:

20

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^7 は次の群から選ばれる:

H; C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

30

R^8 は次の群から選ばれる:

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

L は次の群から選ばれる:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

40

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

(但し、

基 R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_5$ を意味する場合、 R^{11} はフェニルでない。)

本発明の別の対象は、一般式IIIで表わされる(以下、化合物グループ D と呼ぶ)置換された4-アミノシクロヘキサノールである;

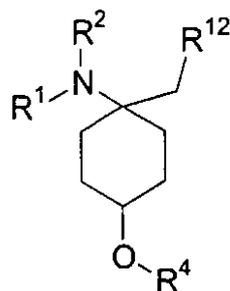
場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアス

50

テレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 III

【0017】

【化4】



III

10

【0018】

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

20

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

40

R^{12} は次の群から選ばれる： C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これ

50

は1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)又は C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^4 は次の群から選ばれる: C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; 又は $-R^8-L-R^9$;

R^6 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は $C(=O)O-R^{10}$;

R^{10} は次の群から選ばれる:

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^7 は次の群から選ばれる:

H; C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^8 は次の群から選ばれる:

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

L は次の群から選ばれる:

$-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【0019】

これらの本発明の化合物又は化合物グループのすべては、ORL1-レセプターと卓越した結合を示し、鎮痛作用を示す。

【0020】

本発明の範囲において、アルキル基又はシクロアルキル基は飽和及び不飽和(しかし芳香族ではない)の、分枝状又は非分枝状及び環状炭化水素(これは置換されていないか、1回又は多数回置換されていてよい。)を意味する。 C_{1-2} -アルキルはC1-又はC2-アルキ

10

20

30

40

50

ル； C_{1-3} -アルキルはC1-, C2- 又は C3-アルキル； C_{1-4} -アルキルはC1-, C2-, C3- 又は C4-アルキル； C_{1-5} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4- 又はC5-アルキル； C_{1-6} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4-, C5- 又はC6-アルキル； C_{1-7} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- 又は C7-アルキル； C_{1-8} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- 又はC8-アルキル； C_{1-10} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- 又はC10-アルキル；及び C_{1-18} -アルキルはC1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- 又は C18-アルキルを示す。更に C_{3-4} -シクロアルキルはC3- 又はC4-シクロアルキル； C_{3-5} -シクロアルキルはC3-, C4- 又はC5-シクロアルキル； C_{3-6} -シクロアルキルはC3-, C4-, C5- 又はC6-シクロアルキル； C_{3-7} -シクロアルキルはC3-, C4-, C5-, C6- 又は C7-シクロアルキル； C_{3-8} -シクロアルキルはC3-, C4-, C5-, C6-, C7- 又は C8-シクロアルキル； C_{4-5} -シクロアルキルは C4- 又はC5-シクロアルキル； C_{4-6} -シクロアルキル C4-, C5- 又はC6-シクロアルキル； C_{4-7} -シクロアルキルはC4-, C5-, C6- 又はC7-シクロアルキル； C_{5-6} -シクロアルキルはC5- 又は C6-シクロアルキル；及び C_{5-7} -シクロアルキルはC5-, C6- 又はC7-シクロアルキルを示す。シクロアルキルに関しては、シクロアルキルは飽和シクロアルキル（炭素原子1又は2個がヘテロ原子S, N又はOによって置き換えられている）も含む。しかしこのシクロアルキルは、シクロアルキルが芳香族系でない場合にかぎり環中のヘテロ原子のない、1回又は多数回、好ましくは1回不飽和のシクロアルキルを含む。アルキル基又はシクロアルキル基はメチル、エチル、ビニル（エテニル）、プロピル、アリル（2-プロペニル）、1-プロペニル、メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、しかもまたアダマンチル、 CHF_2 , CF_3 又は CH_2OH ならびにピラゾリノン、オキソピラゾリノン、[1,4]ジオキサソラン又はジオキサソランであるのが好ましい。

【0021】

アルキル及びシクロアルキルに関連して、その他に明記しない限り、“置換された”という用語は、本発明の範囲でF, Cl, Br, I, NH_2 , SH 又はOHによる水素原子の置換を意味し、そして“多数回置換された”基とは、異なる及び同一の原子に多数回同一又は異なる置換基の置換が行われることを意味する。これはたとえば3回、たとえば CF_3 の場合のように同一のC-原子に又は $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ の場合のように異なる位置で置換が行われることを意味する。この場合特に好ましくい置換基はF, Cl 及び OHである。

【0022】

$(CH_2)_{3-6}$ なる表現は $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を、そして $(CH_2)_{1-4}$ なる表現は $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, 等々を意味すると解される。

【0023】

アリール基は環系のうちの1つにもヘテロ原子のない、少なくとも1種の芳香族環を有しなる環系を意味すると解される。たとえばフェニル-, ナフチル-, フルオロアンセニル-, フルオレニル-, テトラリニル- 又はインダニル、特に9H-フルオレニル- 又はアントラセニル- 残基であって、これらは置換されていないか又は1回又は多数回置換されていてよい。

【0024】

ヘテロアリール基は、少なくとも1種の不飽和環を有するヘテロ環状環系を意味し、この環系は窒素原子、酸素原子及び（又は）イオウ原子から選ばれたヘテロ原子1個以上を有し、1回又は多数回置換されていてよい。上記ヘテロアリール基の例は、ヘテロアリール：フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキサソラン

、ベンゾジオキサソ、カルバゾール、インドール及びキナゾリンを含む。

【0025】

この場合、アリール及びヘテロアリールに関連して、“置換された”という用語は、 R^2 、 OR^{23} 、ハロゲン、好ましくは F 及び（又は）Cl、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 C_{1-6} -アルキル（飽和）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-8} -シクロアルコキシ、 C_{3-8} -シクロアルキル又は C_{2-6} -アルキレンによるアリール又はヘテロアリールの置換を意味すると解される。

【0026】

この場合、残基 R^{23} はH、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない；

基 R^{24} 及び R^{25} は同一か又は相違し、時間、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない；

又は

基 R^{24} 及び R^{25} は一緒になって $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ 、又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、

基 R^{26} はH、 C_{1-10} -アルキル基、好ましくは C_{1-6} -アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を意味するか又は C_{1-3} -アルキレン基を介して結合するアリール基又はヘテロアリール基を意味し、但しアリール基及びヘテロアリール基それ自体はアリール基又はヘテロアリール基で置換されてはならない。

“塩”なる用語は、本発明の有効物質のあらゆる形態を意味し、この際これはイオン形をとるか又は荷電され、対向イオン（カチオン又はアニオン）とカップリングするか又は溶解された状態にある。この用語は有効物質と他の分子及びイオンの錯体、特にイオン相互作用を経て錯化された錯体を含むと解される。

【0027】

カチオン又は塩基との生理学的に許容し得る塩なる用語は、本発明の範囲においてアニオンとして少なくとも1種の本発明の化合物〔大抵（脱プロトン化された）酸〕と少なくとも1種のカチオン、好ましくは無機のカチオンとの塩を意味し、これは生理学的に - - 30 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、しかもまた NH_4^+ 、特に（モノ - ）又は（ジ - ）ナトリウム塩、（モノ - ）又は（ジ - ）カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩が特に好ましい。

【0028】

アニオン又は酸との生理学的に許容し得る塩の概念は、本発明の範囲においてカチオンとして少なくとも1種の本発明の化合物 - - - ほとんど、たとえば窒素がプロトン化されている - - - と少なくとも1種のアニオンとの塩を意味し、これは生理学的に - - 40 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。これは本発明の範囲において生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩、すなわち各々の有効物質と無機酸又は有機酸との塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。特定の酸の生理学的に許容し得る塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロ1b⁶ - ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - オン（サッカリン酸）、モノメチルセバシン酸、5 - オキソ - プロリン、ヘキサソ - 1 - スルホン酸、ニコチン酸、2 - 、3 - 又は4 - アミノ安息香酸、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸、a - リポン酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸及び（又は）又はアスパラギン酸の塩である。塩酸塩が特に好ましい。

【0029】

化合物グループA、C又はDに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい；

R^5 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）。

【0030】

この際、特に(化合物グループA，C又はDに関して)次の場合が好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する；

R^5 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる：H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる：H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し，

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【0031】

化合物グループBに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好まし

10

20

30

40

50

い；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；及び

10

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）。

【0032】

20

この際、特に(化合物グループ Bに関して)下記の場合が好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

30

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【0033】

化合物グループA，C又はDに関して特に下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

40

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、

R^5 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

50

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し、
特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【0034】

化合物グループ B に関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際 R^1 及び R^2 が2つとも H であってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H ； C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

特に

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【0035】

化合物グループ A, B 又は C に関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

R^3 が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

好ましくは

R^3 が次の群から選ばれる： C_{5-6} -シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ピロリル，ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている），又は飽和，非分枝状 C_{1-2} -アルキル-基を介して結合する C_{5-6} -シクロアルキル，フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ピロリル，ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R^3 が次の群から選ばれる：フェニル，ピリジル，フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和，非分枝状 C_{1-2} -アルキル-基を介して結合するフェニル，ピリジル，フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）。

【0036】

化合物グループ D に関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが好ましい；

R^{12} が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8}

10

20

30

40

50

-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

好ましくは

R^{12} が次の群から選ばれる： C_{5-6} -シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ピロリル，ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている），又は CH_2 -基を介して結合する C_{5-6} -シクロアルキル，フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ピロリル，ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

10

特に

R^{12} が次の群から選ばれる：フェニル，ピリジル，フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和，非分枝状 CH_2 -基を介して結合するフェニル，ピリジル，フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）。

【0037】

化合物グループA，B又はDに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

20

R^4 が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル，アリアル又はヘテロアリアル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

好ましくは

R^4 が次の群から選ばれる：シクロブチル，シクロプロピル，シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキソピラゾリノニル，ジオキサニル，アダマンチル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

30

特に

R^4 が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾチアゾリル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ 。

40

【0038】

化合物グループCに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが好ましい；

R^{11} が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル，アリアル又はヘテロアリアル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

好ましくは

R^{11} が次の群から選ばれる：シクロブチル，シクロプロピル，シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベ

50

ンゾフラニル, ベンゾチオフェニル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ベンゾジオキソラニル, アセナフチル, カルバゾリル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル 又は ピリミジル, フルオレニル, フルオロアンセニル, ベンゾチアゾリル, ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル, ピリジニル, フラニル, ベンゾフラニル, ピラゾリノニル, オキソピラゾリノニル, ジオキソラニル, アダマンチル, ピリミジニル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル又はキナゾリニル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている); 又は $-R^8-L-R^9$

特に

R^{11} が次の群から選ばれる: シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル, シクロオクチル, アントラセニル, インドリル, ナフチル, ベンゾチアゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフェニル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ベンゾジオキソラニル, アセナフチル, カルバゾリル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル又はピリミジル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている); 又は $-R^8-L-R^9$ 。

【0039】

この際、2つの上記好ましい実施態様に関して(化合物グループA, B 又は D 又はCに関して)下記の場合が好ましい;

R^8 が次の群から選ばれる:

インドリル, ナフチル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフェニル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ベンゾジオキソラニル, アセナフチル, カルバゾリル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル 又は ピリミジル, フルオレニル, フルオロアンセニル, ベンゾチアゾリル, ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル, ピリジニル, フラニル, ベンゾフラニル, ピラゾリノニル, オキソピラゾリノニル, ピリミジニル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル又はキナゾリニル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている),

L が次の群から選ばれる:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$,

及び(又は) R^9 が次の群から選ばれる:

インドリル, ナフチル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフェニル, インダニル, ベンゾジオキサニル, ベンゾジオキソラニル, アセナフチル, カルバゾリル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル 又は ピリミジル, フルオレニル, フルオロアンセニル, ベンゾチアゾリル, ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル, ピリジニル, フラニル, ベンゾフラニル, ピラゾリノニル, オキソピラゾリノニル, ピリミジニル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル又はキナゾリニル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている),

好ましくは

R^8 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル又はピリミジル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている),

L が次の群から選ばれる:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$,

及び(又は) R^9 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリル, ピラジニル又はピリミジル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている)

特に

10

20

30

40

50

R^8 が置換されていないインドリルから選ばれる：

L は $-S(O)_2-$ から選ばれる；

及び R^9 は置換されていないフェニルから選ばれる。

【0040】

化合物グループ A, B 及び D に関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが好ましい；

R^4 が次の群から選ばれる： $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$,

好ましくは

R^4 が次の群から選ばれる： $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,

10

特に

R^4 が次の群から選ばれる： $-CHR^6R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2R^7$ 。

【0041】

化合物グループ B に関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

R^{11} が次の群から選ばれる： $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,

好ましくは

R^{11} は次の群から選ばれる： $-CHR^6R^7$ 又は $-CHR^6-CH_2R^7$,

特に R^{11} が $-CHR^6R^7$ から選ばれる。

20

この際、2つの上記好ましい実施態様に関して（化合物グループ A, B 又は D 又は C に関して）下記の場合が好ましい；

R^6 が次の群から選ばれる：

H, C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $C(O)OR^{10}$ ；

R^{10} が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

H, C_{1-4} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

30

特に

H, CH_3 及び C_2H_5 。

【0042】

この際、3つの上記好ましい実施態様に関して（化合物グループ A, B 又は D 又は C に関して）下記の場合が好ましい；

R^7 が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル，アリアル又はヘテロアリアル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

好ましくは

R^7 が次の群から選ばれる：シクロブチル，シクロプロピル，シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフエニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフエニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル 又は ピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキソピラゾリノニル，ジオキサソラニル，アダマンチル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

40

特に

50

R⁷ が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）。

【0043】

本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールは下記の群から選ばれるのが好ましい：

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、

- ・ トランス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(3-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ (1H-インドール-3-イル)-酢酸 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシルエステル。

【0044】

本発明の物質は無であるので、これは医薬中の医薬有効物質として適当である。その他の対象は、場合により場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、少なくとも1種の本発明の4-アミノヘキサノール、並びに場合により適当な添加剤及び（又は）助剤及び（又は）場合によりその他の有効物質を含む医薬である。

【0045】

10

20

30

40

50

この際、この医薬は本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも1種と共に、オピオイド、好ましくは強力なオピオイド、特にモルヒネ、あるいは麻酔薬、好ましくはヘキソバルビタールあるいはハロタンを含む場合が好ましい。

【0046】

本発明の医薬は、少なくとも1種の本発明の4-アミノシクロヘキサノールと共に、場合により適当な添加剤及び（又は）助剤、たとえばまた担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び（又は）結合剤を含み、そして液状医薬として注射用溶液、滴剤、又は液剤の形で、半固形医薬として顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、硬膏剤又はエアゾールの形で投与することができる。助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、皮下、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、バツカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかによって依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、ペレット、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が最適である。場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下に溶解された形でデポ剤としての又は硬膏剤としての本発明の4-アミノシクロヘキサノールは、適当な経皮適用調合物である。経口又は経皮投与可能な調合物形態は、本発明の4-アミノシクロヘキサノールを遅延された状態で遊離することができる。原則的に本発明の医薬に、当業者に周知のその他の有効物質を更に添加することができる。

10

【0047】

患者に投与すべき有効物質の量は、患者の体重、投与の種類、症状及び病気の重さに依存して変化する。少なくとも1種の本発明の4-アミノシクロヘキサノールを、通常 0,005 ~ 1000 mg/kg, 好ましくは0,05 ~ 5 mg/kg 投与することができる。

