

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4341783号
(P4341783)

(45) 発行日 平成21年10月7日(2009.10.7)

(24) 登録日 平成21年7月17日(2009.7.17)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 1 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願平6-516728	(73) 特許権者	591156825
(86) (22) 出願日	平成6年1月18日(1994.1.18)		アベンテイス・ファルマ・ソシエテ・アノ ニム
(65) 公表番号	特表平8-505637		Aventis Pharma S. A.
(43) 公表日	平成8年6月18日(1996.6.18)		フランス・エフ92160アントニイ・ア ベニューレイモンドアロン20
(86) 国際出願番号	PCT/FR1994/000055	(74) 代理人	110000741
(87) 国際公開番号	W01994/016697		特許業務法人小田島特許事務所
(87) 国際公開日	平成6年8月4日(1994.8.4)	(72) 発明者	ガレ, クロード
審査請求日	平成12年11月22日(2000.11.22)		フランス国エフ-94120フオントネー スー-ボワ・リュジヤン-ジヨレス129
審査番号	不服2005-21501(P2005-21501/J1)	(72) 発明者	モンテイエ, フランソワ
審査請求日	平成17年11月7日(2005.11.7)		フランス国エフ-75012パリ・ブール バルダイデロ27ビス
(31) 優先権主張番号	93/00451		
(32) 優先日	平成5年1月19日(1993.1.19)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NK 1 およびNK 2 レセプターについての拮抗薬効果を有する相乗的組み合わせ物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(3 a R , 7 a R) - 2 - [1 - イミノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 7 ,
7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オン ;

(3 a S , 4 S , 7 a S) - 7 , 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 -
[(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル) プロピオニル] ペルヒドロイソインドール - 4
- オール ; および

3 - [(2 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - フェニルピペリジンから選ばれる
化合物の少なくとも1つと、

N - メチル - [4 - (4 - フェニル - 4 - アセタミドピペリジニル) - 2 - (3 , 4 - ジ
クロロフェニル) - ブチル] ベンズアミドを

組み合わせて成る NK 1 受容体およびNK 2 受容体に対して相乗的な拮抗作用を有する組
成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、少なくとも一つのNK 1 レセプターの拮抗薬および少なくとも一つのNK 2 レ
セプターの拮抗薬からなる相乗的組み合わせ物に関する。

サブスタンスPおよびニューロキニンAはタキキニン一族に属する。タキキニンは、NK
1、NK 2、およびNK 3として知られる3種類のレセプターを刺激する能力で知られる
内因性リガンドである。

サブスタンスPの効果は主にNK 1 レセプターにより媒介される。ニューロキニンAの効

果は主にNK2レセプターにより媒介される。

サブスタンスPはウンデカペプチドであり、これは例えば、痛みの伝達、中枢神経系の疾患、炎症もしくは呼吸現象などのような多くの病状に關与する。

ニューロキニンAもやはり、痛みの伝達、関節炎、喘息、炎症現象、精神病、緊張性疾患、膀胱の疾患、および膀胱炎などのような数々の病状に關与する。

最近になるまで、研究が行われているにもかかわらず、そして既述のような興味 [M . R . Hanley, TINS, (5) 139 (1982)] にもかかわらず、サブスタンスPもしくはニューロキニンAに特異的に作用し、そして非ペプチド性構造を有する生成物は実際には全く発見されていなかった。

NK1レセプターの拮抗薬(サブスタンスPの効果の拮抗薬)が現在知られており、そして具体的には以下に記載される特許出願、欧州特許第429,366号、欧州特許第514,273号、欧州特許第514,275号、国際公開第90/05525号、国際公開第90/05729号、国際公開第91/18899号、国際公開第91/09844号、国際公開第92/01688号、国際公開第92/06079号、国際公開第92/15585号、国際公開第92/12151号、国際公開第92/20661号、国際公開第92/20676号、国際公開第92/21677号、国際公開第93/00330号、国際公開第93/00331号、国際公開第93/01159号、国際公開第93/01169号、国際公開第93/01165号、国際公開第93/01170号、国際公開第93/06099号、国際公開第93/09116号、国際公開第93/10073号、国際公開第93/18023号、国際公開第93/19064号、国際公開第93/21155号、国際公開第93/21181号、国際公開第93/23380号、欧州特許第499,313号、欧州特許第394,989号、欧州特許第443,132号、欧州特許第482,539号、欧州特許第512,902号、欧州特許第517,589号、欧州特許第520,555号、欧州特許第522,808号、欧州特許第528,495号、欧州特許第532,456号、欧州特許第533,280号、欧州特許第536,817号、欧州特許第545,478号、欧州特許第559,538号、Med. Chem. の第XII回国際シンポジウム、Basle、1992年9月13-17日、もしくはEuropean Neuropeptide Clubの第3回会議(Cambridge、1993年4月5-7日)、に記載されている。

NK2レセプターの拮抗薬(ニューロキニンAの効果の拮抗薬)も知られており、そして具体的には以下に記載される特許出願、欧州特許第428,434号、欧州特許第474,561号、欧州特許第512,901号、欧州特許第515,240号、フランス特許出願第2,678,267号、国際公開第92/19254号、もしくは国際公開第93/14084号、に記載されている。

特定の生成物がNK1レセプターに対する拮抗活性およびNK2レセプターに対する拮抗活性を備えていることも明らかにされている。M. Murai et al., J. Pharm. Exp. Ther., 262(1), 403(1992)。しかしながらこれまでのところ、これらの生成物の中では非常に高い活性を示すものが一つも存在していない。

現在に至るまでNK1およびNK2レセプターの拮抗薬の効果は、特定の官能基に似たように、そして相加的に作用するのであると考えられてきた。現在では、NK2レセプターの拮抗薬と組み合わせる際のNK1レセプターの拮抗薬の効果は有望なものであることが見いだされており、この効果により、サブスタンスPおよび/またはニューロキニンAが關与する治療分野への特に有利な経路が開けてきた。

非制限的な例としてのNK1レセプターの拮抗薬は、具体的には、ペルヒドロイソインドール類の誘導体、2-置換-3-アミノキヌクリジン類の誘導体、アミノアザピシクロアルカン類の誘導体、2-置換-3-アミノピペリジン類の誘導体、1-アザピシクロ[3.2.2]ノナン-3-アミン類の誘導体、N-アルキルキヌクリジン塩類の誘導体、プソイドペプチド類の誘導体、N,N-ジアシルピペラジニウム類の誘導体、置換される芳香族誘導体、ジアルキレンピペリジノ誘導体、および置換されるピペリジンの第四級塩な

10

20

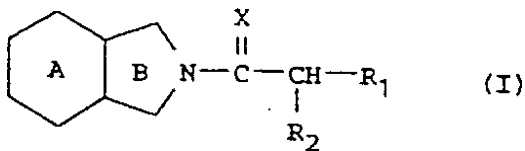
30

40

50

どであることがある。

例としては、ペルヒドロイソインドール誘導体類の生成物および存在する場合にはそれらの塩は、構造

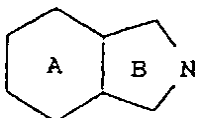


を有することがあり、

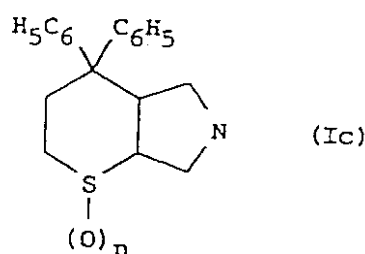
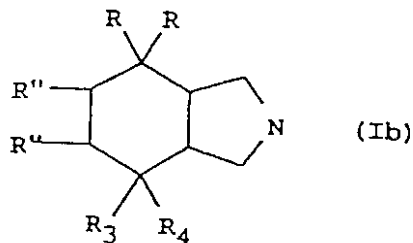
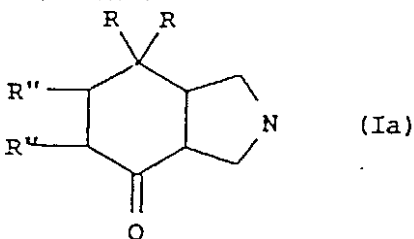
式中、

- R₁記号は、場合によっては一つもしくは複数のハロゲン原子もしくはヒドロキシル基、場合によっては置換されるアルキル基（ハロゲン原子、あるいは、アミノ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ基により）、場合によっては置換される〔場合によっては置換される（フェニル、ヒドロキシル、もしくはアミノ基により）ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、アミノ、もしくはヒドロキシル基、あるいはアルキル部分が、それらが連結する窒素原子と共に、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択されるもう一つのヘテロ原子を含む〕ことがあり、場合によってはアルキル、ヒドロキシル、もしくはヒドロキシルアルキル基により置換される5 - 員環から6 - 員環までの複素環を形成するジアルキルアミノ基により〕アルキルオキシもしくはアルキルチオ基により置換されるか、あるいは、アルキル部分が、それらが連結する窒素原子と共に既述の複素環を形成することがあるアミノ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ基により置換されるフェニル基を表し、
 - R₂記号は、水素もしくはハロゲン原子、あるいはヒドロキシル、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、もしくはアシルアミノ基

- ビシクロ



は、一般式



10

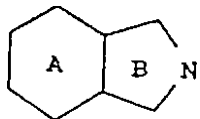
20

30

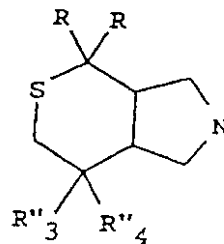
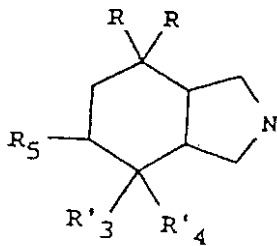
40