20

【0048】

本発明のその他の対象は、場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも1種を苦痛、特に急性神経障害のあるいは慢性苦痛の治療用医薬の製造に使用する方法である。

30

【0049】

同様に、本発明のその他の対象は、場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを不安状態、ストレス及びストレスと関連する症候群、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、一般的な認知機能障害、学習及び記憶障害（向知性薬として）、禁断症状、アルコール及び（又は）麻薬 - 及び（又は）薬物 - 中毒及び（又は）依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒症、偏頭痛、聴力障害、腸運動障害、摂食障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造に使用する、もしくは筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造に使用する、もしくはオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いた治療の際の同時に投与のための医薬の製造に使用する、あるいは利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬及び（又は）抗不安薬の製造に使用する方法である。

40

【0050】

本発明の別の対象は、医学的に問題となる症状の治療を必要とする、ヒト以外の哺乳類又はヒトを、治療上有効な薬用量の本発明の4-アミノシクロヘキサノール又は本発明の医薬を投与することによって治療する方法である。

【0051】

50

本発明の別の対象は、下記の記載及び実施例に記載するような本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールの製造方法である。

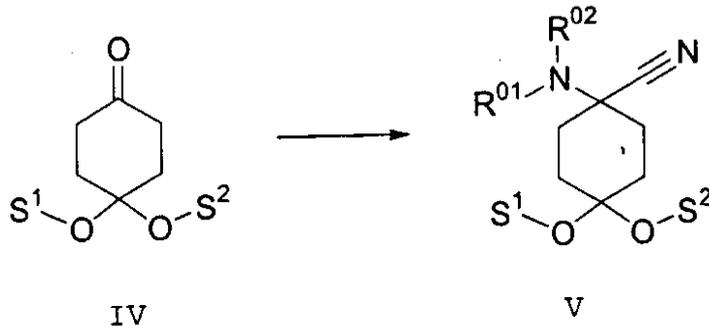
【0052】

したがって、本発明のその他の対象は、化合物グループ Aの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰²で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアニ化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサノール誘導体とし；

【0053】

【化5】



IV

V

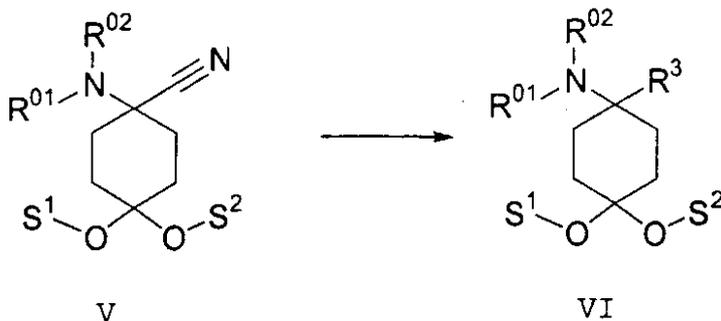
【0054】

場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ；

【0055】

【化6】



V

VI

【0056】

場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を生じ；

10

20

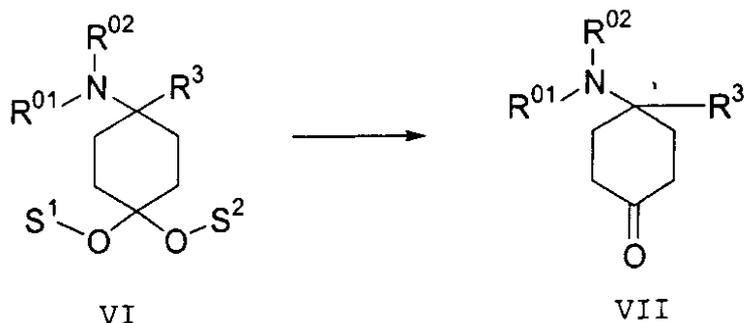
30

40

50

【0057】

【化7】



10

【0058】

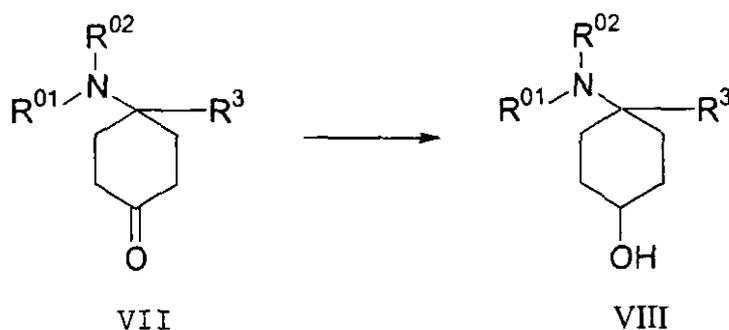
場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体 (complexen Analogon) と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

20

【0059】

【化8】



30

【0060】

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリアルプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす;

40

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は化合物グループAに記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

50

又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する。

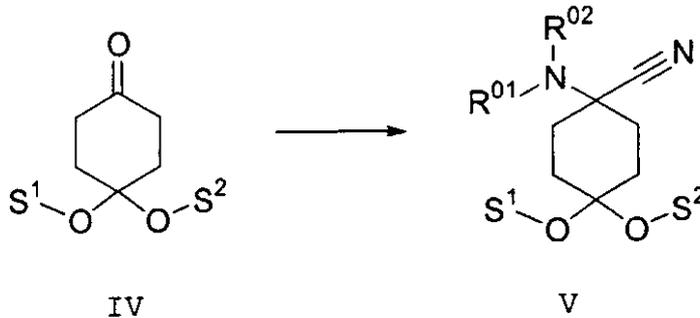
【0061】

本発明のその他の対象は、化合物グループBの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰² で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

【0062】

【化9】



10

20

【0063】

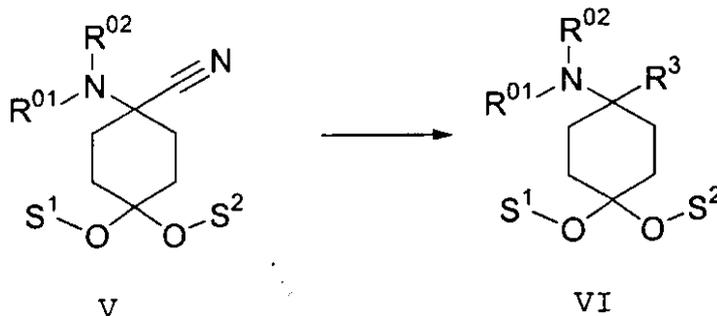
場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ

30

【0064】

【化10】



40

【0065】

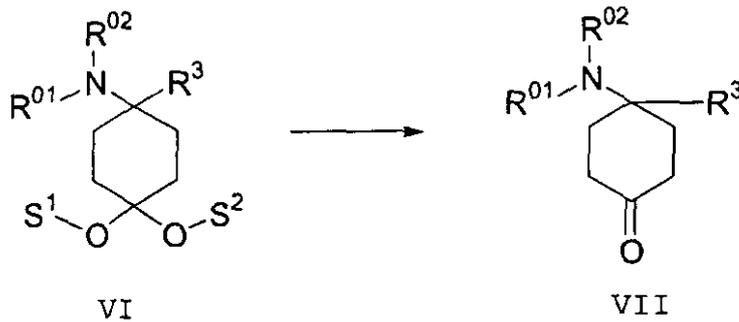
場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ

50

【 0 0 6 6 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 6 7 】

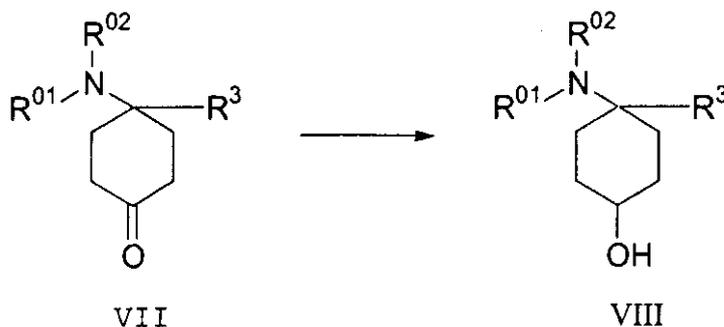
場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

20

【 0 0 6 8 】

【 化 1 2 】



30

【 0 0 6 9 】

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリアルプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす;

40

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は化合物グループBに記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)。

50

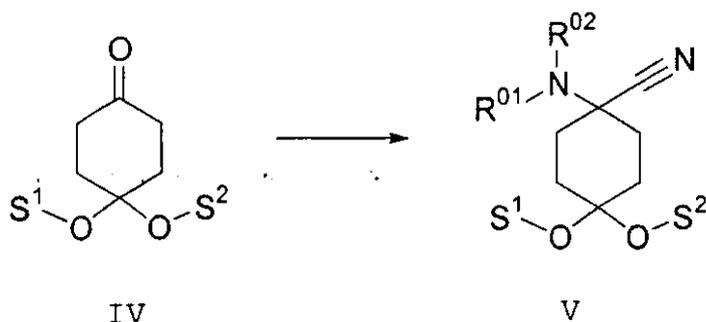
【0070】

本発明のその他の対象は、化合物グループCの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

【0071】

【化13】



10

【0072】

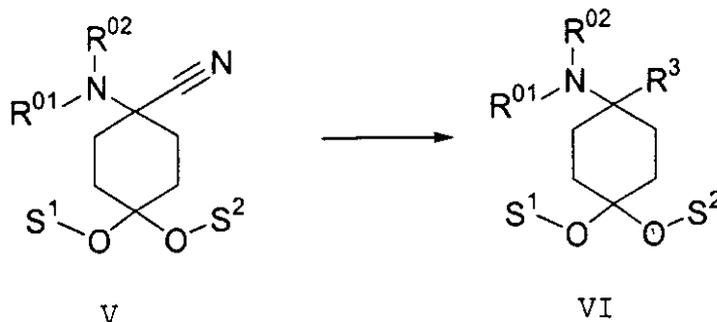
場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

20

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ、

【0073】

【化14】



30

【0074】

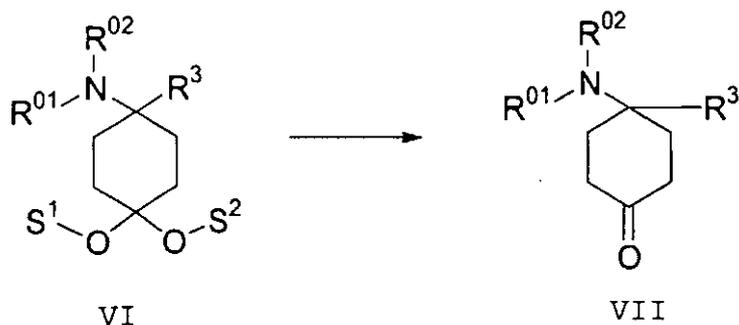
場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

40

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ、

【0075】

【化15】



10

【0076】

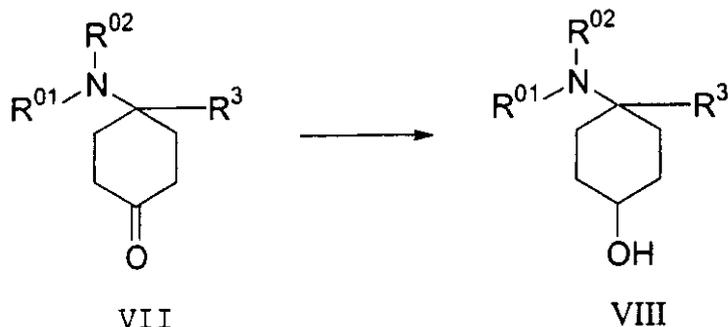
場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式Vで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

20

【0077】

【化16】



30

【0078】

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-, アシル-メチル- 又はアリール-メチル-プロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 $R^{11}-\text{CH}_2-X$ で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン-メチル, アルキル酸-メチル又はメチル-芳香族化合物と反応させて、式IIで表わされる化合物となす;

40

この際 R^1, R^2, R^3 及び R^{11} は化合物グループCに記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^0\text{CH}$

50

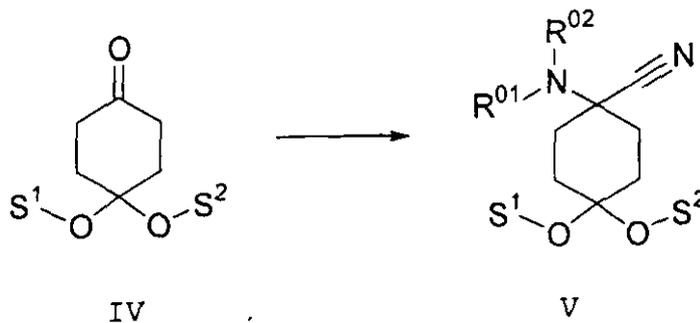
$_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、

本発明のその他の対象は、化合物グループDの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

【0079】

【化17】



10

【0080】

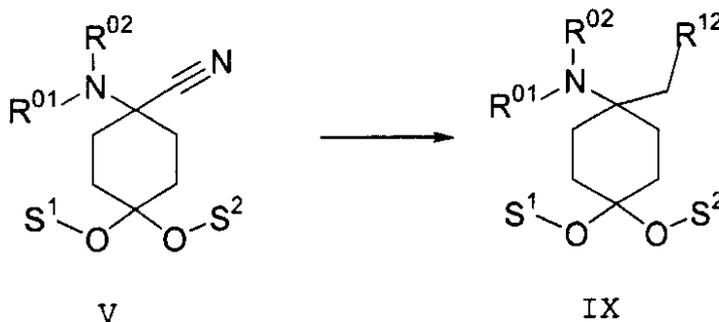
場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

20

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- $\text{CH}_2\text{-R}^{12}$ で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IXで表わされる化合物を生じ；

【0081】

【化18】



30

【0082】

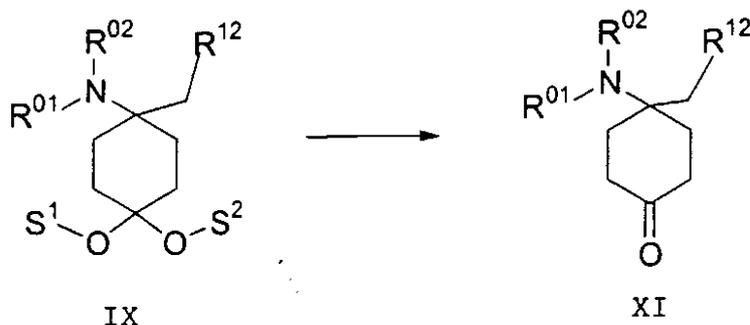
場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

40

c. 式IXで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ；

【0083】

【化19】



10

【0084】

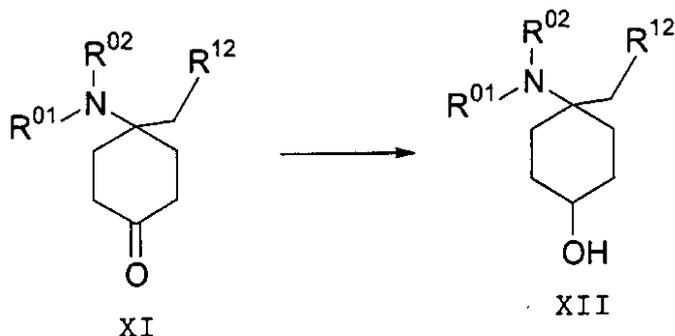
場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

20

【0085】

【化20】



30

【0086】

e. ついで式XIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリアルプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式IIIで表わされる化合物となす;

40

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は化合物グループDに記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^0\text{CH}$

50

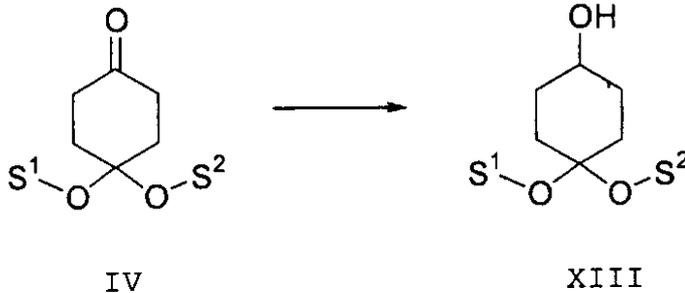
2CH_2 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、

本発明のその他の対象は、化合物グループ Aの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する別の方法である：

a. 次の式 IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 及び $+110\text{ }^\circ\text{C}$ 、又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式 XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

【0087】

【化21】



10

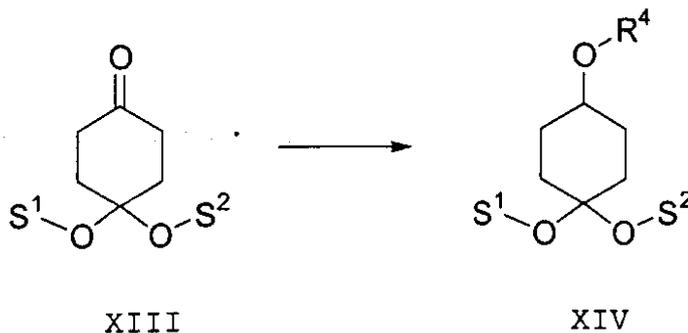
20

【0088】

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基 X を有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式 XIVで表わされる化合物とし；

【0089】

【化22】



30

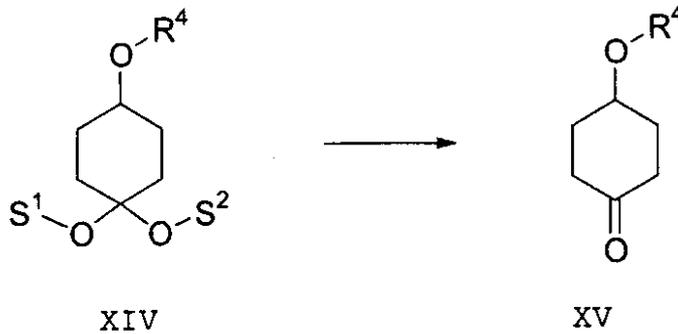
【0090】

c. 式 XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XV で表わされる化合物を生じ；

【0091】

40

【化23】



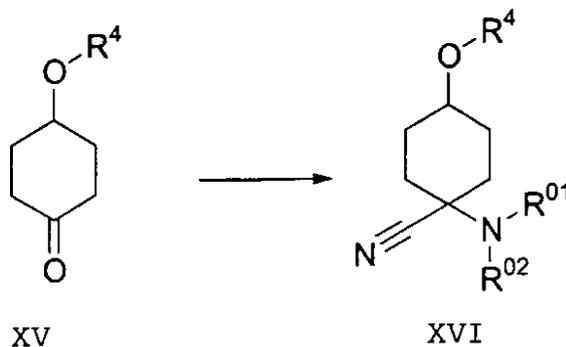
10

【0092】

d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【0093】

【化24】



20

【0094】

e. 式XVIで表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式Iで表わされる化合物となす；

30

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は化合物グループAに記載した意味を有し、及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH； C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-、又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ 意味する。

40

【0095】

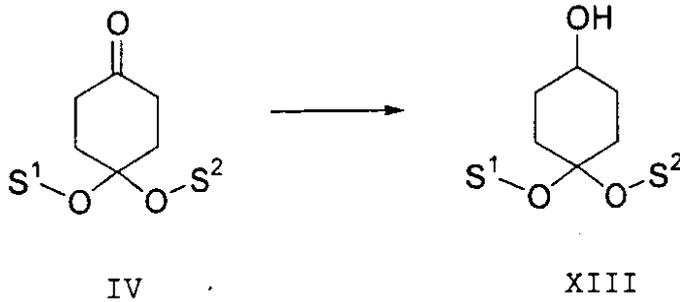
本発明のその他の対象は、化合物グループBの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する別の方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で -70°C 及び $+110^\circ\text{C}$ 、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

50

【0096】

【化25】



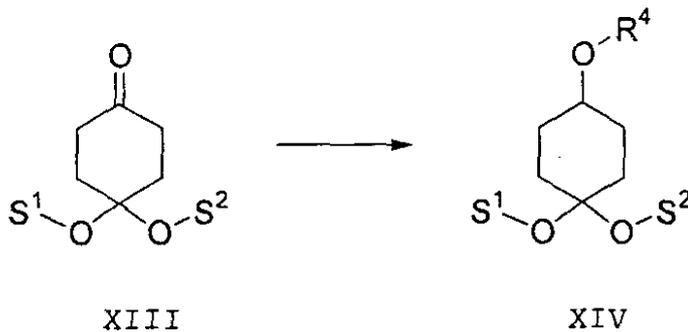
10

【0097】

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

【0098】

【化26】



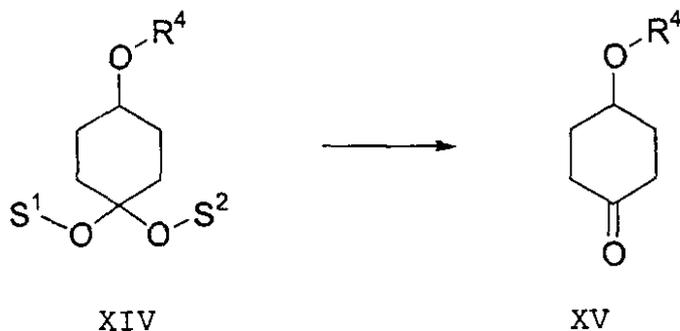
20

【0099】

c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVで表わされる化合物を生じ；

【0100】

【化27】



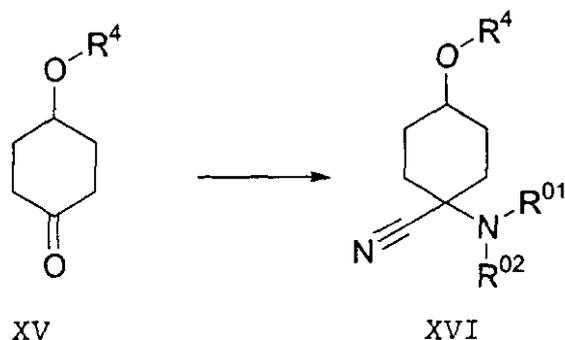
40

【0101】

d. 式XVで表わされる化合物を式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【0102】

【化28】



10

【0103】

e. 式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体を式 金属-R³で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式 Iで表わされる化合物となす；

この際 R¹, R², R³ 及び R⁴ は化合物グループBに記載した意味を有し、及び

R⁰¹ 及び R⁰²は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH；C₁₋₈--アルキル 又は C₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-，又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C₁₋₃-アルキレンを介して結合するアリール，C₃₋₈-シクロアルキル 又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）。

20

【0104】

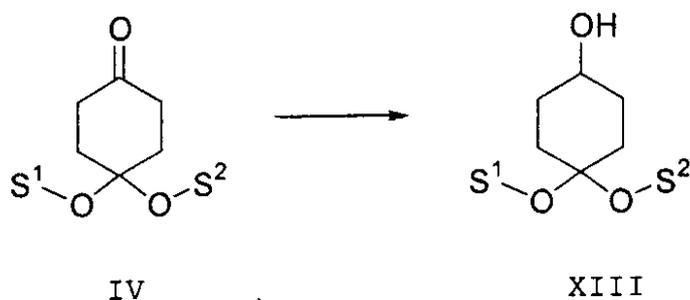
本発明のその他の対象は、化合物グループ Cの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する別の方法である：

a. 次の式IVで表わされる基S¹ 及び S² で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体との温度で -70 °C 及び +110 °C，又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式 XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

30

【0105】

【化29】



40

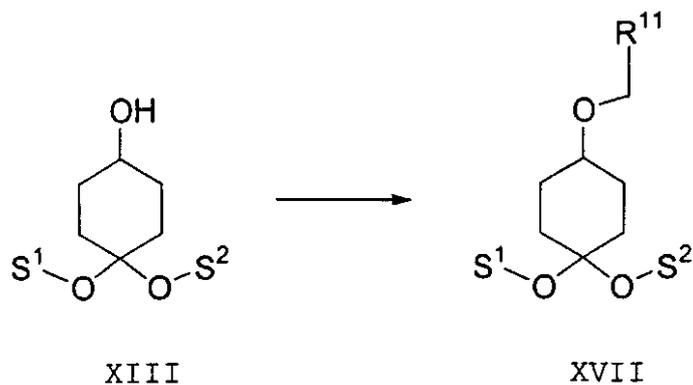
【0106】

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-，アシル-メチル- 又は アリール-メチル-プロマイド，-クロライド，-ヨーダイド，-トリフラートと反応させるか又は式R¹¹-CH₂-Xで表わされる、別の離脱基Xを有するメチル-アルカン，メチルカルボン酸 又は メチル-芳香族化合物と反応させて、式XVIIで表わされる化合物とし；

【0107】

50

【化30】



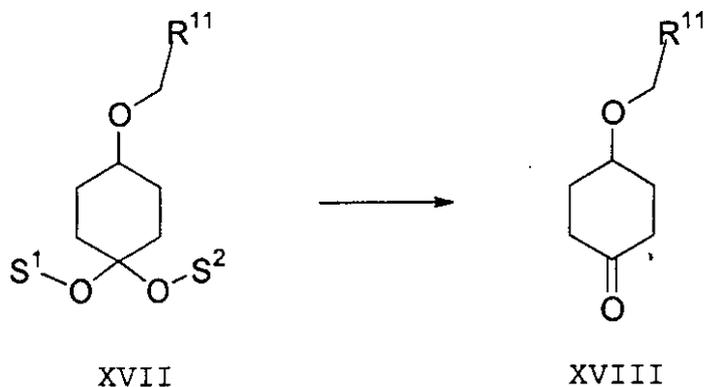
10

【0108】

c. 式XVIIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVIIIで表わされる化合物を生じ;

【0109】

【化31】



20

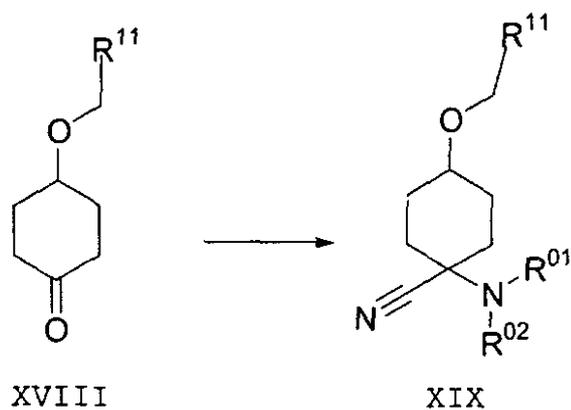
30

【0110】

d. 式XVIIIで表わされる化合物を式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XIXで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【0111】

【化32】



40

【0112】

e. 式XIXで表わされる α -アミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試

50

薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IIで表わされる化合物となす；

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^{11} は化合物グループCに記載した意味を有し、及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH； C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-，又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール， C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ 意味する。

10

【0113】

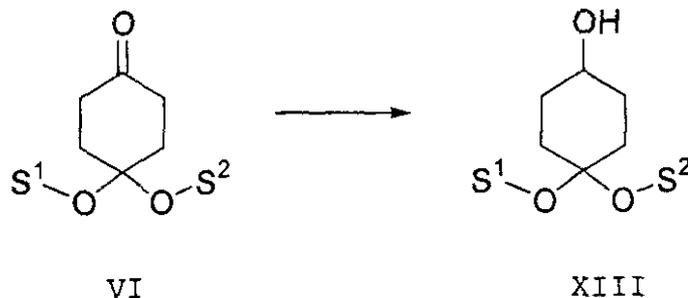
本発明のその他の対象は、化合物グループDの本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノールを次の工程で製造する別の方法である：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体との温度で $-70^\circ C$ 及び $+110^\circ C$ ，又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

20

【0114】

【化33】



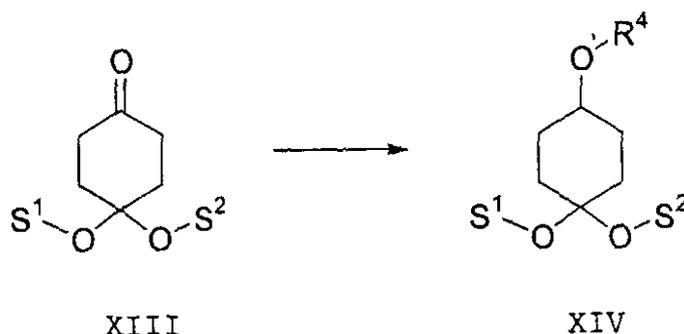
30

【0115】

b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-，アシル-又はアリールプロマイド，-クロライド，-ヨーダイド，-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン，カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

【0116】

【化34】



40

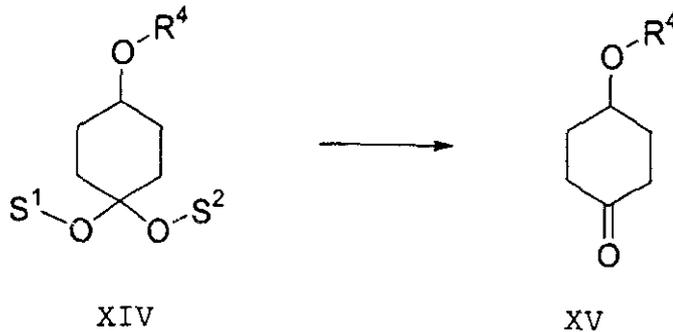
【0117】

50

c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XV で表わされる化合物を生じ;

【0118】

【化35】



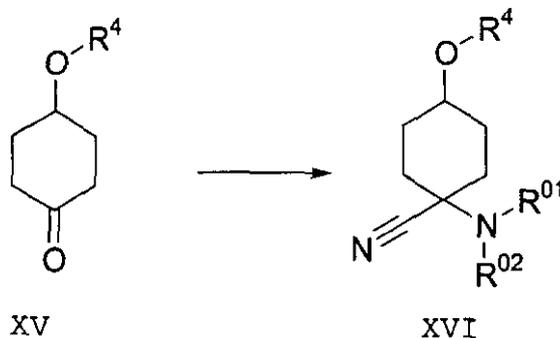
10

【0119】

d. 式XVで表わされる化合物を式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVI で表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【0120】

【化36】



20

30

【0121】

e. 式XVI で表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- CH_2-R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IIIで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は化合物グループDに記載した意味を有し、

及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H;保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は 基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}C$ H_2CH_2 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する。

40

以下に、本発明を例によって詳述するが、本発明はこれによって限定されない。

【実施例】

【0122】

次の実施例は本発明をさらに詳細に説明するために用いるが、一般的な発明思想を制限

50

するものではない。

【0123】

製造された化合物の収率は最適化されていない。

【0124】

全ての温度は未修正である。

【0125】

「エーテル」の記載はジエチルエーテルを意味し、「EE」は酢酸エチルを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味する。「当量」の記載は質量当量を意味し、「Smp.」は融点もしくは溶融範囲を意味し、「RT」は室温を意味し、「Vol.%」は容量%を意味し、「m%」は質量%を意味し、「M」はモル/lで表わされる濃度を示す。