50

のペルヒドロイソインドールもしくはチアピラノピロール環を表し、そして記号 X は、酸素もしくは硫黄原子、または式中 R₆ が水素原子である基 N R₆、1 - 12 の炭素原子を含み、そして場合によっては置換される [一つもしくは複数のカルボキシル、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、もしくはジアルキルカルバモイル基 (これらの置換基のアルキル部分についてはそれら自体がジアルキルアミノもしくはフェニルにより置換されることが可能である) により、あるいはフェニル、置換されたフェニル (ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、もしくはジアルキルアミノにより置換される)、ナフチル、チエニル、フリル、ピリジル、もしくはイミダゾリル基により置換される] アルキル基、またはジアルキルアミノ基を表し、そうでなければ、この環が式 (I b) もしくは (I c) のものである場合には、記号 X は酸素原子もしくは NH 基を表し、そうでなければ、



は、一般式



のペルヒドロイソインドールもしくはチアピラノピロール環を表し、そして記号 X は酸素原子を表す。

一般式 (I a) から (I e) までにおいては、

- R 記号は、同一であり、そして 2 - もしくは 3 - 位が場合によってはハロゲン原子もしくはメチル基により置換されるフェニル基を表し、

- R'' 記号は、同一であり、そして水素原子を表わすか、あるいは一緒になって一つの結合を形成し、

- R₃ 記号は、ハロゲン原子もしくはヒドロキシル基を表し、そして R₄ 記号は水素原子を表すか、あるいは R₃ と同時にハロゲン原子を表し、

- R'₃ 記号は 2 - 位が場合によってはアルキルもしくはアルキルオキシ基 (1 もしくは 2 の炭素原子) により置換されるフェニル基を表し、そして R'₄ 記号はフッ素原子もしくはヒドロキシル基を表し、そして R₅ 記号は水素原子を表し、そうでなければ R'₄ 記号と R'₅ 記号とはヒドロキシル基を表し、そうでなければ R'₄ 記号は R₅ と共に一つの結合を形成し、

- R''₃ 記号は水素原子を表し、そして R''₄ 記号はフッ素原子もしくはヒドロキシル基を表し、そうでなければ R''₃ 記号は 2 - 位が場合によってはアルキルもしくはアルキルオキシ基 (1 もしくは 2 の炭素原子) により置換されるフェニル基を表し、そして R''₄ 記号はヒドロキシル基を表し、そうでなければ R''₃ 記号と R''₄ 記号とは一緒にオキシ基を形成し、

- n 記号は 0 - 2 の整数であり、

一般式 (I a) から (I d) までの生成物は、その詳細が欧州特許第 4 2 9 , 3 6 6 号、欧州特許第 5 1 4 , 2 7 3 号、および欧州特許第 5 1 4 , 2 7 5 号、もしくは国際公開第 9 3 / 2 1 1 5 5 号に記載される立体異性体形態を有することがあること、および一般式 (I e) の生成物は、R₄ がヒドロキシルでありかつ R₃ がフェニル基である場合には (3 a S , 7 R , 7 a R)、(3 a R , 7 S , 7 a S)、もしくは (3 a R S , 7 S R , 7 a S R) 形態で存在し、あるいは R₃ が水素でありかつ R₄ がヒドロキシルである場合には (3 a R , 7 S , 7 a S)、(3 a S , 7 R , 7 a R)、もしくは (3 a R S , 7 S R , 7

10

20

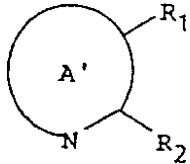
30

40

50

aSR) 形態、またはそれらの混合物で存在し、あるいは R_3 が水素でありかつ R_4 がフッ素である場合には (3aR, 7R, 7aS)、(3aS, 7S, 7aR)、もしくは (3aRS, 7RS, 7aSR) 形態、またはそれらの混合物で存在し、あるいは R_3 が R_4 と共にオキソ基を形成する場合には (3aS, 7aR)、(3aR, 7aS)、もしくは (3aRS, 7aSR) 形態、またはそれらの混合物で存在することが理解されている。

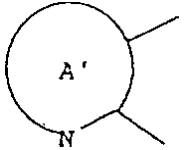
例としては、2-置換-3-アミノキヌクリジン類の生成物、アミノアザビシクロアルカン類の誘導体、2-置換-3-アミノピペリジン類の誘導体、1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-アミン類の誘導体、および N-アルキルキヌクリジニウム塩類の誘導体は、立体異性体形態もしくはそれらの混合物である一般式



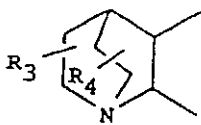
(II)

10

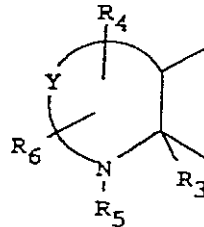
の生成物であることができ、
この式中、環



は単環式窒素複素環もしくは縮合多環式構造

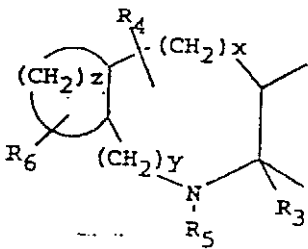


(IIa)

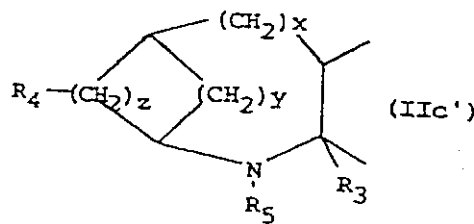


(IIb)

20

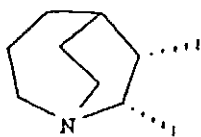


(IIc)

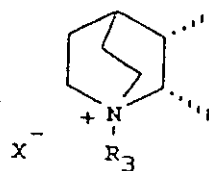


(IIc')

30

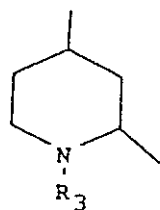


(IIId)

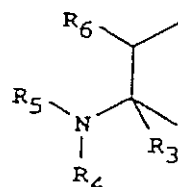


(IIe)

40



(IIIf)



(IIg)

を表す。

A' 環が一般式 (IIa) に相当する場合には、

50

1) R_4 は水素原子であり、

a_1) R_1 は基 = $N - CH_2 - R$ もしくは $-N = CH - R$ であり、式中、 R は、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 3の炭素原子)、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、あるいはベンジルオキシカルボニルから選択される1もしくは2の置換基により置換されることがあるシクロアルキル(5 - 7の炭素原子)、ノルボルニル、ピロリル、チエニル、ピリジル、インドリル、ピフェニル、もしくはフェニルであり、そして R_2 は基 $Ar - CHR'$ - であり、この式中、

R' は分岐状のアルキル基(3もしくは4の炭素原子)、分岐状のアルキレン基(5もしくは6の炭素原子)、シクロアルキル基(3 - 7の炭素原子)、あるいはフッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 3の炭素原子)、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、あるいはベンジルオキシカルボニルから選択される1もしくは2の置換基により置換されることがあるフリル、チエニル、ピリジル、インドリル、ピフェニル、もしくはフェニルであり、そして Ar はフェニル基であり、そうでなければ

$a_{2.1}$) R_1 は基 $-NH - CH_2 - R$ であり、この式中、

R は先のように特定され、そして R_2 は先のように特定され、あるいは

$a_{2.2}$) R_2 がベンズヒドリル基である場合には、 R は一つのメトキシ基と一つの分岐状ブチル基により二置換されるフェニル基を表し、そうでなければ、

$a_{2.3}$) R_2 が $Ar - CHR'$ - であり、この式中、 R' は先のように特定されるか、あるいは場合によっては1 - 3のフッ素原子により置換されるアルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)を表すかのいずれかであり、かつ Ar がフェニル基、もしくはハロゲン、あるいは場合によっては1 - 3のフッ素原子により置換されるアルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)により一置換 - 三置換されることがあるフェニル、ピフェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、もしくはフリル基であり、かつ R_3 が水素原子である場合には、 R は基 X_1 から X_3 までにより三置換されるフェニル基を表し、この式中、 X_1 は、 H 、場合によっては1 - 3のフッ素原子により置換されるアルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)であり、そして X_2 および X_3 は、 H 、ハロゲン、 NO_2 、場合によっては1 - 3のフッ素原子により置換されるアルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)、 OH 、 CN 、フェニル、 NH_2 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルバモイル、アルキルカルバモイルアルキル、もしくはアシルアミノ(これらの場合、アルキルもしくはアシル部分は1 - 6の炭素原子を含む)、あるいはアルコキシアルキル(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素原子を含む)であり、そうでなければ

a_3) R_1 は $-NH - (C = Y) - R$ であり、式中、 R は、場合によっては他のヘテロ原子(O 、 S 、もしくは NR' であり、この式中、 R' は H 、アルキル、もしくはアラルキルである)を含むベンゾピラン誘導体、あるいは酸素についての位置が場合によってはメチル基により置換され、そして/またはオキソもしくはチオキソ基により置換され、そして/またはフェニル環がハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、 OH 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、 $-NH - CO - R''$ 、 $S(O)_n - R''$ 、 $-NH - SO_2R''$ 、 $COOR''$ 、 $CONR''R'''$ 、 $OCOR''R'''$ 、 $CSNR''R'''$ 、もしくは $SO_2NR''R'''$ [式中、 R'' および R''' は、 H 、アルキル、フェニル、もしくはアラルキルである]により置換されるベンゾフラン誘導体であり、そして Y は O 、 S 、もしくは $2H$ であり、

R_2 は $-CHR_5R_6$ であり、式中、 R_5 はチエニルもしくはフェニルであり、そして R_6 は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フリル、チエニル、ピリジル、インドリル、ピフェニル、もしくはフェニルであり、そして

R_3 は、 H もしくはアルキルであり、

b_1) R_1 は a_1) もしくは $a_{2.1}$) のように特定され、そして R は a_1) のように特定されるか、そうでなければ既述の基、あるいはシアノ、ニトロ、アミノ、 N -モノアルキル

10

20

30

40

50

アミノ(1 - 3の炭素原子)、アリル、ヒドロキシル、カルボキシベンジルオキシ、アルキルオキシカルボニルベンジルオキシ(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、カルボキシアミド、もしくはN, N - ジアルキルカルボキシアミド(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)から選択される1もしくは2の置換基により置換される2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、アルキルオキシチエニル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、ヒドロキシピリジル、キノリル、ナフチル、アルキルオキシナフチル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、2, 3 - メチレンジオキシフェニル、もしくはフェニルを表し、そして

R' は先のように特定されるか、あるいは既述の基、あるいはフェニルアルキル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、アルルオキシ、もしくはヒドロキシルから選択される1もしくは2の基により置換されるフェニルを表し、そして

10

R₃は、5 - 位に位置する水素原子もしくはアルキル基(1 - 4の炭素原子)であり、そうでなければ

b₂) R₁はa_{2,3})のように特定され、そしてR₂は、ハロゲン、あるいはアルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)(場合によっては1 - 3のフッ素原子により置換される)により一置換から三置換されることがあるフェニル、ピフェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、もしくはフリルであり、そして

R₃はアルキル基(1 - 6の炭素原子)であり、そうでなければ

c) R₁は基 - NH - CN₂ - Rであり、式中、

Rは、はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 4の炭素原子)から選択される1 - 3の置換基により場合によっては置換されるフェニル、チエニル、ピリジル、もしくはフリルであり、

20

R₂はRについて先に特定されるように場合によっては置換されるフェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、もしくはフリル基であり、そして

R₃は、5 - もしくは6 - 位に位置する水素原子もしくはアルキル基(1 - 6の炭素原子)であり、そうでなければ

d) R₁は基 - NH - CH₂ - Rであり、式中、Rは、場合によっては、アルキルもしくはアルキルオキシ置換基(場合によっては1 - 3のハロゲンを保持する)、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ジアルキルアミノ[この場合、アルキル部分はアルキルスルフィニルもしくはアルキルスルホニル(この場合、アルキル部分は1 - 6の炭素を含む)により置換されることがある]、スルホンアミド、もしくはアルケニル(2 - 6の炭素)置換基により置換される、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、チエニル、フリル、フェノキシフェニル、オキサゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、もしくはピラゾリルであるか、あるいは式中、Rは、ハロゲン、アルキニル、アルキルアミノ、N - アルキル - N - (アルキルスルホニル)アミノ、もしくはN - アルキル - N - アルカノイルアミノ(これはアルキルスルホニルもしくはアルカノイル部分がハロゲンにより置換されることがある)、アルキルスルホニルアミノ、もしくはアルカノイルアミノ(この場合、アルキル部分はハロゲンにより置換されることがある)により置換されるフェニルであり、

30

R₂は基Ar - CH(Ar') - であり、式中、ArおよびAr'は先のRのような環式基であり、これはアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素原子を含む)、トリフルオロメチル、もしくはトリフルオロメトキシにより置換されることがあり、そして

40

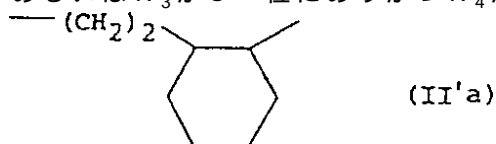
R₃は、場合によっては置換される(アルキルオキシ、カルバモイル、-CONR_aR_b、-COOH、-COOR_a、-CHR_aOR_b、CHR_aNR_bR_c、-COR_a、-CONR_aOR_b、もしくは場合によっては置換されるRについて特定されるアリールにより、そしてこのアリール基は1 - 6の炭素原子を有し、そしてR_a、R_b、およびR_cは場合によっては置換されるアリール、シクロアルキル、アルキルオキシ、アルキル、もしくはHである)アルキル、アルケニル(2 - 6の炭素)、シクロアルキル(3 - 8の炭素)、あるいはアルキル基の置換基について先に特定される基、あるいは基Y - (CH₂)_m - CHR_d

50

- (CH₂)_n - NR'_d - CO - であり、式中、Yは - CN、 - CH₂Z、もしくは - COZ (式中、ZはOH、NH₂、 - Oアルキル、 - NHアルキル、もしくは - N(アルキル)₂である) であり、R_dは、H、アルキル、ベンジル、もしくは - (CH₂)_p - Yであり、そしてR'_dは、R_dのように特定されるか、あるいは置換される(OH、NH₂、 - S CH₃、もしくはSHにより)アルキル、あるいは4 - ヒドロキシベンジルもしくは3 - インドリルメチルであり、

2) 5 - 位のR₃は、R₄と共に、R₄が6 - 位にある場合には3 - 5の炭素原子を含むアルキレン鎖を、R₄が7 - 位にある場合には2もしくは3の炭素原子を含むアルキレン鎖を、R₄が8 - 位にある場合には2 - 4の炭素原子を含むアルキレン鎖を形成するか、あるいはR₃が5 - 位にありかつR₄が6 - 位にある場合には、R₃とR₄とは一つの鎖

10



を形成するか、あるいはR₄が8 - 位にありかつR₃が5 - 位にある場合には、R₃とR₄とは一つの鎖: - CH₂ - X - CH₂ - を形成し、この式中、XはO、S、NH、もしくは>N(アルキルアミノ)であり、この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含み、

R₁は、1_{a2.1})に特定される構造を有し、そしてRは1_{a2.3})のように特定されるか、あるいは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、アルキル、もしくはアルキルオキシ(1 - 3の炭素原子)、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含む)、もしくはベンジルオキシカルボニルから選択される1 - 3の置換基により置換されることがあるシクロアルキル(5 - 7の炭素原子)、ピロリル、チエニル、ピリジル、もしくはフェニルを表し、そして

20

R₂は基 - CHR'R''であり、式中、R'は、ハロゲン、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 10の炭素原子)(これは1 - 3のフッ素により置換されることがある)、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル(このアルキル部分は1 - 3の炭素を含む)、もしくはベンジルオキシカルボニルから選択される1もしくは2の置換基により置換されることがあるフリル、チエニル、ピリジル、インドリル、ピフェニル、もしくはフェニルであり、そしてR''は、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 3の炭素原子)(これは1 - 3のフッ素により置換されることがある)により置換されるチエニル、フェニル、ハロフェニル、もしくはフェニルである。

30

A'環が一般式(IIb)に相当する際には、

1) Yは(CH₂)_n[式中、nは1 - 6に等しい]であり、そして不飽和の鎖を表すことがあり、R₁は基 - NR' - CH₂ - Rであり、この式中、Rは、ハロ、ニトロ、アルキル、アルキルオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、フェニル、アルキルアミノ、ホルムアミド、アシルアミド、アシルアミドアルキル、アルキルカルバモイル、もしくはシクロアルキル(3 - 7の炭素原子)[これは既述の1もしくは2の置換基により場合によっては置換される]から選択される一つもしくは複数の置換基により場合によっては置換されるフェニル、ナフチル、インダニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびキノリルから選択されるアリールであり、そしてこの式中、それらの炭素原子のうちの一つがN、O、もしくはSにより置換されることがあり、そしてR'は水素原子もしくはアルキル基であり、あるいはR₁は1_{a2.3})におけるように特定され、R₂は水素原子、フェニルアルキル、ベンズヒドリル、あるいは直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基、あるいはRについて先に特定されるアリールもしくはシクロアルキル基、あるいはチアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、もしくはテトラゾリルのようなアリール基であり、これらの様々な環についてはRについて先に既述した置換基から選択されるか、あるいはジアルキルアミノ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アシルオキシ、アシルアルキルオキシ、アシル、もしくはアシルアルキルから選択される一つもしくは複数の置換基により置換されることが可能であり、

40

50

R_3 は水素原子であるか、あるいは R_1 が1 a_{2.3})におけるように特定される場合には、フェニルもしくはアルキル(1 - 6の炭素)基であることができ、そうでなければ R_2 と R_3 とは、それらが結合する炭素原子と一緒に飽和される3 - 員環から7 - 員環までの炭素環を形成し、この場合、これらの炭素原子は場合によってはO、N、もしくはSにより置換されることがあり、

R_5 は基 - (CHR^m)_mRⁿであり、式中、mは0 - 6の整数であり、CHRⁿの各単位については、近傍の単位と共に一つの二重結合を形成することが可能であり、そして全てのRⁿ基が相同である必要はなく、 R_4 と R_6 とは水素原子、あるいはヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アシルオキシ、アシルアルキルオキシ、アシル 10
 R_1 が1 a_{2.3})におけるように特定される場合には、 R_4 と R_6 とは、オキシ、ヒドロキシルアルキル、もしくはアルキルオキシアルキルであることもでき、そしてRⁿおよびRⁿ'は、 R_4 および R_6 のように特定されるか、あるいは R_1 が1 a_{2.3})におけるように特定される基である場合には、Rⁿは=N-OHであることもでき、そしてRⁿ'は基-NHCOR_d、-NHCH₂R_d、SO₂R_d、もしくはNH₂SO₂R_d、であり、そしてR_dは、アルキル(このアルキル部分は1 - 6の炭素を有する)により置換されるH、アルキル、フェニルアルキル、もしくはフェニルであり、そうでなければ