10

【0126】

カラムクロマトグラフィーの固定相として、シリカゲル(シリカゲル 60)(0.040~0.063 mm)(E.メルク社、ダルムシュタット)を使用した。

【0127】

薄層クロマトグラフィー試験は、HPTLC-既製プレート(HPTLC-既成プレート,シリカゲル 60 F 254,E.メルク社,ダルムシュタット)を用いて実施した。

【0128】

クロマトグラフィー試験のための展開剤の混合比は常に容量/容量で表示した。

例 1 & 2: (4-ベンジルオキシ-1-フェニル-シクロヘキシル)ジメチルアミン塩酸塩, 非極性又は極性ジアステレオマー

20

350 gの1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オンを、2000 mlのエタノールに懸濁させ、ついで氷浴冷却しながら28,1 gの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ分けて添加する。

【0129】

室温で一晩攪拌後、攪拌下に先ず750 mlのリン酸緩衝液(pH 7, Merck-Darmstadt), ついで1000 mlのジエチルエーテルを添加し、析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで後洗浄する。ろ液を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。345 gの1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オールが白色固体として得られる。

【0130】

30

225 gの1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オールを1100 mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、攪拌下に少しずつ分けて198 gのカリウムtert.-ブチラートを添加する。1時間後、30分以内に223 gのベンジルククロライドを滴下し、一晩攪拌する。仕込み物を1500 mlの水/氷-混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を高減圧で分別蒸留する。150 °C及びほぼ0,1ミリバールの圧力で294 gの8-ベンジルオキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンが得られる。

【0131】

294 gの8-ベンジルオキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンを1400 mlのジイソプロピルエーテルに溶解させ、580 mlの4モル塩酸を添加する。室温で20時間の攪拌後、300 mlの水及び180 mlの塩化ナトリウム飽和溶液を添加し、更に4時間攪拌する。相を分離し、水相を固形炭酸水素ナトリウムで中和し、繰り返しジイソプロピルエーテルで抽出する。一緒にされた有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。高減圧で蒸留して、231 gの4-ベンジルオキシシクロヘキサノンが得られる。

40

【0132】

130 mlの7,9モルジメチルアミン水溶液, 16 mlのメタノール, 20,0 gの4-ベンジルオキシシクロヘキサノン, 23,2 gのジメチルアミン塩酸塩及び15,3 gのシアン化カリウムから成る混合物を、65時間室温で攪拌し、4回それぞれ120 mlのジエチルエーテルで抽出し、一緒にされた抽出物を蒸発させて、100 mlのジクロロメタンを残留物に添加し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。24,5 g

50

の4-ベンジルオキシ-1-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニトリルが徐々に凝固する帯黄色油状物として得られる。

【0133】

5,00 gの4-ベンジルオキシ-1-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニトリルを 50 ml のテトラヒドロフランに溶解させ、氷浴冷却しながらテトラヒドロフラン中の19,4 mlの2モル フェニルマグネシウムクロライド溶液を窒素雰囲気下で滴下する。室温に加温下で一晩攪拌後、新たに氷浴中で冷却使用し、25 mlの冷塩化アンモニウム溶液 (20 質量パーセント)を添加する。相を分離し、2回それぞれ80 mlのジエチルエーテルで抽出し、一緒にされた有機相を3回それぞれ60 ml 塩酸 (5 質量パーセント)抽出し、一緒にされた酸性抽出物をアンモニア水溶液 (25 質量パーセント) で弱アルカリ性に調整し (pH 8-9), 3回それぞれ80 ml ジエチルエーテルで抽出し、一緒にされた有機抽出物を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた黄色油状物 (4,15 g) を、ジエチルエーテル/ヘキサン (V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。(4-ベンジルオキシ-1-フェニル-シクロヘキシル)ジメチルアミン の非極性ジエステロマー1,83 g 及びその極性ジエステロマー0,38 g が黄色固体又は黄色樹脂として得られる。1,48 gの非極性ジエステロマーを11,8 mlの 2-ブタノンに溶解させ、47 µlの水 及び 665 µl のクロロトリメチルシランを添加し、一晩攪拌する。析出した塩酸塩をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高減圧で乾燥させる。(4-ベンジルオキシ-1-フェニル-シクロヘキシル)ジメチルアミン (例 1)の非極性ジエステロマーの塩酸塩1,55 gが白色固体として得られる。

10

20

【0134】

同様に、379 mg の極性ジエステロマーから300 mg の対応する塩酸塩 (例 2) が得られる。

【0135】

例 3: (1-ベンジル-4-ベンジルオキシ-シクロヘキシル)ジメチルアミン塩酸塩

4,00 g の4-ベンジルオキシ-1-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニトリルを 40 ml のテトラヒドロフランに溶解させ、氷浴冷却しながら テトラヒドロフラン中の2モルベンジルマグネシウムクロライド溶液10,8 mlを窒素雰囲気下で滴下する。室温に加温下に室温に加温下に一晩攪拌後、新たに氷浴中で冷却し 及び 20 ml の冷塩化アンモニウム溶液 (20 質量パーセント)を添加する。相を分離し、2回それぞれ60 ml ジエチルエーテル抽出し、一緒にされた有機相を3回それぞれ50 mlの塩酸 (5 質量パーセント)抽出し、一緒にされた酸性抽出物をアンモニア水溶液 (25 質量パーセント)で弱アルカリ性に調整し (pH 8-9), 3回それぞれ60 mlのジエチルエーテルで抽出し、一緒にされた有機抽出物を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた黄色固体 (3,85 g) を、ジエチルエーテル/ヘキサン (V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。2,45 g (1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)ジメチルアミンが白色固体として得られ、これを例 1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で2,03 gの対応する塩酸塩に移行させる (白色固体)。

30

【0136】

例 4: [4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-フェニル-シクロヘキシル]ジメチルアミン

200 gの 1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オンに、200 mlのメタノール、1680 ml のジメチルアミン水溶液 (40 質量パーセント)、303 gのジメチルアミン塩酸塩 及び 200 gのシアン化カリウムを添加し、約65 時間攪拌する。得られた白色懸濁液を4回それぞれ800 mlのエーテルで抽出し、一緒にされた抽出物を蒸発させて、残留物を約 500 mlのジクロロメタン中に取り、相を分離する。ジクロロメタン相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。265 gの 8-ジメチルアミノ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルが白色固体として得られる。

40

【0137】

50,0 gの8-ジメチルアミノ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルを400

50

ml の分析用テトラヒドロフランに溶解させ、氷浴冷却しながら窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン中にフェニルマグネシウムクロライドを有する、市販の2モル溶液216 mlを滴下し、室温に加温下に一晚攪拌する。後処理のために、攪拌下に氷浴冷却しながら200 mlの氷冷塩化アンモニウム溶液(20 m%)を添加し、30分後相を分離する。水相を2回それぞれ250 mlのエーテルで抽出し、抽出物を有機相と一緒にし、200 mlの水で、ついで200 mlの塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。60,0 gのジメチル-(8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-アミンが得られる。

【0138】

165 mlの塩酸(32 m%)を100 mlの水で希釈し、この約6モル塩酸に60,0 gのジメチル-(8-フェニル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-アミンを添加し、24時間攪拌する。反応混合物を、3回それぞれ50 mlのジエチルエーテルで洗浄し、100 mlの苛性ソーダ溶液(32 m%)でアルカリ性に調整し(pH > 10)、3回それぞれ100 mlジクロロメタンで抽出する。抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。36,1 gの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノンが得られる。

【0139】

3,35 gの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノンを25 mlのイソプロパノールに懸濁させ、氷浴冷却しながら620 mgのナトリウムボラネートを添加し、室温に加温下に一晚攪拌する。6,5 mlの燐酸緩衝液(Phospharpuffer)(pH 7, Merck-Darmstadt)を滴下し、仕込み物を蒸発させる。残留物を10 mlの水及び20 mlのジエチルエーテル中に取り、水酸化カリウムでアルカリ性に調整する。相を分離し、3回それぞれ15 mlのジエチルエーテルで抽出する。一緒にされた有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。2,75 gの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノールが得られる。

【0140】

2,75 gの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノールを20 mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、1,55 gのカリウムtert.-ブチラートを添加し、2,0 gの2-フルオロベンジルクロライドを30分以内に滴下する前に45分間攪拌する。一晚攪拌後、仕込み物を25 mlの氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物(3,41 g)をメタノール/酢酸エチル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。580 mgの[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミンが白色固体として得られる。これを例1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で370 mgの対応する塩酸塩に移行させる。

【0141】

例 5: [1-ベンジル-4-(3-フルオロベンジルオキシ)-シクロヘキシル]ジメチルアミン

50,0 gの8-ジメチルアミノ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルを400 mlの分析用テトラヒドロフランに溶解させ、氷浴冷却しながら窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン中にベンジルマグネシウムクロライドを有する、市販の2モル溶液214 mlを滴下し、室温に加温下に一晚攪拌する。後処理のために、攪拌下に氷浴冷却しながら200 mlの氷冷塩化アンモニウム溶液(20 質量パーセント)を添加し、30分後相を分離する。水相を2回それぞれ250 mlのエーテルで抽出し、抽出物を有機相と一緒にし、200 mlの水で、ついで200 mlの塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。78,4 gの粗生成物を得られ、これは主に(8-ベンジル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ジメチル-アミンから生じ、付加的な精製せずに更に反応させる。

【0142】

200 mlの塩酸(32 m%)を120 mlの水で希釈し、この約6モル塩酸に78,4 gの粗(8-ベンジル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ジメチル-アミンを添加し、24時間攪拌

する。反応混合物を3回それぞれ100 mlのジエチルエーテルで洗浄し、氷浴中で100 mlの苛性ソーダ溶液(32 m%)を用いてアルカリ性に調整し(pH > 10)、3回それぞれ100 mlのジクロロメタンで抽出しする。抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。50,4 gの4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサノンが得られる。

【0143】

40,0 gの4-ベンジル-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサノールを250 mlのイソプロパノールに懸濁させ、氷浴冷却しながら19,9 gナトリウムボラナートを添加し、室温に加温下に一晚攪拌する。65 mlのリン酸緩衝液(pH 7, Merck-Darmstadt)を滴下し、仕込み物を蒸発させる。残留物を水及びジクロロメタンを用いて取り、水酸化カリウムでアルカリ性に調整し、相を分離し、3回ジクロロメタンで抽出する。一緒にされた有機相を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。37,7 gの4-ベンジル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノールが得られる。

10

【0144】

2,65 gの4-ベンジル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノールを20 mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、1,40 gのカリウムtert.-ブチラートを添加し、2,0 gの3-フルオロベンジルクロライドを30分以内で滴下する前に45分間攪拌する。一晚攪拌後、仕込み物を25 ml氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物(3,69 g)をヘキサン/酢酸エチル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。1,96 gの[1-ベンジル-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-シクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で1,13 gの対応する塩酸塩に移行させる(白色固体)。

20

【0145】

例6: [1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン

2,00 gの4-ベンジル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノールを20 mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、1,06 gのカリウムtert.-ブチラートを添加し、1,36 gの3-フルオロベンジルクロライドを30分以内で滴下する前に45分間攪拌する。一晚攪拌後、仕込み物を25 mlの氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物(2,98 g)をヘキサン/酢酸エチル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。913 mgの[1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で620 mgの対応する塩酸塩に移行させる(白色固体)。

30

【0146】

例7: [1-ベンジル-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-シクロヘキシル]ジメチルアミン

2,00 g 4-ベンジル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノールを20 mlのジメチルホルムアミドに溶解させ、1,06 gのカリウムtert.-ブチラートを添加し、1,36 gの4-フルオロベンジルクロライドを30分以内で滴下する前に45分間攪拌する。一晚攪拌後、仕込み物を25 mlの氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物(2,78 g)をヘキサン/酢酸エチル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。1,58 gの[1-ベンジル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-シクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で890 mgの対応する塩酸塩に移行させる(白色固体)。

40

【0147】

例8: [4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン

50

2,00 gの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロ-ヘキサノールを20 ml のジメチルホルムアミドに溶解させ、1,13 gのカリウムtert.-ブチラートを添加し、1,45 g の2-フルオロベンジルクロライドを15分以内に滴下する前に45 分間攪拌する。一晩攪拌後、仕込み物を25 mlの氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物 (2,61 g)をヘキサン/ジエチルエーテル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。1,08 gの [4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例 1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で970 mgの対応する塩酸塩に移行させる。

【0148】

10

例 9: [4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン

2,00 gの 4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロ-ヘキサノールを20 ml のジメチルホルムアミドに溶解させ、1,13 g のカリウムtert.-ブチラートを添加し、1,45 gの 3-フルオロベンジルクロライドを15分以内に滴下する前に45 分間攪拌する。一晩攪拌後、仕込み物を25 ml 氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物 (2,71 g)をヘキサン/ジエチルエーテル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。996 mgの [4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例 1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で720 mg 対応する塩酸塩に移行させる。

20

例 10: [4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン

2,00 gの 4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロ-ヘキサノールを20 ml のジメチルホルムアミドに溶解させ、1,13 g カリウムtert.-ブチラートを添加し、1,45 gの3-フルオロベンジルクロライド を15分以内に滴下する前に45 分間攪拌する。一晩攪拌後、仕込み物を25 mlの氷水に注ぎ、繰り返し酢酸エチルで抽出する。一緒にされた抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物 (2,66 g)をヘキサン/ジエチルエーテル(V:V = 1:1)を用いてシリカゲル上で分離する。1,02 gの [4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミンが得られ、これを例 1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で1,05 gの対応する塩酸塩に移行させる。

30

【0149】

例 11: (4-ベンジルオキシ-1-チオフエン-2-イル-シクロヘキシル)ジメチルアミン、非極性又は極性ジアステレオマー

4,67 gの2-ヨードチオフエンを20 mlのテトラヒドロフランに溶解させ、氷浴冷却しながらテトラヒドロフラン中に2モルイソプロピルマグネシウムクロライドを有する溶液7,26 mlを窒素雰囲気下で滴下する。1時間後、2,50 gの 4-ベンジルオキシ-1-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニトリルを滴下し、10 mlのテトラヒドロフランに溶解させる。室温に加温下に一晩攪拌後新たに氷浴中で冷却し、25 mlの冷 塩化アンモニウム溶液 (20 m%) を添加する。相を分離し、3回それぞれ40 mlのジエチルエーテル 抽出し、一緒にされた有機相を 硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、ろ過し、蒸発させる。得られた粗生成物 (3,82 g)をジエチルエーテルを用いてシリカゲル上で分離する。(4-ベンジルオキシ-1-チオフエン-2-イル-シクロヘキシル)ジメチルアミンの非極性ジアステレオマー1,59 g及びその極性ジアステレオマー260 mgが得られ、これを例 1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で1,11 g (例 11) 又は210 mg (例 12)の対応する塩酸塩に移行させる。

40

例 13 & 14: (1H-インドール-3-イル)-酢酸 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル エステル塩酸塩、非極性又は極性ジアステレオマー

50

175 mgの(1H-インドール-3-イル)-酢酸及び219 mgの4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノール(例4と同様なジアステレオマー混合物)に、アルゴン及び氷冷却下で5 mlの乾燥ジクロロメタン及び5 mlの乾燥THFからなる混合物中で206 mgのジクロロヘキシルカルボジイミド及び12 mgの4-ジメチルアミノピリジンを添加し、一晚攪拌する。生じる固体をろ過し、少量のジエチルエーテルで洗浄する。得られたる液を蒸発させ、残留物をそれぞれ10 mlの2モル炭酸水素ナトリウム溶液及び酢酸エチルからなる混合物と共に5分間攪拌する。相を分離し、水相を3回それぞれ10 ml酢酸エチルで抽出し、一緒にされた有機相を10 mlの水で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、蒸発させる。残留物として2つの可能なジアステレオマーエステルの混合物が得られ、これをメタノールを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離する。60 mgの非極性ジアステレオマー及び108 mgの極性ジアステレオマーが無色油状物として得られ、これを例1に記載したようにクロロトリメチルシラン及び水を用いて2-ブタノン中で65 mg(例13)又は18 mg(例14)の対応する塩酸塩に移行させる。