2) -Y-N(R₅)-はアザビシクロ系の残基(例えば、キヌクリジニル、アザビシク 20
 クロヘプチル、もしくはアザビシクロオクチル)であり、

a) R_1 は基-X-CH₂-Rであり、式中、Xは酸素もしくは硫黄原子であり、そしてRは、アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル(2 - 6の炭素原子)、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリメチルシリル、-OR[']、-SCH₃、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NR[']Rⁿ、-NR[']CORⁿ、-NR[']CO₂Rⁿ、-CO₂R[']、もしくは-CONR[']Rⁿ[式中、R[']およびRⁿは同一もしくは異なり、そして、水素、アルキル、フェニル、もしくはトリフルオロメチルを表す]から選択される1 - 3の同一もしくは異なる基により場合によっては置換される、フェニル基であり、

R_2 は基-CR_aR_bR_cを表し、式中、R_aおよびR_bは同一もしくは異なり、そして場合によってはハロゲンもしくはトリフルオロメチルにより置換されるフェニルもしくはチエニル、 30
 あるいはシクロアルキルを表すか、そうでなければR_aはアルキルオキシにより置換されるフェニルもしくはチエニルを表すこともあり、あるいはR_bは先に特定されるように置換されることがあるベンジルを表すこともあり、そしてR_cは水素もしくはヒドロキシルであり、そしてR₃、R₄、およびR₆はHであり、そうでなければ

b) R_1 は基-CH₂-CHX-Arもしくは=CH-CHX-Arであり、式中、Arは、a)において先に特定されるように置換されることがあるフェニル基であり、Xは、H、OH、=O、もしくはハロゲンであり、

R_2 は基-CR_aR_bであり、式中、R_aおよびR_bは同一もしくは異なり、そして場合によってはハロゲンもしくはトリフルオロメチルにより置換されるフェニル、チエニル、もしくは 40
 ベンジルを表し、そして

R₃、R₄、およびR₆はHであり、そうでなければ

c) R_1 は基-NRⁿ-CH₂-Rであり、式中、RはI I b 1) [R[']がHもしくはalkであることについて]におけるように特定されるか、あるいはアルキルオキシカルボニル、ホルミル、ヒドロキシメチル、フェノキシメチル、もしくはアルキルオキシメチルを表し、

R_2 はI I b 1)におけるように特定され、

R₃、R₄、R₆、およびRⁿは、H、アルキル、もしくはフェニルであり、そうでなければ

d) R_4 およびR₆基により置換される-Y-は、-CHR_a-CR_b(CR_cR_d)-鎖であり、式中、R_aの内の一は、H、ヒドロキシメチル、アルキル、アシルオキシアルキ 50

ル、アルキルオキシメチル、もしくはベンジルオキシメチルであり、 R_b および R_c は、H、アルキル、もしくはフェニルであり、そして

R_d は、メチルもしくはヒドロキシメチルであり、

R_1 、 R_2 、および R_3 は先のc)におけるように特定され、そして

R_5 は、H、ベンジル、もしくは基 $[(CH_2)_m R_e] - R_f$ であり、式中、 R_e および R_f は以下のI I g)における R' および R'' のように特定され；

3) R_1 は式(I I b) - 2 a)についてのよう指定され、 $-X-CH_2-R$ 中のRは SR' 、 SOR' 、もしくは SO_2R' 置換基を保持することもあることが理解され、

R_2 はアルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルにより置換されることがあるフェニル、ナフチル、インダゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、チアゾリル、テトラゾリル、もしくはキノリル基、あるいはベンズヒドリルもしくはベンジル基であり、これらの基については、アルキルもしくはアルキルオキシ(1 - 6の炭素)、ハロゲン、あるいは CF_3 により置換されることが可能であり、

Yは $-(CH_2)_n-$ であり、式中、nは1 - 3に等しく、

R_3 はHであり、

R_4 および R_6 は、H、ハロゲン、 $-CH_2OR^\circ$ 、アルキル、オキソ、 $COOR^\circ$ 、もしくは $CONR^\circ R^\circ$ であり、式中、 R° は、H、 CF_3 、アルキル、もしくはフェニルであり、そして R_5 は、H、もしくは場合によっては置換されるアルキル $[COOR^\circ$ 、 $CONR^\circ$ 、 R° 、OH、CN、 COR° 、 $-NR^\circ R^\circ$ 、 $C(NOHR^\circ)NR^\circ R^\circ$ 、 $CONH$ フェニルアルキル、 $COCOR^\circ$ 、 $COCONR^\circ R^\circ$ 、場合によっては置換されるフェニル(1つもしくは複数のアルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、もしくは CF_3 置換基により置換される)により、あるいはそれ自体置換されることがある芳香族複素環により置換される]であり、

R° は先のように特定され、そして R° はHもしくはアルキルであり、

特別に記載される場合を除き、既述のアルキル基および部分は1 - 6の炭素原子を含むことが理解される。

A'環が一般式(I I c)に相当する場合には、

xおよびyは0 - 4の整数であり、そしてzは0 - 6の整数であり、 $(CH_2)_z$ を含む環は最高3つまでの二重結合を含むことができ、そして $(CH_2)_z$ の内の一つはO、S、もしくはNにより置換されることがあることが理解され、

R_1 はA'が式(I I b) - 1)である場合におけるように特定され、

RはA'が式(I I b) - 1)である場合におけるように特定されるか、あるいは場合によっては一つもしくは複数の置換基により置換されるチアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、もしくはテトラゾリルを表し、それらの置換基は一般式(I I b) - 1)について先に記載した基、あるいはフェニル、アルキルカルバモイル、もしくはアルキルカルバモイルアルキルから選択され、そして R' はA'が式(I I b) - 1)である場合におけるように特定されるか、あるいはヒドロキシル、アルキルオキシ、もしくはフルオロにより置換されるアルキル基を表し、

R_2 および R_3 は(I I b) - 1)についてのよう指定され、

R_5 は基 $-(CHR'')_m R'''$ であり、式中、mは0 - 12の整数であり、各CHR''単位については近傍の単位と共に二重もしくは三重結合を形成することが可能であり、そして全ての R'' 基が相同である必要はなく、そうでなければ R_5 は先の式(I I b) - 1)についてのよう指定され、そして

R_4 、 R_6 、 R'' 、および R''' は式(I I b) - 1)についてのよう指定されるか、あるいはカルボキシルもしくはカルボキシアルキル基であることがあり、特別に記載される場合を除き、既述のアルキル基および部分は1 - 6の炭素原子を含むことが理解される。

A'環が一般式(I I c')に相当する場合には、

R_1 は先の(I I c)におけるように特定され、 $-NR' - CH_2 - R$ のR基はジアルキルアミノ置換基を保持することもでき、

R_2 は先の(I I c)におけるように特定され、ベンズヒドリルのフェニル基は、場合に

10

20

30

40

50

よってはナフチル、チエニル、フリル、もしくはピリジルにより置換されることがあることが理解され、

R_3 は先の(I I c)におけるように特定されるか、あるいはフェニルを表し、

R_4 は、COOHもしくはカルボキシアルキル置換基を保持する場合を除いて先の(I I c)におけるように特定されるか、あるいはオキソもしくはニトリル基、あるいは R_2 について特定される基により置換されることがあり、

R_5 は先の(I I c)におけるように特定され、式中、 R'' は、ヒドロキシミノ、あるいは先に R_2 および R_4 について記載される基の内の一つであり、そして R'' は、-NHCO- R° 、-NHCH₂ R° 、-NHSO₂ R° 、もしくは先に R_2 および R_4 について記載される基の内の一つであり、そして R° は、H、アルキル、フェニル、もしくはフェニルアルキルであり、そしてmは0-8であり、xは0-2であり、yおよびzは1-4であり、そして(CH₂)_zの炭素原子の内いずれかが R_4 基により置換されることがある

10

A'環が一般式(I I d)に相当する場合には、

R_1 は基-NH-CH₂-Rであり、式中、Rは、フッ素、塩素、もしくは臭素原子、あるいはトリフルオロメチル、アルキル、アルキルオキシ、カルボキシル、アルキルオキシカルボニル、もしくはベンゾイルオキシ基(それらのアルキル基および部分は1-3の炭素原子を含む)から選択される1つもしくは2つの同一もしくは異なる基により場合によっては置換されるフェニル基であり、

R_2 は、フェニル環が先に記載される1つもしくは2つの基により置換されることがあるベンズヒドリル基である。

20

A'環が一般式(I I e)に相当する場合は、

A'環が一般式(I I d)に相当する場合に、 R_1 は先に記載されるように特定され、そしてRは、シアノ、ニトロ、アミノ、N-アルキルアミノ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、アルキル、アルキルオキシ、アリルオキシ、アルキルオキシカルボニル、カルボキシアミド、もしくはN,N-ジアルキルカルボキシアミド(それらのアルキル基および部分は1-3の炭素原子を含む)から選択される1-3の置換基により場合によっては置換されるフェニル、チエニル、フリル、もしくはピリジルであり、

R_2 はベンズヒドリル基であり、そして

R_3 はアルキル(1-4の炭素原子)、アリル、フェニルアルキル(この場合、アルキル部分は1-6の炭素原子を含む)、カルボキシアルキル(この場合、アルキル部分は1-10の炭素原子を含む)、もしくはアルキルオキシカルボニルアルキル(この場合、アルキルオキシ部分は1-4の炭素原子を含み、そしてそれらのアルキル部分および基は1-10の炭素原子を含む)であり、そして

30

Xは、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素、メシル酸塩、トシル酸塩、もしくはトリフルオロメタンスルホン酸塩から選択される薬剤学的に許容される対イオンである。

A'環が一般式(I I f)に相当する場合には、

R_1 は基-X-NR'-X'-Rであり、式中、Xはアルキル、CO、もしくは一つの結合であり、X'は、場合によってはフェニル、ヒドロキシメチル、もしくはCOOH(これらはエステル化されるか、あるいはアミド形態をとるか、あるいは-位がOHにより置換されることがある)により置換されるCO、オキソアルキル、オキソ(アザ)アルキル、もしくはアルキルであり、R'は、場合によってはCOOH(これはエステル化されるか、あるいはアミド形態をとることがある)により置換されるH、アルキル、カルバモイル、あるいはアルカノイルもしくはアルケノイルであり、そしてRは場合によっては置換されるアリールもしくは場合によっては部分的に水素化される複素環であり、

40

R_2 は基-X''-R''であり、式中X''はメチレン、エチレン、一つの結合、カルボニル(場合によってはケタールもしくは場合によってはエーテル化されるヒドロキシメチレン形態をとる)であり、そしてR''はシクロアルキル、もしくは場合によっては置換される複素環もしくはアリールであり、そして

R_3 は、アラルキル、アラルキルオキシアルキル、ヘテロアラルキル、アロイル、ヘテロ

50

アロイル、シクロアルキルカルボニル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、アラルキルオキシカルボニル、もしくはアリアルカルバモイル（これらは置換されることがある）、あるいは場合によってはアルキルによりN-置換されるアミノ酸のアシル残基、あるいはカルバモイルアルカノイルならびにそれらの立体異性体形態である。

A'環が一般式(III)により置換される場合には、

R₁は-NH-CH₂-Rであり、式中、Rは先のIIb-1)(R'がHである場合)におけるように特定されるか、あるいはアルキルオキシカルボニル、ホルミル、ヒドロキシメチル、フェノキシメチル、もしくはアルキルオキシメチルを表し、

R₂は、ハロゲン、あるいは場合によっては置換される(1-3のフッ素により)アルキルもしくはアルキルオキシから選択される一つもしくは複数の置換基により場合によっては置換されるH、アルキル、もしくはフェニルであり、

R₃は先のR[IIb-1)におけるもの]のように特定され、例外的にアミノアルキルもしくはアルキルカルバモイルを表し、そうでなければアルキル、あるいはそのフェニルが先の定義におけるものと同じ置換基により置換されることがあるフェニルアルキルもしくはベンズヒドリルを表し、

R₄は-[(CH₂)_mR']-R''であり、式中、R'およびR''はR₃のように特定されるか、あるいは、OH、ハロゲン、COOH、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルオキシ、アシルオキシ、アシルアルキルオキシ、もしくはアシルを表し、そしてmは0-12であり、

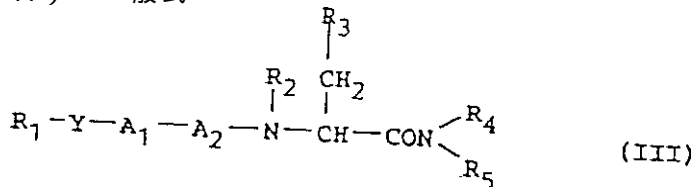
R₅は、H、アルキル、2つの縮合されたもしくは架橋された環を有するシクロアルキル(6-10の炭素)、もしくはベンジルであり、この場合、フェニル部分は、ハロゲン、あるいは場合によっては置換される(1-3のフッ素により)置換されるアルキルもしくはアルキルオキシから選択される一つもしくは複数の置換基により置換されることがあり、

R₆は、H、シクロアルキル(3-8の炭素)、アルキル、もしくはフェニル[ハロゲン、あるいは場合によっては置換される(1-3のフッ素により)アルキルもしくはアルキルオキシから選択される一つもしくは複数の置換基により場合によっては置換される]であり、特別に記載がある場合を除き、アルキル部分は1-6の炭素を含むことが理解され、そしてこれらの生成物の中では、より具体的なものは

1-N-シクロヘキシル-1-フェニル-2-N'-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1,2-エタンジアミンである。

例としては、プソイドペプチド類の生成物は具体的には以下に示す生成物であることができる。

A) 一般式



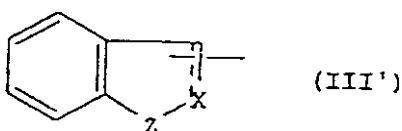
の生成物であって、

式中、

1) A₁はカルボニル基であり、

A₂は、D-Trpを例外とするアミノ酸の残基であり、これは置換されることがあり、

R₁は、アルキル、アリアル、アリアルアミノ、ピリジル、ピロリル、ピラゾロピリジル、もしくはキノリル基、あるいは一般式



10

20

30

40

50

[式中、Zは、O、S、もしくはNHであり、そしてXは - CH - もしくはNであり、これは場合によっては置換されることがあり(具体的にはアルキルにより)、そして - - - は単結合もしくは二重結合である] の基であり、

Yは、一つの結合、あるいはアルキレンもしくはアルケニレン基であり、

R₂は、Hもしくはアルキルであり、

R₃は、4 - 位がヒドロキシルにより、あるいはアルキル(最高3までのハロゲンを持つことがある)、アミノ、アシルアミノ、場合によってはエステル化されるカルオキシルアルキルオキシ、ハロゲン、アルキルオキシ、もしくはニトロから選択される1もしくは2の置換基により場合によっては置換されるフェニル基であり、そして

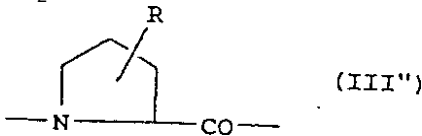
R₄は場合によっては置換されるアルキルであり、そして

R₅は、ピリジルアルキル、もしくは場合によっては置換されるアラルキルであり、そうでなければ

R₄およびR₅と一緒に結合して、縮合化ベンゾアルキレン鎖を形成し、置換基およびアミノ酸残基の性質、ならびに炭素鎖の長さは、欧州特許第394,989号もしくは欧州特許第482,539号において特定されるものであることが理解され、そうでなければ

2) A₁は、カルボニルもしくはスルホニル基であり、

A₂は残基



[式中、Rはヒドロキシルもしくはアルキルオキシ基である] であり、

Yは、一つの結合もしくはアルキレン基であり、

R₁は、アリール基、あるいは式(III') [式中、Zは、OもしくはNR₆であり、R₆はHもしくはアルキルであり、そして - - - は二重結合である] であり、

R₂は水素原子であり、

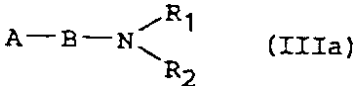
R₃はナフチル基であり、

R₄は、水素原子、もしくは場合によっては置換されるアルキル基であり、そして

R₅は場合によっては置換されるアラルキルであり、

置換基の性質および炭素鎖の長さは、欧州特許第443,132号において特定されるものであることが理解される。

B) 一般式



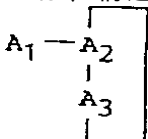
の生成物であって、

式中、

R₁およびR₂は、H、アルキル(1 - 6の炭素)、シクロアルキル(3 - 7の炭素)、もしくはベンジルであり、

Bは芳香族アミノ酸の残基であり、そして

Aは、構造



[式中、A₁は一つの結合、あるいは場合によっては保護されるトリプトファン、 - ナフチルアラニン、ロイシン、もしくは2 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボニル残基であり、A₂はアスパラギン酸もしくはグルタミン酸残基であり、そしてA₃は、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル、2 - アザピシクロ[

10

20

30

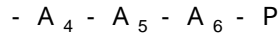
40

50

2.2.2] オクタン-3-カルボニル、メチルフェニルアラニン、アルギニン、保護されるアルギニン、6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、スピナシン、4-ヒドロキシプロリン、-ナフチルアラニン、もしくはプロリン残基であり、 A_1 と A_2 、もしくは A_2 とBとの間の-CO-NH-結合は、 A_1 が一つの結合である場合には-CH₂-NH-もしくは-CH₂-S-により置換されることがあることが理解される]

の基であるか、

あるいはAは、構造

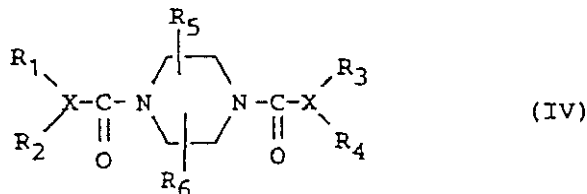


[式中、

A_4 および A_5 は、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル、もしくは-ナフチルアラニンであるか、あるいは A_5 は、一つの結合もしくはフェニルアラニン残基であり、 A_6 は、一つの結合、あるいはホルミルもしくはメチルにより場合には保護されるトリプトファン、あるいは2-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニルであり、 A_5 と A_6 とが結合でない場合には、それらを分離するCO-NH結合は、CH₂-NH-もしくは-CH₂-S-と入れ替わることがある、のいずれかであり、そして