【0150】

ORL1-結合の測定

一般式Iで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体を組み換えCHO-ORL1-細胞の膜を用いた³H-ノシセプチン/オルファニンFQとのレセプター結合アッセイで試験する。このテストシステムはArdati等(Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824)によって提案された方法にしたがって実施する。³H-ノシセプチン/オルファニンFQの濃度はこの試験の場合に0.5 nMである。この結合アッセイを、50 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM MgCl₂及び1 mM EDTA中でそれぞれ200 µlの仕込み物あたり膜タンパク質それぞれ20 µgを用いて実施する。ORL1-レセプターへの結合は、それぞれ1 mgのWGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, フライブルグ)の使用下に室温でこの仕込み物を1時間インキュベートし、ついでシンチレーションカウンターのTrilux (Wallac, フィンランド)中で測定することによって決定される。この親和性を、K_i-値として表わす。

【0151】

例1~5のこれらの化合物それぞれについて、記載した分子薬理学試験にしたがってORL1-レセプターに対する親和性を測定する。対応するK_i-値を表1に示す。

【0152】

マウスに関するテイルフリック試験(Tail-Flick-Test)での痛覚麻痺試験

マウスをそれぞれ、別々にテストケージに入れ、尾の付け根にランプ(Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess)の焦点を合わせた熱光線を照射する。このランプの強さは、ランプをつけてから尾の突然の痙攣動作までの時間(苦痛潜時)が未処理のマウスの場合に3~5秒となるように調整した。本発明の化合物を含む溶液又はその都度の比較溶液の投与の前に、これらのマウスを5分間の間に2回予備試験し、この測定の平均値を前処理平均値として算出する。

【0153】

次いで、一般式Iで表わされる本発明の化合物の溶液及び比較溶液を静脈内投与する。苦痛測定を静脈内投与後のそれぞれ10分、20分、40分及び60分に行う。この痛覚麻痺作用を、下記式にしたがって苦痛潜時(最大に起こりうる抗侵害受容作用効果%)の増加率として測定した。

【0154】

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

この場合、時間T₀は投与前の潜在時間を表し、時間T₁は有効物質組み合わせの投与後の潜在時間を示し、時間T₂は最大露光時間(12秒)を示す。

【0155】

表 1:

【0156】

【表 1】

例	K_i (μM) ORL1-結合アッセイ	コントロールグループ*に対する Tail-Flick 百分率での抗侵害受容 作用
1	0,09	74 (1)
2	0,40	
3	0,10	96 (1)
4	0,20	53 (1)
5	0,10	92 (1)
6	0,40	68 (1)
7	0,20	79 (1)
8	0,10	46 (1)
9	0,03	98 (1)
10	0,04	96 (1)
11	0,009	100 (10)
12	0,25	
13	0,003	
14	0,09	

10

20

【0157】

*: 括弧内に、静脈内投与の際の投与量 (mg/kg) を記載する。

30

本発明の置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体の非経口溶液
本発明による置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体 (この場合例11による) 38 g
を注射用水1リットルに室温で溶解させ、ついで注射用無水グルコースの添加によって等
張条件に調整する。

【手続補正書】

【提出日】平成16年3月1日(2004.3.1)

【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

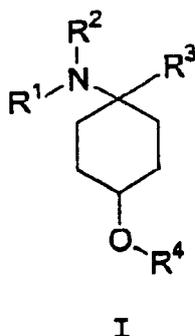
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 I

【化 1】



{ 式中、

基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ ；又は $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されてい

ない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ,

R^8 は次の群から選ばれる :

C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ,

L は次の群から選ばれる :

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる :

H; C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 。 }

で表わされる置換された 4-アミノシクロヘキサノール

(但し、

R^4 は CH_3 でなく、そして

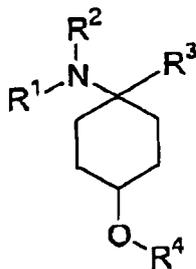
基 R^1 及び R^2 が一緒になって $(CH_2)_5$ を意味する場合, R^4 は $-CH_2-$ フェニルでない。))

。

【請求項 2】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 I

【化 2】



I

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる : H; C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R^2 は次の群から選ばれる : H; C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C_{3-8} -シクロアルキル (

これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリアル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリアル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$ ；又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；又は $C(O)O-R^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^8 は次の群から選ばれる：

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

Lは次の群から選ばれる：

$-C(O)-NH-$ ， $-NH-C(O)-$ ， $-C(O)-O-$ ， $-O-C(O)-$ ， $-O-$ ， $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる：

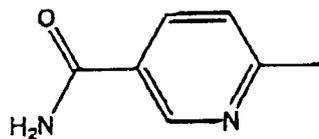
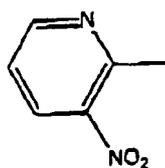
H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリアル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

(但し、

R^1 及び R^2 が H を、 R^3 が CH_3 を示す場合、 R^4 は式

【化3】

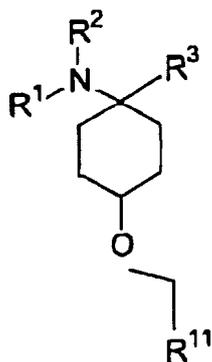


で表わされる基でない。) _____

【請求項3】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式II

【化4】



II

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{C}$ H_2 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^{11} は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-CHR^6R^7$ ， $-CHR^6-CH_2R^7$ ， $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$ ； 又は $-R^8-L-R^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； 又は $C(O)O-R^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^8 は次の群から選ばれる：

C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

L は次の群から選ばれる：

$-C(O)-NH-$ ， $-NH-C(O)-$ ， $-C(O)-O-$ ， $-O-C(O)-$ ， $-O-$ ， $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； アリール（これは1回又は多数回置換されてい

るか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) }

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

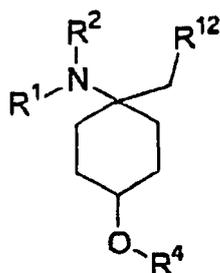
(但し、

基 R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_5$ を意味する場合、 R^{11} はフェニルでない。)

【請求項4】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、一般式 III

【化5】



III

{ 式中、

R^1 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^2 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数

回置換されているか又は置換されていない) ; 又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル, (これは飽和又不飽和, それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない) ;

R^{12} は次の群から選ばれる: C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 又は C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^4 は次の群から選ばれる: C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; 又は $-R^8-L-R^9$;

R^6 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は $C(O)O-R^{10}$;

R^{10} は次の群から選ばれる:

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

R^7 は次の群から選ばれる:

H; C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない),

R^8 は次の群から選ばれる:

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない),

L は次の群から選ばれる:

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ 又は $-S(O)_2-$

R^9 は次の群から選ばれる:

H; C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) }

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項5】

R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は (CH_2)

3.6 を意味する；

R⁵が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくはR¹及びR²は一緒になって環を形成し、そして又は(CH₂)₄₋₅意味する、請求項1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項6】

R¹が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R²が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R¹が次の群から選ばれる：H；C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際R¹及びR²が2つともHであってはならない，

R²が次の群から選ばれる：H；C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

特に

R¹及びR²がメチルを意味する、

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項7】

R¹が次の群から選ばれる：C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R²が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

又は基R¹及びR²が一緒になって環を形成し、そしてCH₂CH₂OCH₂CH₂，CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂又は(CH₂)₃₋₆を意味し，

R⁵が次の群から選ばれる：H；C₁₋₈-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

好ましくは

R¹が次の群から選ばれる：C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；この際R¹及びR²が2つともHであってはならない，

R²が次の群から選ばれる：H；C₁₋₄-アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）

又は基R¹及びR²が一緒になって環を形成し、そして(CH₂)₄₋₅を意味し，

特に

R¹及びR²がメチルを意味する、

請求項3又は4の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項8】

R³が次の群から選ばれる：C₃₋₈-シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

好ましくは

R³が次の群から選ばれる：C₅₋₆-シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル，ナフチル，アントラセニル，チオフェニル，ベンゾチオフェニル，ピリジル，フリル，ベンゾフラニル，ベンゾジオキサニル，インドリ

ル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、又は飽和、非分枝状 C_{1-2} -アルキル-基を介して結合する C_{5-6} -シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R^3 が次の群から選ばれる：フェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和、非分枝状 C_{1-2} -アルキル-基を介して結合するフェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、請求項1、2又は3のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項9】

R^{12} が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-2} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル、（これは飽和又不飽和、それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）；

好ましくは

R^{12} が次の群から選ばれる： C_{5-6} -シクロアルキル（これは置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、又は CH_2 -基を介して結合する C_{5-6} -シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントラセニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、インドリル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ピロリル、ピリミジル又はピラジニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

特に

R^{12} が次の群から選ばれる：フェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は飽和、非分枝状 CH_2 -基を介して結合するフェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）、請求項4記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項10】

R^4 が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

好ましくは

R^4 が次の群から選ばれる：シクロブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アントラセニル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフェニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル、フルオレニル、フルオロアンセニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピラゾリノニル、オキソピラゾリノニル、ジオキサニル、アダマンチル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、フ

タラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

特に

R^4 が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾチアゾリル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ 、

請求項 1, 2又は4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 1】

R^{11} が次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル，アリアル又はヘテロアリアル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ ；

好ましくは

R^{11} が次の群から選ばれる：シクロブチル，シクロプロピル，シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル 又は ピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキサピラゾリノニル，ジオキサソラニル，アダマンチル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$

特に

R^{11} が次の群から選ばれる：シクロペンチル，シクロヘキシル，シクロヘプチル，シクロオクチル，アントラセニル，インドリル，ナフチル，ベンゾチアゾリル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；又は $-R^8-L-R^9$ 、

請求項 3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 2】

R^8 が次の群から選ばれる：

インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル 又は ピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル 又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル，ピリジニル，フラニル，ベンゾフラニル，ピラゾリノニル，オキサピラゾリノニル，ピリミジニル，キノリニル，イソキノリニル，フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている）；

L が次の群から選ばれる：

$-C(0)-NH-$ ， $-NH-C(0)-$ ， $-C(0)-O-$ ， $-O-C(0)-$ ， $-O-$ ， $-S-$ 又は $-S(O)_2-$ ，

及び（又は） R^9 が次の群から選ばれる：

インドリル，ナフチル，ベンゾフラニル，ベンゾチオフェニル，インダニル，ベンゾジオキサニル，ベンゾジオキサソラニル，アセナフチル，カルバゾリル，フェニル，チオフェニル，フリル，ピリジル，ピロリル，ピラジニル 又は ピリミジル，フルオレニル，フルオロアンセニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾトリアゾリル 又は ベンゾ[1,2,5]チアゾリル

又は 1,2-ジヒドロアセナフテニル, ピリジニル, フラニル, ベンゾフラニル, ピラゾリ
ノニル, オキソピラゾリノニル, ピリミジニル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジ
ニル又はキナゾリニル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換さ
れている),

好ましくは

R^8 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリ
ル, ピラジニル又はピリミジル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数
回置換されている),

L が次の群から選ばれる:

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- 又は -S(O)₂-,

及び(又は) R^9 が次の群から選ばれる:

インドリル, ベンゾチオフェニル, フェニル, チオフェニル, フリル, ピリジル, ピロリ
ル, ピラジニル又はピリミジル(これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数
回置換されている)

特に

R^8 が置換されていないインドリルから選ばれる:

L は -S(O)₂- から選ばれる;

及び R^9 は置換されていないフェニルから選ばれる、

請求項 3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 3】

R^4 が次の群から選ばれる: -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-
CH₂R⁷,

好ましくは

R^4 が次の群から選ばれる: -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ 又は -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷,

特に

R^4 が次の群から選ばれる: -CHR⁶R⁷ 又は -CHR⁶-CH₂R⁷、

請求項 1, 2 又は 4のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 4】

R^{11} が次の群から選ばれる: -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ 又は -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷,

好ましくは

R^{11} は次の群から選ばれる: -CHR⁶R⁷ 又は -CHR⁶-CH₂R⁷,

特に R^{11} が -CHR⁶R⁷ から選ばれる、

請求項 3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 5】

R^6 が次の群から選ばれる:

H, C₁₋₄-アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換され
ているか又は置換されていない); 又は C(O)O R¹⁰ ;

R^{10} が次の群から選ばれる: C₁₋₄-アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分
枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

好ましくは

H, C₁₋₄-アルキル(これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換され
ているか又は置換されていない);

特に

H, CH₃及び C₂H₅、

請求項 13又は14記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項 1 6】

R^7 が次の群から選ばれる: C₃₋₈-シクロアルキル, アリール又はヘテロアリール(これ
らはそれぞれ置換されていないか又は1回又は多数回置換されている);

好ましくは

R⁷ が次の群から選ばれる：シクロブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アントラセニル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソラニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフェニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル、フルオレニル、フルオロアンセニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はベンゾ[1,2,5]チアゾリル又は1,2-ジヒドロアセナフテニル、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピラゾリノニル、オキソピラゾリノニル、ジオキサソラニル、アダマンチル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル又はキナゾリニル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は複数回置換されている）；

特に

R⁷ が次の群から選ばれる：シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アントラセニル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソラニル、アセナフチル、カルバゾリル、フェニル、チオフェニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ピラジニル又はピリミジル（これらはそれぞれ置換されていないか又は1回又は複数回置換されている）、請求項13～15のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項17】

次の群から選ばれる：

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、

- ・ トランス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(4-ベンジルオキシ-1-フェニルシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ シス-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)-シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルベンジル)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(3-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(2-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ シス-[1-ベンジル-4-(4-フルオロベンジルオキシ)シクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェニルシクロヘキシル]-ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ トランス-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-フェネチルシクロヘキシル]ジメチルアミン
- ・ (1H-インドール-3-イル)-酢酸 4-ジメチルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル エステル；

請求項1～16のいずれか1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール。

【請求項18】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアス

テレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~17のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも 1種並びに場合により適当な添加剤及び(又は)助剤及び(又は)場合によりその他の有効物質を含有する医薬。

【請求項 19】

医薬が置換された4-アミノシクロヘキサノール少なくとも 1種と共に、オピオイド、好ましくは強力なオピオイド、特にモルヒネ、あるいは麻酔薬、特にヘキソバルピタールあるいはハロタンを含む、請求項18記載の医薬。

【請求項 20】

場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~17のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールを苦痛、特に急性神経障害のあるいは慢性苦痛の治療用医薬の製造に使用する方法。