Pは、H、あるいはベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、3-インドリルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル、もしくはフルオレニルメチルオキシカルボニルカルボニルのようなアミン保護基ならびにそれらの立体異性体形態である。

例としては、ジアシルピペラジン類の生成物は、具体的には一般式



の生成物であることがあり、

式中、

Xは、-CH<もしくは-N<であり、

R_1 は、H、アルキル(1-8の炭素)、フェニル、もしくはフェニルアルキル[アルキル、ハロゲン、OH、CF₃、NH₂、NHアルキル、N(アルキル)₂、-COOH、もしくはCOOアルキルにより(環が)置換される]であり、

R_2 は、 R_1 のように特定されるか、あるいは-CH₂- R_1 であるか、あるいはシクロアルキル(3-7の炭素)を表し、

R_3 および R_4 は独立に、 R_1 について特定される要領のフェニル、アルキル(1-6の炭素)[これは先のフェニルのように置換されることがあるか、あるいはSO_x-アルキルにより置換され、この場合、xは0-2である]、あるいはシクロアルキル(3-7の炭素)であるか、そうでなければ、 R_3 と R_4 とにより形成されるフェニルはXとオルト位で組合わされて三員環基を形成するか、そうでなければX R_1R_2 は-OR₂であることがあり、

R_5 および R_6 は、アルキル、COOR'、-CH₂OCOR'、-CH₂OH、-CH₂OR''、-CH₂S(O)_xR''、-CH₂OCONR'R''、-CH₂CONR'R''、-CONR'R''、-COOR°、-CH₂COOR'、-CH₂COOR°、-CONHSO₂R°°、-CH₂NR'CONR'R''、もしくはメチル[アミノ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノにより置換される]であり、そしてR'は、Hもしくはアルキルであり、R''は、先の R_3 のように特定され、例外はSO_x-アルキルもしくはアルキルオキシ置換基を保持することであり、そうでなければR'およびR''は、適切である場合には、組合わさって5-員環もしくは6-員環を形成することがあり、これらの環は場合によっては、アルキル、アリール、もしくはアリールメチルにより置換されるO、S(O)_x、もしくはNのような他の複素原子を保持することがあり、R°は、H、場合によって

10

20

30

40

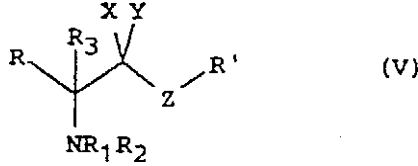
50

は先のNのようにメチルが置換されるアシルオキシメチル、もしくはアリールメチルであり、そしてR°は場合によっては置換されるアルキル、ポリフルオロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり、そうでなければ

R₆はHである。

例としては、置換される芳香族誘導体は、具体的には以下に示すものであることがある。

1) 一般式



10

の生成物であって、

式中、R₁およびR₂は独立に、H、アルキル〔これは置換されることがある(OH、CN、COR_a、COOR_a、CONR_aR_b、もしくはNR_aR_bにより)〕、COR_a、COOR_a、もしくはCONR_aR_bであり、この式中、R_aおよびR_bは、H、アルキル、フェニル、もしくはフェニルアルキル(1-4の炭素)(場合によっては、その環が、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルにより置換される)であり、

R₃は、Hもしくはアルキルであり、

XおよびYはHであるか、あるいは一緒に=Oを形成し、

20

Zは、O、S、もしくはNR''であり、この式中、R''は、Hもしくはアルキルであり、R'は基-CHR°R°であり、式中、R°は-(CH₂)_n-フェニルであり、これはその環が一つもしくは複数のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル(2-6の炭素)、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、トリメチルシリル、OR_a、SR_a、SOR_a、SO₂R_a、NR_aR_b、NR_aCOR_b、NR_aCOOR_b、COOR_a、もしくはCONR_aR_bにより置換され、この場合、R_aおよびR_bは先に記載されるように特定され、例外は置換されるフェニルであり、

a) そうでなければ、R₁およびR₂は、CONR_aCOOR_bもしくはSO₂R_aであることもあり、R°は、H、アルキル、もしくはR°について特定されるように場合によっては置換されるフェニルであり、そしてR°中のnは0に等しく、そしてRはQ-CH₂-であり、この式中、Qは場合によっては置換されるフェニル、ナフチル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンジル、もしくはインダゾリルであり、

30

b) そうでなければ、R₁およびR₂はCO-アルキル-NR_aR_b、CONR_aCOOR_b、もしくはSO₂R_aであることもあり、

R₃は先の一般式(V)についてののように特定されるか、あるいはアルケニルを表し、

XおよびYは、一般式(V)についてののように特定されるか、あるいはYは、OHもしくはアルキルオキシであるか、あるいはXとYとが一緒に=NR''を形成し、

Zは-CH₂-もしくは-CH=基であり、

R°はHであるか、あるいはZと共に一つの二重結合を形成し、そしてR°中のnは0に等しく、そしてRはQ-CH₂-であり、この式中、Qは、一つもしくは複数のハロゲンにより置換されるフェニル、あるいは場合によっては置換されるナフチル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンジル、もしくはフルオレニルであり、

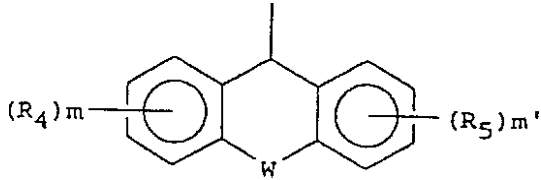
40

c) そうでなければ、R₁とR₂とは、CO-アルキル-NHR_aR_bもしくはCON(R_a)アルキルCONR_aR_bにより置換されるアルキル、フェニル(場合によってはアルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルにより置換される)、アルケニル(2-6の炭素)、ハロアシル、CO-アルキル-NR_aR_b、もしくはCON(R_a)アルキルCONR_aR_bであることもあり、あるいはR₁とR₂とが一緒に4もしくは5の炭素原子を含むアルキレン基を形成し、この場合メチレン基はOもしくはNR_xにより置換されることがあり、この式中、R_xはHもしくはアルキルであり、

R°は、H、アルキル、もしくはR°について特定されるように場合によっては置換さ

50

れるフェニルであり、そしてR°中のnは0 - 2であり、そしてRは、基



であり、この式中、Wは、一つの結合、O、S、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、もしくはNR''であり、そしてR₄およびR₅はアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル(2 - 6の炭素)、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、トリメチルシリル、OR_a、SR_ra、SOR_a、SO₂R_a、NR_aR_b、NR_aCOR_b、NR_aCOOR_b、COOR_a、

10

もしくはCONR_aR_bであり、この式中、R_aおよびR_bは先のように特定され、例外は置換されるフェニルであり、そしてmおよびm'は0 - 4の範囲にわたり、
d) そうでなければ、R₁およびR₂はCO - アルキル - NR_aR_b、CON(R'a)アルキルOR_a、もしくはCON(R'a)アルキルCONR_aR_bにより置換されるアルキル、フェニル(場合によってはアルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルにより置換される)、アルケニル(2 - 6の炭素)、アルキニル(2 - 6の炭素)、SO₂R_a、ハロアシル、CO - アルキル - NR_aR_b、もしくはCON(R'a)アルキルCONR_aR_bであることもあり、あるいはR₁とR₂とが一緒に4もしくは5の炭素原子を含むアルキレン基を形成し、この場合、メチレン基はOもしくはNR_xにより置換されることがあり、この式中、R_xは、Hもしくはアルキルであり、そしてR_aおよびR_bは先の一般式(V)についてのR_aのように特定されるか、あるいは一緒に先のR₁およびR₂についてのよう

20

に特定されるか、あるいはアルケニルを表し、

R°はHであり、そしてR°中のnは0 - 2であり、そして

Rは $-CR_6R_7R_8$ もしくは $-CH_2-CR_6R_7R_8$ であり、この式中、R₆はHもしくはOHであり、そしてR₇およびR₈は置換されるベンジルもしくはフェニル、あるいはシクロアルキルもしくはシクロアルキルメチル(5 - 7の炭素)であり、

e) そうでなければ、R₁およびR₂は、先のc)のように特定されることもあり、例外は同時にHを表すことであり、

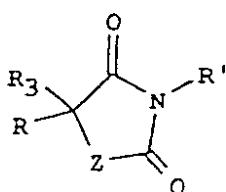
30

XおよびYは一般式(V)についてのよう

に特定されるか、あるいはアルキルもしくはアルケニル(2 - 6の炭素)であることもあり、

Zは、一般式(V)についてのよう

に特定され、例外はNR''であることであり、R°およびR°中のnは、先のc)におけるように特定され、そしてRは、場合によっては置換されるヘテロアール、ナフチル、もしくはフェニルであり、そうでなければ



(V')

40

の生成物であって、

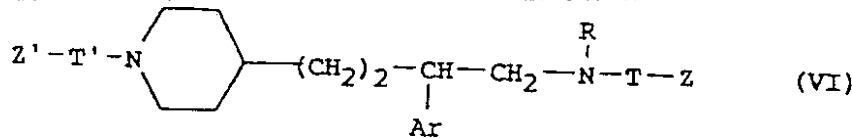
式中、

Zは、O、S、もしくはNR''、あるいはCR₄R₅であり、この式中、R''、R₄、およびR₅は、H、アルキル、あるいは場合によっては置換されるフェニルもしくはフェニルアルキル(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素を含む)であり、そうでなければR''は、 $-COR_6$ 、 $-COOR_6$ 、もしくは $-CONR_4R_5$ であり、そしてR₆は、アルキル、あるいは場合によっては置換されるフェニルもしくはフェニルアルキル(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素を含む)であり、

R'は、式(V)についてのよう

50

R₃およびRはb)における一般式(V)についてのように特定され、そしてR°はHであり、そしてR°中のnは0-3であり、特に記載がある場合を除き、アルキル部分は1-6の炭素を含むことが理解される。例としては、ジアルキレンピペリジノ誘導體類のNK1レセプターの拮抗薬は、一般式



の生成物であることがあり、
式中、

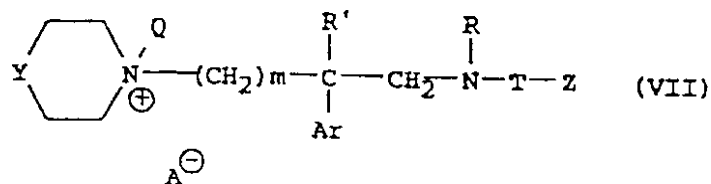
Arは、場合によっては一置換もしくは多置換される(ハロゲン、アルキル、もしくはアルキルオキシ(1-3の炭素原子)、OH、もしくはトリフルオロエチルにより)フェニル、チエニル、ピリジル、もしくはナフチル(この場合、これはハロゲンにより置換されることがある)、あるいはベンゾチエニルもしくはインドリルであり、そして

Rは、水素原子、もしくはアルキル基(1-6の炭素原子)、あるいは構造-(CH₂)_n-NH₂のアミノアルキル基であり、この場合、nは2-6に等しく、

Tは、-CO-、-CO-O-、-CO-NH-、もしくは-CS-NH-基であり、そしてT'は、Z'が水素原子である場合を除き、一つの結合であるか、あるいは、-CH₂-、-CO-、-CH₂-O-、もしくは-CO-O-基を表し、

ZおよびZ'は同一もしくは異なり、そしてH、直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル(1-6の炭素原子)、フェニルアルキル(この場合、アルキル部分は1-3の炭素原子を含み、そして場合によってはそのフェニルが、ハロゲン、OH、アルキル、もしくはアルキルオキシ(1-4の炭素原子)により一置換もしくは多置換される)、ピリジルアルキル、もしくはナフチルアルキル、もしくはピリジルチオアルキル、あるいは1-メチル-2-イミダゾリルチオアルキル(この場合、アルキル部分は1-3の炭素原子を含む)、スチルリ、1-オキソ-3-フェニル-2-インダニル、あるいは未置換、一置換、もしくは多置換されるヘテロ芳香族もしくは芳香族基、あるいは-ヒドロキシベンジル基もしくは-アルキルベンジル基(この場合、アルキル部分は1-3の炭素原子を含む)である。

置換されるピペリジン第四級塩類の生成物は、具体的には一般式



の生成物であることがあり、
式中、

Yは、Y'-CX₂X'-CX°もしくはY'-(CH₂)_x-CX°であり、式中、Y'は、フェニル(置換されることがある(一つもしくは複数の、H、ハロゲン、OH、アルキルオキシ、アルキル、もしくはCF₃により))、シクロアルキル、ピリジル、もしくはチエニルであり、Xは、X'がX°と共に一つの結合を形成する場合にはHであり、そうでなければXとX'はオキソを形成し、そしてX°はHであり、xは0であり、そしてX°はHであり、そうでなければxは0もしくは1であり、そしてX°は、OH、アルキルオキシ、アシルオキシ、カルボキシル、カルボアルコキシ、CN、-NH-CO-アルキル、メルカプト、もしくはアルキルチオであり、そうでなければX°はピペリジンの炭素原子と共に一つの結合を形成し、

Qは、アルキルもしくはベンジルであり、R'はHであり、そしてRは、Hもしくはアルキルであり、そうでなければ

YはY'-CX°であり、式中、Y'は先のように特定され、X°はQと共にエチレニル基を形成し、そしてR'とRは、それらが連結する原子と共にピペリジノ基を形成し、

10

20

30

40

50

A⁻は、Cl⁻、Br⁻、I⁻、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、もしくはp-トルエンスルホン酸塩陰イオンであり、

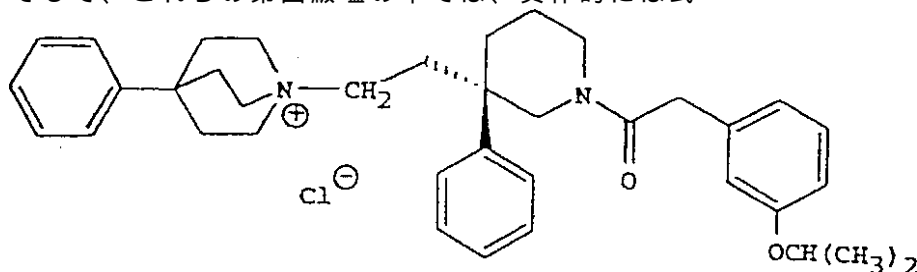
Arは一般式(VI)についてのように特定され、例外は、置換されるナフチルもしくはピリジルであり、あるいはN-アルキルインドリルを表し、

Tは、C=O、C(O)-O、-(C=O)-NH-、もしくは-(C=S)-NH-、であり、そして

Zは、一般式(VI)についてのように特定されるか、あるいは-ヒドロキシアルキルベンジル、もしくはCF₃により置換されるフェニル、フェニルについて列挙される置換基により置換されるナフチル、もしくは場合によっては置換される一員環、二員環、もしくは三員環式ヘテロ芳香族もしくは芳香族基を表し、そして

mは2もしくは3であり、

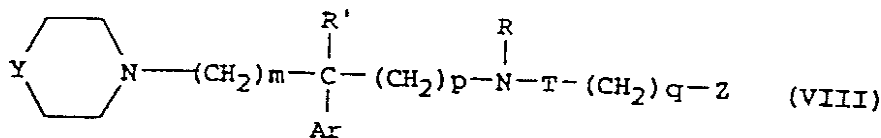
そして、これらの第四級塩の中では、具体的には式



の生成物であることがある。

非制限的な例として、NK2レセプターの拮抗薬は、具体的にはアリアルアルキルアミン類、-置換されるポリペプチド類の誘導体、あるいはピペリジン誘導体類などであることができる。

例としては、アリアルアルキルアミン類のNK2レセプターの拮抗薬は、一般式



の生成物であることがあり、

式中、

1) Yは基>N-CXX'-Ar'、>CH-CXX'-Ar'、もしくは>C=CX-Ar'であり、この式中、XはHであり、そしてX'は、HもしくはOHであり、あるいはXとX'とは一緒にオキシ基、もしくはジアルキルアミノアルキルオキシイミノ基(この場合、アルキル部分は1-4の炭素原子を含み、そしてアルキルオキシ部分は2-3の炭素原子を含む)を形成し、

ArおよびAr'は独立に、場合によっては一置換もしくは多置換される(ハロゲン、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-3の炭素原子)トリフルオロメチル、ヒドロキシル、あるいはメチレンジオキシにより)チエニルもしくはフェニル、あるいはイミダゾリルであるか、そうでなければArは、場合によってはハロゲン、ピフェニル、もしくはインドリルにより置換されるベンゾチエニルもしくはナフチルであることがあり、これらはベンジル基をその窒素原子上に保持することがあり、

R'は、水素原子、アルキル基(1-4の炭素原子)、もしくは置換される(ピペリジノ、4-ベンジルピペリジノにより)アルキル基(2もしくは3の炭素原子)、あるいはジアルキルアミノ(アルキル部分が1-4の炭素原子を含む)であり、

RおよびTは、一般式(VI)についてのように特定され、そして

Zは、H、直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル(1-6の炭素原子)、フェニルアルキル(この場合、そのアルキル部分は1-3の炭素原子を含み、そして場合によってはフェニルが、ハロゲン、OH、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-4の炭素原子)により一置換もしくは多置換される)、ピリジルアルキルもしくはナフチルアルキル、あるいはピリジルチオアルキル、あるいは1-メチル-2-イミダゾリルチオアルキル(この場合、こ

10

20

30

40

50

のアルキル部分は1 - 3の炭素を含む)、スチリル、1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - イ
ンダニル、あるいは未置換、一置換、もしくは多置換されるヘテロ芳香族もしくは芳香族
基であり、そしてmは1 - 3の整数であり、pは1に等しく、そしてqは0に等しく、そ
うでなければ

2) Yは基 > N - Ar' であり、この式中、Ar' は、フェニル基 [これは一回もしくは
複数回置換されることがある(ハロゲン、OH、アルキルオキシもしくはアルキル(1 -
4の炭素原子)、あるいはトリフルオロメチルにより)]、ピリミジニルもしくはピリジ
ルであり、あるいはYは > N - シクロアルキル基(3 - 7の炭素原子)であるか、そうで
なければ

Yは > C X - (CH₂)_x - Ar' 基であり、この式中、Ar' は先のように定義され、例
外としてピリミジニルを表わし、あるいはチエニルを表し、Xは、OH、アルキルオキシ
(1 - 4の炭素原子)、ヒドロキシアルキルもしくはアシルオキシ(この場合、アルキル
部分は1 - 3の炭素原子を含む)、フェナシルオキシ、カルボキシル、カルボアルコキシ
(1 - 4の炭素原子)、シアノ、アミノアルキレン(1 - 3の炭素原子)、アミノ、アル
キルアミノもしくはジアルキルアミノ(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素原子を含
む)、アシルアミノ(2 - 7の炭素原子)、アシルアミノアルキル(この場合、アルキル
部分は1 - 3の炭素原子を含む)、アシル、- SH、もしくはアルキルチオ(この場合、
アルキル部分は1 - 4の炭素原子を含む)であり、そしてxは0もしくは1であり、そう
でなければ