【請求項 21】

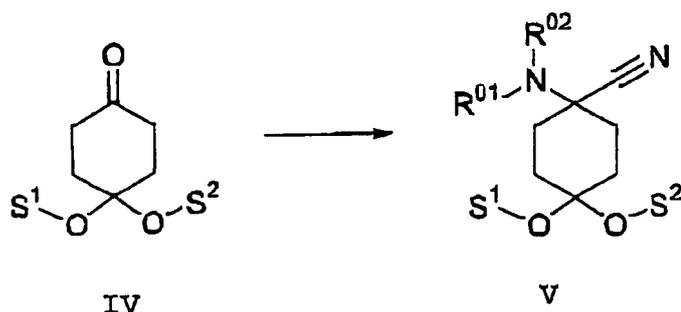
場合により、そのラセミ化合物、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの形にある、又は任意の混合比でのその立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物の形にある、示した形又はその酸又はその塩基の形にある、又はその塩の形にある、特に生理学的に許容し得る塩の形にある、又はその溶媒和物、特に水和物の形にある、請求項 1~17のいずれか 1つに記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールを、不安状態、ストレス及びストレスと関連する症候群、うつ病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、一般的な認知機能障害、学習及び記憶障害(向知性薬として)、禁断症状、アルコール-及び(又は)麻薬-及び(又は)薬物-中毒及び(又は)依存症、性的機能障害、心臓血環疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒症、偏頭痛、聴力障害、腸運動障害、摂食障害、食欲不振、脂肪過多症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁を治療するための医薬の製造に使用する、もしくは筋弛緩剤、抗痙攣剤又は麻酔剤としての医薬の製造に使用する、もしくはオピオイド鎮痛剤又は麻酔剤を用いた治療の際の同時に投与のための医薬の製造に使用する、あるいは利尿薬又は抗ナトリウム排泄増加薬及び(又は)抗不安薬の製造に使用する方法。

【請求項 22】

請求項 1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの製造にあたり、次の工程からなる:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサノン-1,4-ジオンを式HNR⁰¹R⁰²で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキシ-シクロヘキサノールカルボニトリル誘導体とし;

【化 6】

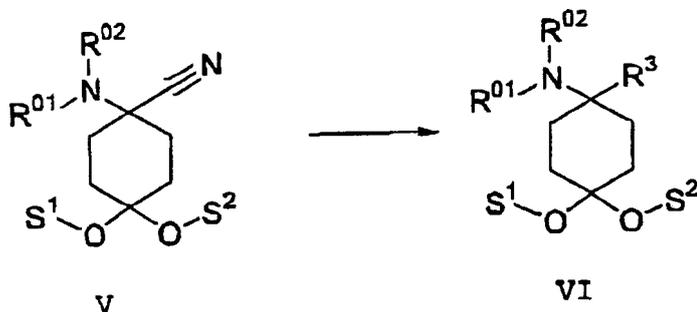


場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又は

スルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ

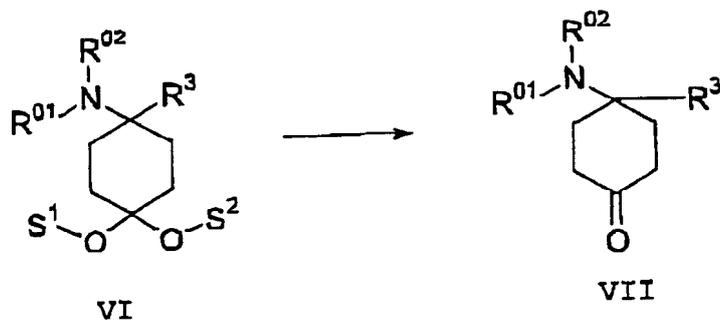
【化7】



場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ

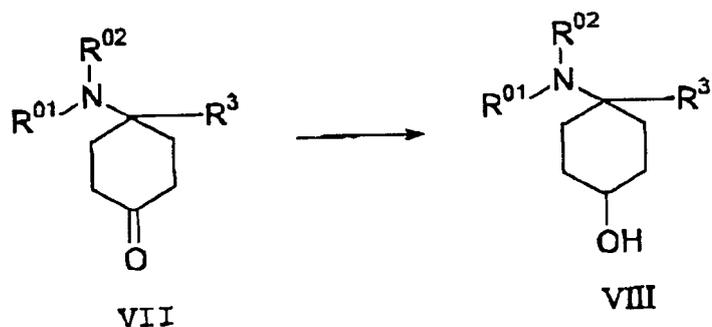
【化8】



場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし

【化 9】



e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリアルプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項1に記載した意味を有し、

そして

基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する、

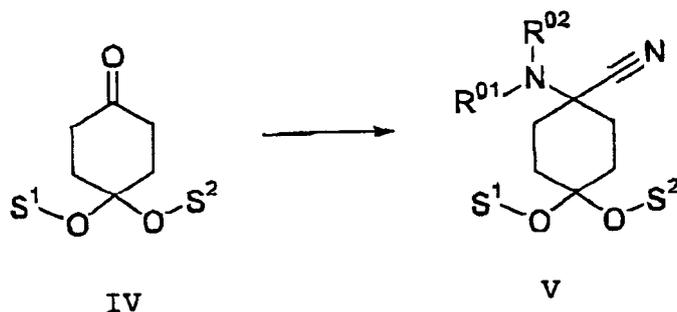
上記製造方法。

【請求項 2 3】

請求項 2記載の置換された4-アミノヘキサノールの製造にあたり、次の工程からなる:

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

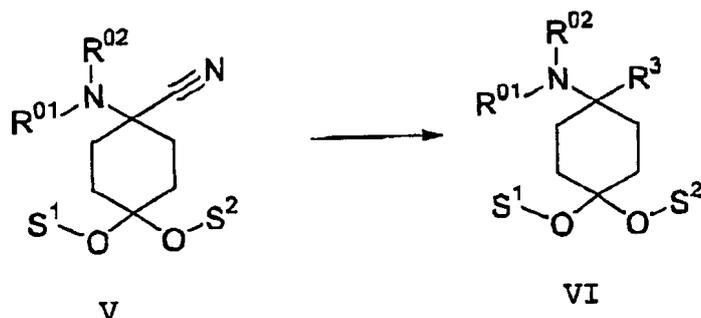
【化 1 0】



場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬, 好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ;

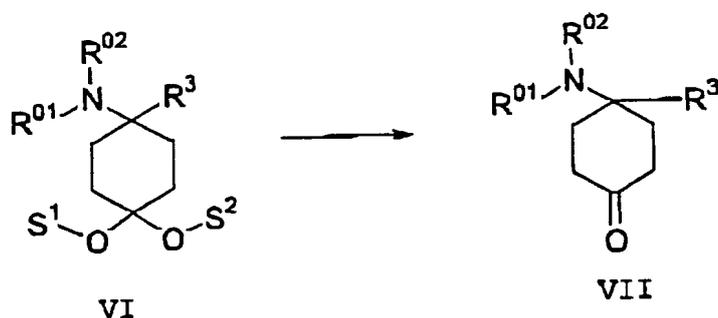
【化 1 1】



場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ;

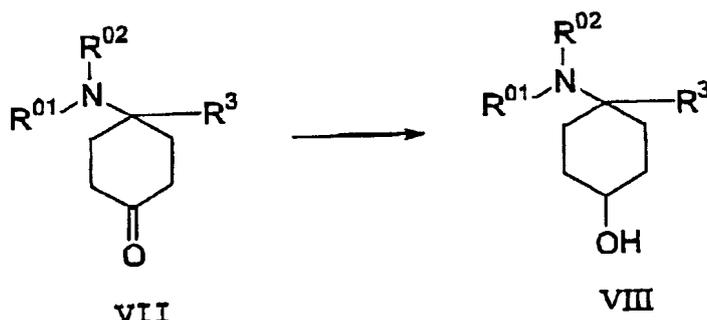
【化 1 2】



場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ $+110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

【化 1 3】



e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリールプロマイド,

-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基 X を有するアルカン、アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす；

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項2に記載した意味を有し、そして

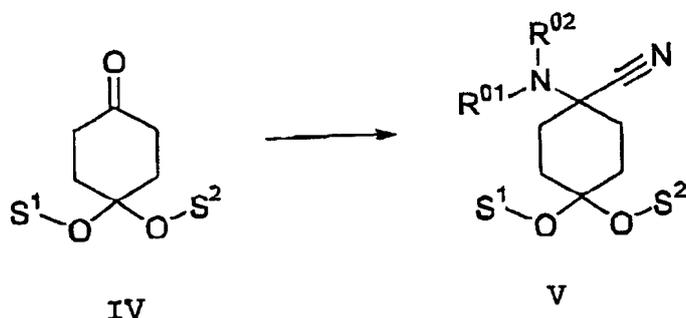
R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH； C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-，又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール， C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）、上記製造方法。

【請求項24】

請求項3記載の置換された4-アミノヘキサノールの製造にあたり、次の工程からなる：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

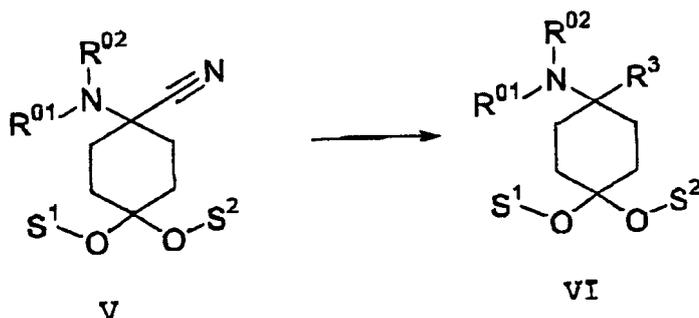
【化14】



場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- R^3 で表わされる金属有機試薬，好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式VIで表わされる化合物を生じ；

【化15】

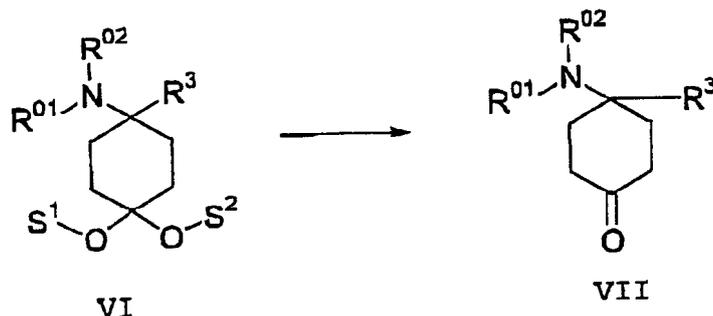


場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = 保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び（又は） R^{01} 及び（又は） R^{02} = Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護

基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式VIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ；

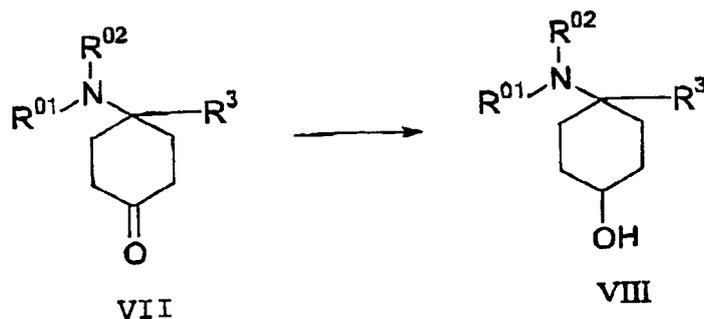
【化16】



場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし；

【化17】



e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-, アシル-メチル- 又はアリール-メチル-プロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 $R^{11}-\text{CH}_2-\text{X}$ で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン-メチル, アルキル酸-メチル又はメチル-芳香族化合物と反応させて、式IIで表わされる化合物となす；

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^{11} は請求項3に記載した意味を有し、

そして

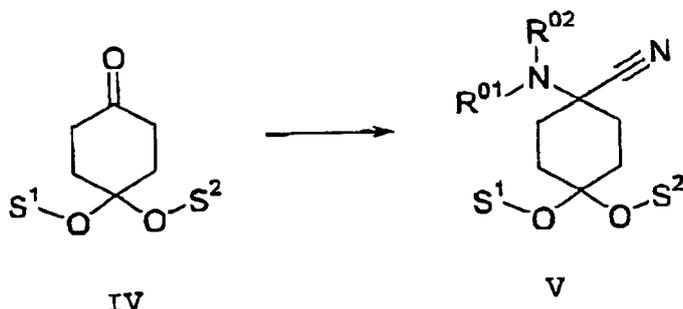
R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH； C_{1-8} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-, 又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^0\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、
上記製造方法。

【請求項 25】

請求項4記載の置換された4-アミノヘキサノールの製造にあたり、次の工程からなる：

a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在でシアニド、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、次の式Vで表わされる、保護されたN置換された1-アミノ-4-オキソ-シクロヘキサンカルボニトリル誘導体とし、

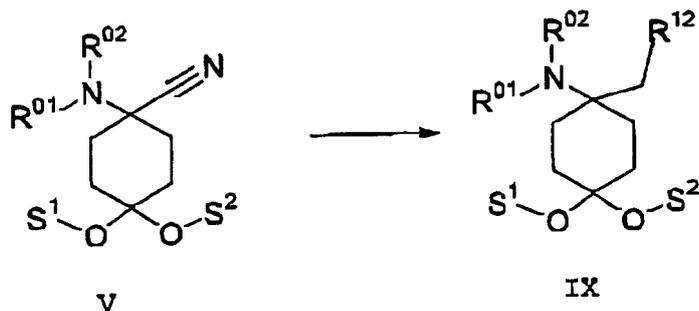
【化18】



場合により、引き続き任意の順序で、及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

b. 式Vで表わされるアミノニトリルを、式金属- CH_2-R^{12} で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IXで表わされる化合物を生じ；

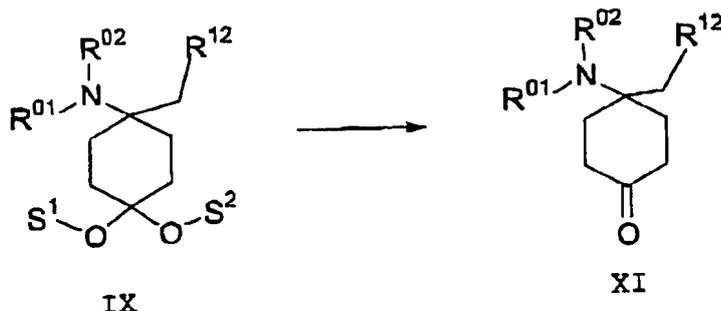
【化19】



場合により引き続き任意の順序で及び場合により繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

c. 式IXで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させて、式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を生じ；

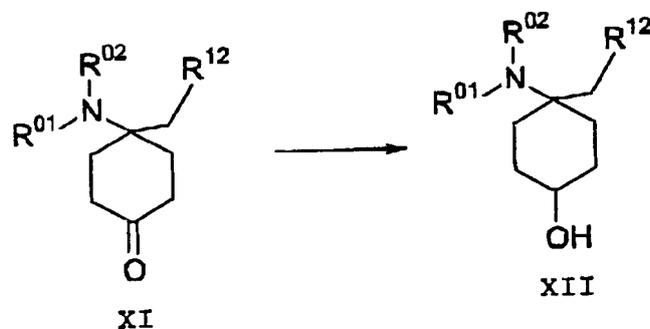
【化20】



場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式XIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体と $-70^{\circ}\text{C} \sim +110^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし;

【化21】



e. ついで式XIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-, アシル- 又はアリアルプロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン, アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式IIIで表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は請求項4に記載した意味を有し、

そして

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又はヘテロアリール (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、

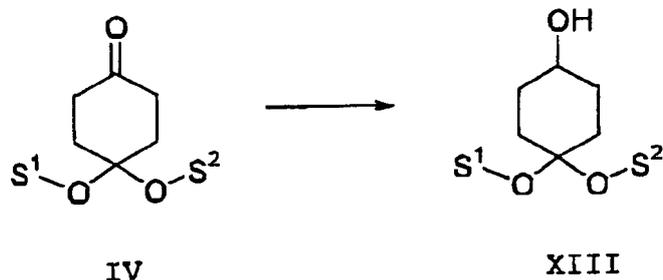
上記製造方法。

【請求項26】

請求項1記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程からなる:

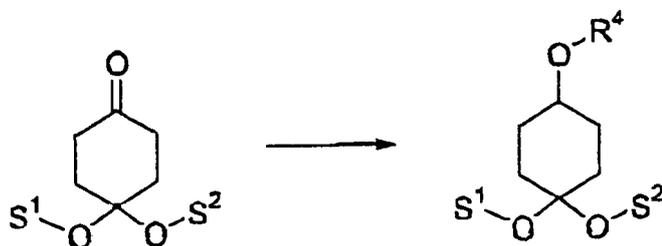
a. 次の式IVで表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 及び $+110\text{ }^\circ\text{C}$ 、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

【化22】



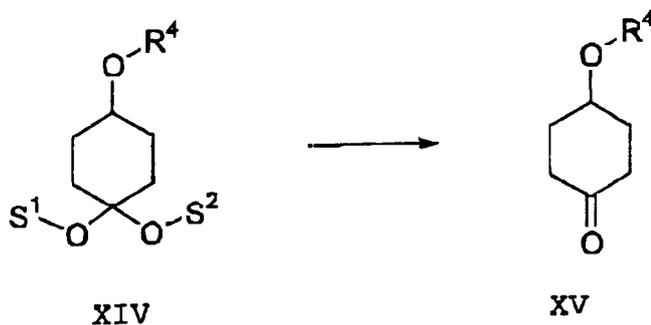
b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシル-又はアリアルブロマイド、-クロライド、-ヨウダイド、-トリフラートと反応させるか又は別の離脱基Xを有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物 R^4X と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

【化23】



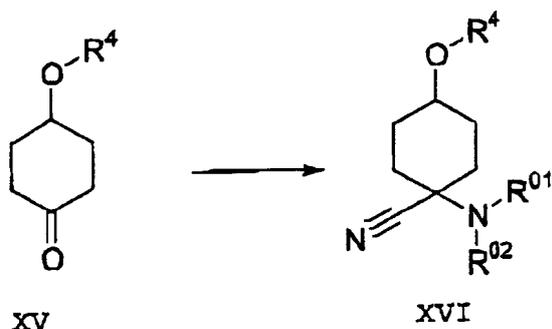
c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVで表わされる化合物を生じ；

【化24】



d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物、好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVIで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化25】



e. 式XVIで表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属-R³で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式Iで表わされる化合物となす；

この際 R¹, R², R³ 及び R⁴ は請求項1に記載した意味を有し、

及び

基 R⁰¹ 及び R⁰² は一緒になって環を形成し、そして CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁰⁶CH₂CH₂ 又は (CH₂)₃₋₆ 意味する、

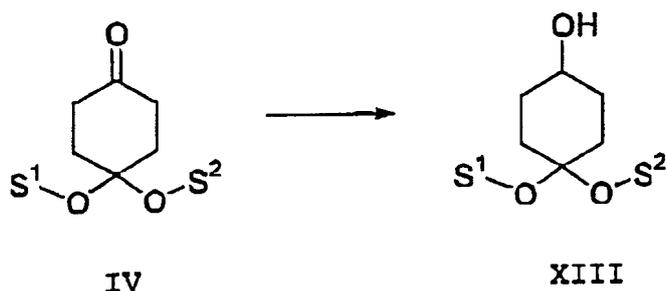
上記製造方法。

【請求項27】

請求項2記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程からなる：

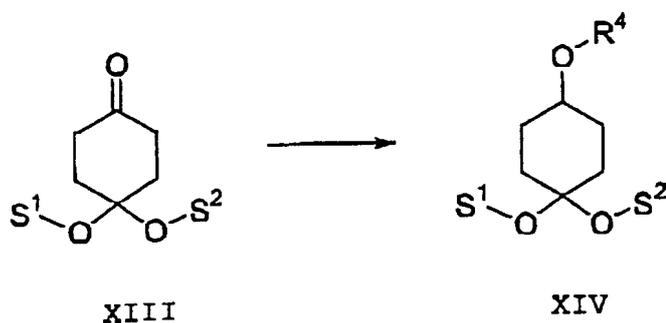
a. 次の式IVで表わされる基S¹ 及び S² で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムジイソブチル、これらの化合物の複合同族体との温度で -70 °C 及び +110 °C, 又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

【化26】



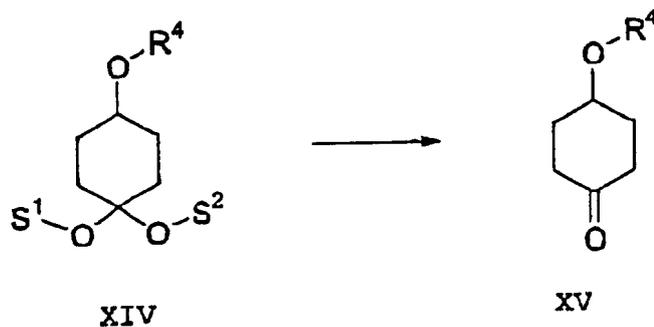
b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-又はアリールプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は別の離脱基Xを有するアルカン、カルボン酸又は芳香族化合物 R⁴Xと反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

【化27】



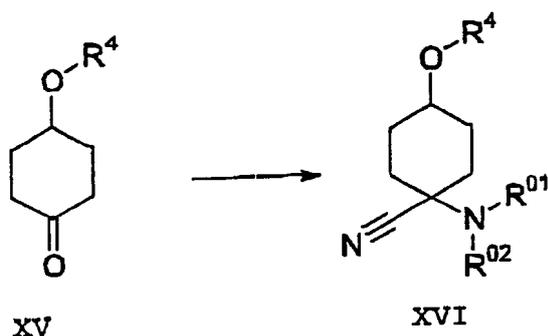
c. 式XIVで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XV で表わされる化合物を生じ;

【化 2 8】



d. 式XVで表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物, 好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XVI で表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化 2 9】



e. 式XVI で表わされる α -アミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬, 好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式 I で表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は請求項2に記載した意味を有し、

及び

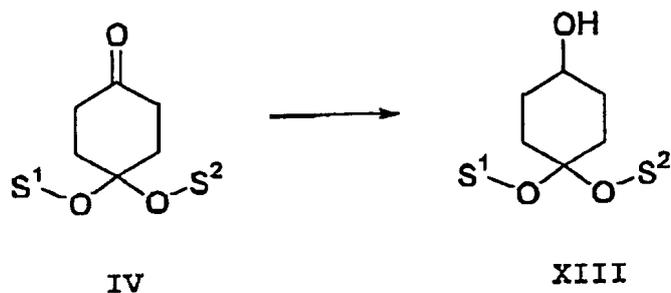
R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有するH; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない), 上記製造方法。

【請求項 2 8】

請求項3記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程からなる:

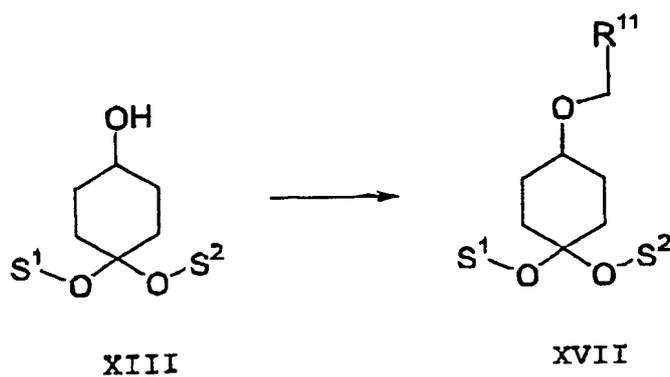
a. 次の式 IV で表わされる基 S^1 及び S^2 で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム, 水素化ホウ素シアノナトリウム, 水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム, 水素化アルミニウムリチウム, 水素化アルミニウムジイソブチル, これらの化合物の複合同族体との温度で -70°C 及び $+110^\circ\text{C}$, 又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式 XIII で表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし;

【化30】



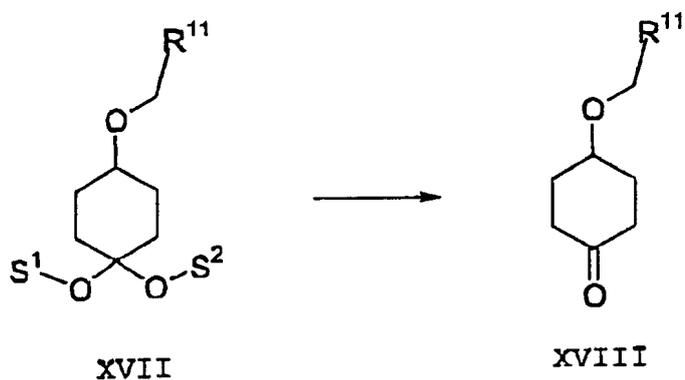
b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-メチル-, アシル-メチル- 又は アリール-メチル-プロマイド, -クロライド, -ヨーダイド, -トリフラートと反応させるか又は $R^{11}-CH_2-X$ で表わされる、別の離脱基Xを有するメチル-アルカン, メチルカルボン酸 又は メチル-芳香族化合物と反応させて、式XVIIで表わされる化合物とし;

【化31】



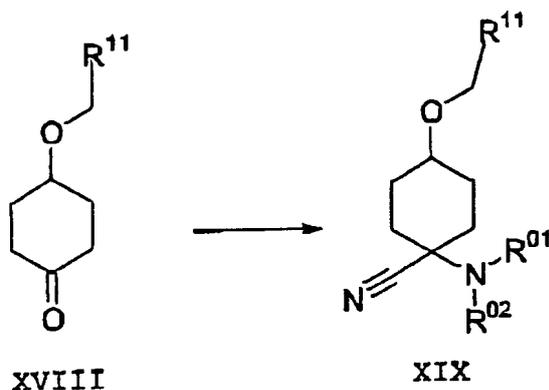
c. 式XVIIで表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式XVIIIで表わされる化合物を生じ;

【化32】



d. 式XVIIIで表わされる化合物を式 $HNR^{01}R^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物, 好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式XIXで表わされる α -アミノニトリル誘導体とし,

【化 3 3】



e. 式XIX で表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属-R³で表わされる金属有機試薬、好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式IIで表わされる化合物となす；

この際 R¹, R², R³ 及び R¹¹ は請求項3に記載した意味を有し、及び

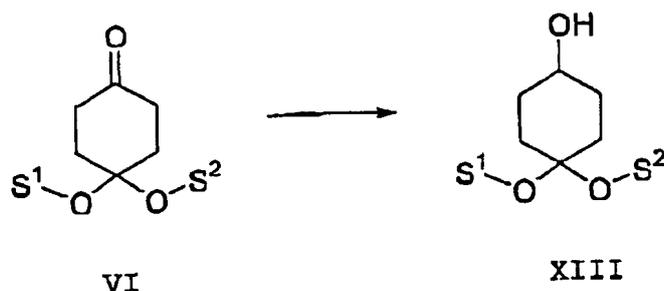
R⁰¹ 及び R⁰²は相互に無関係に次の群から選ばれる：H；保護基を有するH；C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール-，又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又はC₁₋₃-アルキレンを介して結合するアリール，C₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は基 R⁰¹ 及び R⁰² は一緒になって環を形成し、そして CH₂CH₂OCH₂CH₂，CH₂CH₂NR⁰⁶CH₂CH₂ 又は (CH₂)₃₋₆ 意味する、上記製造方法。

【請求項 2 9】

請求項4記載の置換された4-アミノシクロヘキサノールの別の製造にあたり、次の工程からなる：

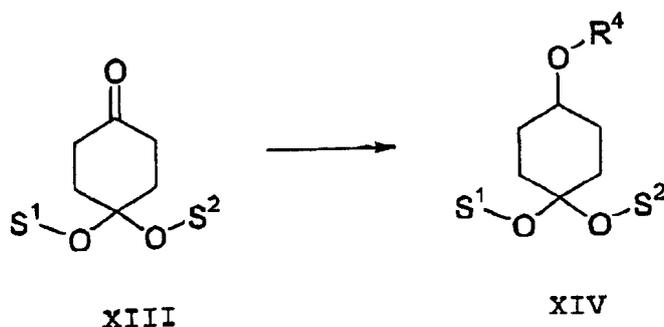
a. 次の式IVで表わされる基S¹ 及び S² で保護されたシクロヘキサン-1,4-ジオンを還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体との温度で -70 °C 及び +110 °C，又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式 XIIIで表わされる保護された4-ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体とし；

【化 3 4】



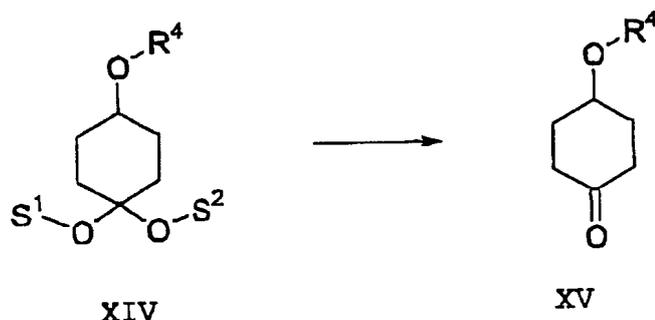
b. これを引き続き無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシル-又はアリールプロマイド，-クロライド，-ヨーダイド，-トリフラートと反応させるか又は式R⁴Xで表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン，カルボン酸又は芳香族化合物と反応させ式XIVで表わされる化合物とし；

【化 3 5】



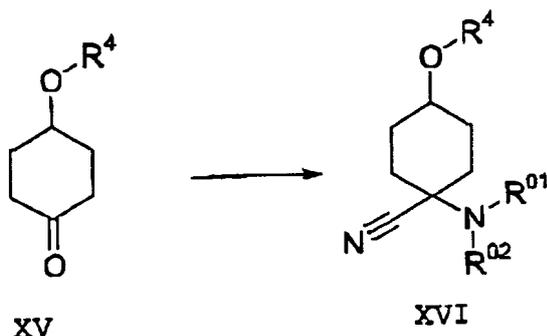
c. 式 XIV で表わされる化合物で保護基 S^1 及び S^2 を離脱させ、式 XV で表わされる化合物を生じ;

【化 3 6】



d. 式 XV で表わされる化合物を式 $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ で表わされる化合物の存在下にシアン化物, 好ましくはシアン化カリウムと反応させて、式 XVI で表わされる α -アミノニトリル誘導体とし、

【化 3 7】



e. 式 XVI で表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- $\text{CH}_2\text{-R}^3$ で表わされる金属有機試薬, 好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式 III で表わされる化合物となす;

この際 R^1 , R^2 , R^{12} 及び R^4 は請求項 4 に記載した意味を有し、

及び

R^{01} 及び R^{02} は相互に無関係に次の群から選ばれる: H; 保護基を有する H; C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル (これらはそれぞれ飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない); アリール-, 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない); 又は C_{1-3} -アルキレンを介して結合するアリール, C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ 1 回又は多数回置換されているか又は置換されていない);

又は 基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{C}$ H_2CH_2 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する、

上記製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

{式中、

基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-8}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい、

R^5 は次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^3 は次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^4 は次の群から選ばれる： C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； $-\text{CHR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ ；又は $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル（これは飽和又不飽和、分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^8 は次の群から選ばれる：

C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されてい

い) ; アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

L は次の群から選ばれる :

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- 又は -S(O)₂-

R⁹ は次の群から選ばれる :

H; C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) 。 }

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

(但し、

R⁴ はCH₃ でなく、そして

基 R¹ 及び R² は一緒になって(CH₂)₅ を意味する場合、R⁴ は -CH₂-フェニルでない。)

。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

{ 式中、

R¹ は次の群から選ばれる : H; C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; 又は C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R² は次の群から選ばれる : H; C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状、1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; 又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ;

R³ は次の群から選ばれる : C₁₋₈-アルキル (これは飽和又不飽和, 分枝状又は非分枝状, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; アリール (これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; ヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; C₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル (これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; 又はC₁₋₃-アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル (これは飽和又不飽和, 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない) ; R⁴ は次の群から選ばれる : C₃₋₈-シクロアルキル (これは1回又は多数回置換されている

か又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； $-\text{CHR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$ ， $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ ， $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ ；又は $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

R^6 は次の群から選ばれる：

H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；又は $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{10}$ ；

R^{10} は次の群から選ばれる：

C_{1-7} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^7 は次の群から選ばれる：

H； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^8 は次の群から選ばれる：

C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

L は次の群から選ばれる：

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ， $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$

R^9 は次の群から選ばれる：

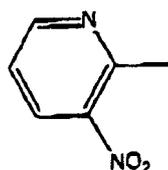
H； C_{1-8} -アルキル(これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； C_{3-8} -シクロアルキル(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；アリール(これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；ヘテロシクリル(これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

で表わされる置換された4-アミノシクロヘキサノール

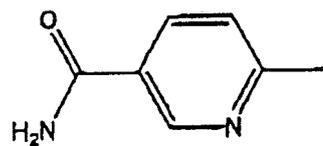
(但し、

R^1 及び R^2 が H を、 R^3 が CH_3 を示す場合、 R^4 は式

【化1】



又は



で表わされる基でない。) _____

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

化合物グループC又はDに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

化合物グループAに関して下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが特に好ましい；

基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、この際アルキル基は1回又は多数回置換されていてよい；

R^5 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{3-8} -シクロアルキル（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；アリール（これは1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；ヘテロシクリル（これは飽和又不飽和，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）； C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；又は C_{1-3} -アルキル架橋を介して結合するヘテロシクリル，（これは飽和又不飽和，それぞれ1回又は多数回置換された又は置換されていない）。

この際、特に(化合物グループC又はDに関して)次の場合が好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

R^2 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は非分枝状，1回又は多数回置換されているか又は置換されていない）；

あるいは(化合物グループAに関して)

又は基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味する；

R^5 が次の群から選ばれる：H； C_{1-8} -アルキル（これは飽和又不飽和，分枝状又は

非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

好ましくは (化合物グループC 又は Dに関して)

R^1 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)

あるいは (化合物グループAに関して)

又は 基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し、

特に (化合物グループC又はDに関して)

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

化合物グループC 又はDに関して特に下記の置換された4-アミノシクロヘキサノールが好ましい；

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

あるいは化合物グループAの置換された4-アミノシクロヘキサノールに関して、

基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ， $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ 又は $(CH_2)_{3-6}$ を意味し、

R^5 が次の群から選ばれる： H； C_{1-8} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)；

好ましくは化合物グループC 又はDに関して、

R^1 が次の群から選ばれる： C_{1-4} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)； この際 R^1 及び R^2 が2つともHであってはならない，

R^2 が次の群から選ばれる： H； C_{1-4} -アルキル (これは飽和又不飽和， 分枝状又は非分枝状， 1回又は多数回置換されているか又は置換されていない)

あるいは化合物グループAに関して、

基 R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成し、そして $(CH_2)_{4-5}$ を意味し、

特に (化合物C又はDに関して)

R^1 及び R^2 がメチルを意味する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び (又は) R^{01} 及び (又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び (又は) R^{01} 及び (又は) R^{02} = H である化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえ

ば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体 (complexen analogon) と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又は アルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし；

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

e. ついで式VIIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノール誘導体を無機塩基、金属有機塩基又は有機塩基の存在下にアルキル-、アシル- 又はアリアルプロマイド、-クロライド、-ヨーダイド、-トリフラートと反応させるか又は式 R^4X で表わされる、別の離脱基Xを有するアルカン、アルキル酸又は芳香族化合物と反応させて、式Iで表わされる化合物となす；

この際 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は化合物グループAに記載した意味を有し、

そして

基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ を意味する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし；

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

場合により引き続き任意の順序で及び繰り返しアシル化、アルキル化又はスルホン化し、及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =保護基で保護されたHである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を脱離し、場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し及び(又は) R^{01} 及び(又は) R^{02} =Hである化合物の場合に、少なくとも1回保護基を導入し、及び場合によりアシル化、アルキル化又はスルホン化し、

d. 式VIIで表わされる4-置換された4-アミノシクロヘキサノン誘導体を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム，水素化ホウ素シアノナトリウム，水素化ホウ素トリアセトキシ

シナトリウム，水素化アルミニウムリチウム，水素化アルミニウムジイソブチル，これらの化合物の複合同族体と $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \sim +110\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させるか、又はアルカリ土類金属触媒によって水と反応させて、式VIIIで表わされる4-アミノシクロヘキサノール誘導体とし；

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

e. 式XVIで表わされるアミノニトリル誘導体を式 金属- R^3 で表わされる金属有機試薬，好ましくはグリニャール試薬又は有機リチウム試薬と反応させて、式Iで表わされる化合物となす；

この際 R^1 ， R^2 ， R^3 及び R^4 は化合物グループAに記載した意味を有し、

及び

基 R^{01} 及び R^{02} は一緒になって環を形成し、そして $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{06}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は $(\text{CH}_2)_{3-6}$ 意味する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/02812

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C211/35 C07C211/37 C07D209/04 C07D333/46 A61P25/24 A61P25/28		
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 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, WPI Data, PAJ, 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 96 14307 A (PFIZER ;PETERSON JOHN M (US); BLUM CHARLES A (US); CAI GUOLIN (US)) 17 May 1996 (1996-05-17) Verbindungen 33-34, Absatz x) auf Seite 24; Schema auf Seite 18; phamazeutische Ergebnisse auf Seiten 12-13 claims 1,28	1,5,11, 16,18, 21-32
X,P	WO 02 30891 A (MATSUMOTO TAKESHI ;TANABE SEIYAKU CO (JP); ARAKAWA KENJI (JP); YAS) 18 April 2002 (2002-04-18) auf Seite 82: Verbindungen 1b-65 bis 1b-71; auf Seite 125: Verbindungen 10-2 bis 10-8	1,2,7,8, 13,21
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 June 2003		25/06/2003
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 See1mann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/02812

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 4 446 065 A (LIN CHENG-I ET AL) 1 May 1984 (1984-05-01)</p> <p>example IV, Teil D column 6 -column 7</p> <p>---</p>	1,5,11, 16,18, 21-32
X	<p>US 4 366 172 A (LEDNICER DANIEL) 28 December 1982 (1982-12-28)</p> <p>column 7, line 45 - line 66 Tabelle I, erste Vbg mit R = R1C0, Spalte 5; Tabelle V, erste bis dritte Vbg, Spalte 13 column 20, line 35 - line 68; claims 1,14,19</p> <p>---</p>	1,2, 5-11,13, 15,21-32
X	<p>J. VIGNON ET AL.: "Biochemical properties of the brain phenylcyclidine receptor" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 81, no. 4, 1982, pages 531-542, XP009012275 page 532; table 1 page 537; table 2 Seite 541, "discussion"</p> <p>---</p>	1,5,7,9, 11,16, 18,21
X	<p>A. KALIR ET AL.: "1-Phenylcycloalkylamine derivatives " ISRAEL JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 13, no. 2, 1975, pages 125-136, XP009012270 Verbindung 56 in Tabelle II, Seite 128 oder Tabelle VI auf Seite 132</p> <p>---</p>	1,3,5,7, 9,11,13, 14, 16-19,21
A	<p>BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 7, 1 July 2000 (2000-07-01), pages 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147 the whole document</p> <p>-----</p>	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/02812

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614307	A	17-05-1996	AT 231138 T 15-02-2003
			AU 692977 B2 18-06-1998
			AU 4231996 A 31-05-1996
			BR 9509610 A 28-10-1997
			CA 2203878 C 25-06-2002
			CZ 9701372 A3 15-04-1998
			DE 69529419 D1 20-02-2003
			DK 790989 T3 24-02-2003
			EP 0790989 A1 27-08-1997
			FI 971931 A 06-05-1997
			HU 78089 A2 30-08-1999
			JP 3386814 B2 17-03-2003
			JP 2001520625 T 30-10-2001
			NO 972091 A 02-07-1997
			NZ 297211 A 28-01-1999
			PL 321136 A1 24-11-1997
			PT 790989 T 31-03-2003
			SK 57097 A3 07-10-1998
			WO 9614307 A2 17-05-1996
			US 5900415 A 04-05-1999
			US 5876643 A 02-03-1999
			AU 5578796 A 30-12-1996
			BR 9609334 A 25-05-1999
			CA 2220958 A1 19-12-1996
			EP 0833823 A1 08-04-1998
			JP 10507203 T 14-07-1998
			TR 961017 A2 21-12-1996
WO 9640660 A1 19-12-1996			
WO 0230891	A	18-04-2002	AU 9419601 A 22-04-2002
			AU 9419701 A 22-04-2002
			WO 0230890 A1 18-04-2002
			WO 0230891 A1 18-04-2002
			JP 2002356471 A 13-12-2002
			JP 2002356472 A 13-12-2002
US 4446065	A	01-05-1984	NONE
US 4366172	A	28-12-1982	CH 635818 A5 29-04-1983
			DE 2839891 A1 12-04-1979
			FR 2404625 A1 27-04-1979
			GB 2005266 A ,B 19-04-1979
			JP 54059263 A 12-05-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 03/02812

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C211/35 C07C211/37 C07D209/04 C07D333/46 A61P25/24 A61P25/28		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 14307 A (PFIZER ;PETERSON JOHN M (US); BLUM CHARLES A (US); CAI GUOLIN (US)) 17. Mai 1996 (1996-05-17) Verbindungen 33-34, Absatz x) auf Seite 24; Schema auf Seite 18; phamazeutische Ergebnisse auf Seiten 12-13 Ansprüche 1,28 ---	1,5,11, 16,18, 21-32
X,P	WO 02 30891 A (MATSUMOTO TAKESHI ;TANABE SEIYAKU CO (JP); ARAKAWA KENJI (JP); YAS) 18. April 2002 (2002-04-18) auf Seite 82: Verbindungen 1b-65 bis 1b-71; auf Seite 125: Verbindungen 10-2 bis 10-8 --- -/--	1,2,7,8, 13,21
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 16. Juni 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 25/06/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 03/02812

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 446 065 A (LIN CHENG-I ET AL) 1. Mai 1984 (1984-05-01) example IV, Teil D Spalte 6 -Spalte 7 ---	1,5,11, 16,18, 21-32
X	US 4 366 172 A (LEDNICER DANIEL) 28. Dezember 1982 (1982-12-28) Spalte 7, Zeile 45 - Zeile 66 Tabelle I, erste Vbg mit R = R1C0, Spalte 5; Tabelle V, erste bis dritte Vbg, Spalte 13 Spalte 20, Zeile 35 - Zeile 68; Ansprüche 1,14,19 ---	1,2, 5-11,13, 15,21-32
X	J. VIGNON ET AL.: "Biochemical properties of the brain phenylcyclidine receptor" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 81, Nr. 4, 1982, Seiten 531-542, XP009012275 Seite 532; Tabelle 1 Seite 537; Tabelle 2 Seite 541, "discussion" ---	1,5,7,9, 11,16, 18,21
X	A. KALIR ET AL.: "1-Phenylcycloalkylamine derivatives " ISRAEL JOURNAL OF CHEMISTRY, Bd. 13, Nr. 2, 1975, Seiten 125-136, XP009012270 Verbindung 56 in Tabelle II, Seite 128 oder Tabelle VI auf Seite 132 ---	1,3,5,7, 9,11,13, 14, 16-19,21
A	BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, Nr. 7, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument -----	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02812

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung			
WO 9614307	A	17-05-1996	AT 231138 T 15-02-2003			
			AU 692977 B2 18-06-1998			
			AU 4231996 A 31-05-1996			
			BR 9509610 A 28-10-1997			
			CA 2203878 C 25-06-2002			
			CZ 9701372 A3 15-04-1998			
			DE 69529419 D1 20-02-2003			
			DK 790989 T3 24-02-2003			
			EP 0790989 A1 27-08-1997			
			FI 971931 A 06-05-1997			
			HU 78089 A2 30-08-1999			
			JP 3386814 B2 17-03-2003			
			JP 2001520625 T 30-10-2001			
			NO 972091 A 02-07-1997			
			NZ 297211 A 28-01-1999			
			PL 321136 A1 24-11-1997			
			PT 790989 T 31-03-2003			
			SK 57097 A3 07-10-1998			
			WO 9614307 A2 17-05-1996			
			US 5900415 A 04-05-1999			
			US 5876643 A 02-03-1999			
			AU 5578796 A 30-12-1996			
			BR 9609334 A 25-05-1999			
			CA 2220958 A1 19-12-1996			
			EP 0833823 A1 08-04-1998			
			JP 10507203 T 14-07-1998			
			TR 961017 A2 21-12-1996			
			WO 9640660 A1 19-12-1996			
			WO 0230891	A	18-04-2002	AU 9419601 A 22-04-2002
						AU 9419701 A 22-04-2002
						WO 0230890 A1 18-04-2002
						WO 0230891 A1 18-04-2002
						JP 2002356471 A 13-12-2002
JP 2002356472 A 13-12-2002						
US 4446065	A	01-05-1984	KEINE			
US 4366172	A	28-12-1982	CH 635818 A5 29-04-1983			
			DE 2839891 A1 12-04-1979			
			FR 2404625 A1 27-04-1979			
			GB 2005266 A ,B 19-04-1979			
			JP 54059263 A 12-05-1979			

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 P 1/00	A 6 1 P 1/00	4 H 0 0 6
A 6 1 P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 7/12	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 9/02	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 23/00	A 6 1 P 23/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 213/06	C 0 7 C 213/06	
C 0 7 D 209/18	C 0 7 D 209/18	
C 0 7 D 333/20	C 0 7 D 333/20	

(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, 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, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ズンダーマン・ベルント

ドイツ連邦共和国、アーヘン、オープンホッフアレー、83-85

(72) 発明者 ヘンニース・ハーゲン - ハイブリヒ

ドイツ連邦共和国、ジメラート、アイヒャーシャイト、56

(72) 発明者 エンゲルベルガー・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国、シュトルベルク、ゾンネンヴェーク、1

(72) 発明者 ケーゲル・バベッテ - イボンヌ

ドイツ連邦共和国、ランガーヴェーエ - ハミッヒ、アム・デンス、28

Fターム(参考) 4C023 CA07

4C084 AA19 MA02 ZA031 ZA042 ZA052 ZA061 ZA082 ZA121 ZA151 ZA161
ZA181 ZA341 ZA421 ZA431 ZA661 ZA701 ZA721 ZA811 ZA841 ZA891
ZC391 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BB02 BC14 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA03 ZA04 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

	ZA34	ZA42	ZA43	ZA66	ZA70	ZA72	ZA81	ZA84	ZA89	ZC39
	ZC75									
4C204	BB01	BB09	CB03	DB18	EB02	FB01	GB01			
4C206	AA01	AA02	AA03	AA04	FA08	MA01	MA02	MA04	NA05	NA14
	ZA03	ZA04	ZA05	ZA06	ZA08	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA34
	ZA42	ZA43	ZA66	ZA70	ZA72	ZA81	ZA84	ZC39	ZC75	
4H006	AA01	AA03	AB20	BJ20	BJ50	BM30	BM71	BP20	BU42	