10

Yは = C - (CH₂)_x - Ar' 基であり、この式中、Ar' は先のように特定され、
Tは1)におけるように特定され、そしてZは1)におけるように特定され、例外は、1
- メチル - 2 - イミダゾリルチオアルキル、もしくは1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - イ
ンダニルを表すし、あるいは、フェニルアルキル(トリフルオロメチルにより置換される
)、もしくはナフチルアルキル(この場合、アルキル部分は1 - 3の炭素原子を含み、そ
して場合によってはナフチル環がハロゲン原子により、あるいはトリフルオロメチル、O
H、アルキル、もしくはアルキル(1 - 4の炭素原子)基より置換される)を表し、
Ar は、チエニルもしくはフェニル [一置換もしくは多置換される(ハロゲン、アルキル
もしくはアルキルオキシ(1 - 4の炭素原子)、あるいはトリフルオロメチルにより)]
、あるいはベンゾチエニル、ナフチル、もしくはインドリル [これらはアルキル基(1 -
3の炭素原子)をその窒素原子上に保持することがある] であり、

20

R' は水素原子であり、

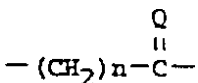
Rは、水素原子、もしくはアルキル基(1 - 6の炭素原子)であり、そして
mは2もしくは3に等しい整数であり、pは1に等しい整数であり、そしてqは0に等し
く、そうでなければ

30

3) Yは > N - Ar' もしくは > N - CH₂ - Ar' 基であり、この式中、Ar は先の
2)におけるように特定され、そうでなければYは先に特定される > CH - (CH₂)_x
- Ar' 基であり、Xは、OH、アルキルオキシ、アシルオキシ、もしくはカルボアルコ
キシ(1 - 4の炭素原子)、カルボキシル、シアノ、場合によっては一置換もしくは二置
換される(アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアシル(1 - 4の炭素原子)により
)アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、もしくはモルホリノ、- SH、もしくはアルキルチ
オ(この場合、アルキル部分は1 - 4の炭素原子を含む)であり、そしてxは0もしくは
1であり、そうでなければ

40

Yは = C - (CH₂)_x - Ar' 基であり、この式中、Ar' は先のように特定され、
Ar は先の2)におけるように特定され、例外は置換されるインドリル基を表すことで、
RおよびR' は一緒に



鎖を形成し、この式中、Qは、酸素原子もしくは2つの水素原子であり、

Tは - CO - もしくは - CH₂ - であり、そして

Zは、場合によっては、ハロゲン、トリフルオロメチル、OH、もしくはアルキル(1 - 4

50

の炭素原子)によるか、あるいはアルキルオキシ(1-4の炭素)により一置換もしくは多置換されるフェニルもしくはナフチルであり、Zがフェニル、ピリジル、チエニル、インドリル、キノリル、ベンゾチエニル、もしくはイミダゾリル、あるいは未置換、一置換、もしくは多置換されるヘテロ芳香族もしくは芳香族基である場合か、あるいはTがCOである場合には、-(CH₂)_q-Zはベンジルであることがあり、この場合、このメチル基は、OH、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-4の炭素)により置換されるか、あるいはハロゲン、トリフルオロメチル、OH、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-4の炭素)によりその環が置換され、そして

mは2もしくは3に等しい整数であり、pは1もしくは2に等しく、nは0-3に等しく、そしてqは0-3に等しく、p=2である場合には、n=1であり、そしてQが2Hを表すことが理解され、そうでなければ

10

4) Yは基Ar'-X-であり、この式中、Ar'はチエニルもしくはフェニル[場合によっては一置換もしくは多置換される(ハロゲン、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-3の炭素)、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、もしくはメチレンジオキシにより)、ピリジルもしくはイミダゾリル[場合によってはアルキル基により置換される]を表し、そしてXは、酸素もしくは硫黄原子、あるいはスルホニル、スルフィニル、-NH-、>N-CO-Alk、>N-Alk、もしくは>N-Alk-NX₁X₂基であり、この式中、Alkは、アルキルもしくはアルキレン(1-3の炭素)であり、そしてX₁およびX₂は、Hもしくはアルキル(1-3の炭素)であるか、あるいは窒素原子と一緒に、

20

ピペリジン、ピロリジン、もしくはモルホリン環を形成し、R'は、水素原子、アルキル基(1-4の炭素)、もしくはアミノアルキル基[この場合、直鎖のアルキル部分は2もしくは3の炭素原子を含み、そしてアミノ基は、そのアルキル部分が1-4の炭素原子を含むジアルキルアミノであることがある]、ピペリジノ、もしくは4-ベンジルピペリジノであり、

Ar、R、およびTは1)におけるように特定され、

Zは、先の1)におけるように特定されるか、あるいは -ヒドロキシベンジルもしくは -アルキルベンジル[この場合、アルキル部分は1-3の炭素原子を含む]を表し、そして

m、p、およびqは、先の2)におけるように特定され、そうでなければ

5) Yは基>CX-(CH₂)_x-Ar'であり、この式中、Ar'は、チエニルもしくはフェニル[場合によっては一置換もしくは多置換される(ハロゲン、アルキルもしくはアルキルオキシ(1-4の炭素)、トリフルオロメチル、もしくはヒドロキシルにより)]、あるいはピリジルであり、xは0もしくは1であり、そしてXは-NH-CO-アルキルであり、この場合、アルキル部分は1-6の炭素を含み、

30

mは2もしくは3であり、pは1であり、そしてqは0に等しく、

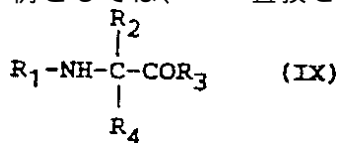
Ar、T、およびZは2)におけるように特定され、

R'はHであり、そしてRは、Hもしくはアルキルであり、

そして、これらの生成物中では、NK2レセプターの特異的拮抗薬である以下に記載する実施例2の生成物により具体的にはXにより記載される。Emonds - Alt et al.、Life Science、50、PL100-PL106(1992)。

40

例としては、一置換されるポリペプチド類のNK2レセプターの拮抗薬は、一般式



の生成物であることがあり、

式中、

R₁は、水素原子、もしくは0-4のアミノ酸からなるN-末端基であり、

R₂は、グリシンを別とするアミノ酸側鎖であり、

R₃は、0-4のアミノ酸からなるC-末端基、あるいはOHもしくはOR基[式中、R

50

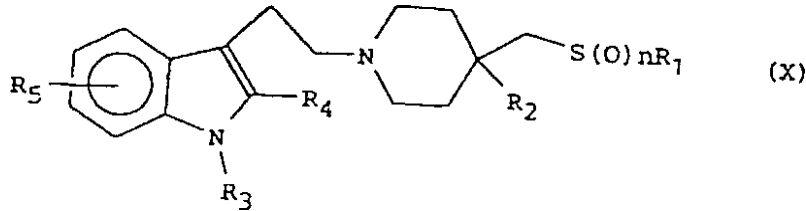
は、1 - 6の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルもしくはシクロアルキル基である]であり、

R_4 は、グリシンを別とするアミノ酸側鎖であるか、あるいは $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH-CH$ 、 $-CH_2-Ar$ 、 $-CH_2-OR$ 、 $-CH_2-OAr$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R$ 、もしくは $-CH_2-NR_5R_6$ 基であり、 n は0 - 3の整数であり、 R は、 H もしくは低級アルキル基であり、そして Ar は未置換もしくは置換される単環式もしくは多環式の芳香族もしくはヒドロ芳香族性複素環もしくは炭素環であり、

R_1 および R_2 は総計で4を上回るアミノ酸残基を含むことはできないことが理解される。

例としては、ピペリジン誘導体の類のNK2レセプターの拮抗薬は、

一般式



の生成物であることがあり、

式中、

R_1 は、場合によっては1もしくは2のアルキル、アルキルオキシ、 CF_3 、もしくはハロゲンにより置換されるフェニルであり、

R_2 は、 H 、 OH 、もしくはアルキルであり、

R_3 は、 H もしくはアルキルであり、

R_4 は、 H 、アルキル、もしくはアルキルオキシであり、そして

R_5 は、 H 、アルキル、 CF_3 、 CN 、もしくはハロゲンであり、そして n は0 - 2であり、このアルキル基は1 - 4の炭素を有し、

そして、これらの生成物中では、より具体的には1 - [2 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)エチル] - 4 - [(フェニルスルフィニル)メチル] - 4 - ピペリジノールであることがある。

一般式(I) - (X)の生成物は、欧州特許第429,366号、欧州特許第514,273号、欧州特許第514,275号、国際公開第90/05525号、国際公開第90/05729号、国際公開第91/18899号、国際公開第91/09844号、国際公開第92/01688号、国際公開第92/06079号、国際公開第92/15585号、国際公開第92/12151号、国際公開第92/20661号、国際公開第92/20675号、国際公開第92/21677号、国際公開第93/00330号、国際公開第93/00331号、国際公開第93/01159号、国際公開第93/01169号、国際公開第93/01165号、国際公開第93/01170号、国際公開第93/06099号、国際公開第93/09116号、国際公開第93/10073号、国際公開第93/18023号、国際公開第93/19064号、国際公開第93/21155号、国際公開第93/21181号、国際公開第93/23380号、欧州特許第499,313号、欧州特許第394,989号、欧州特許第443,132号、欧州特許第482,539号、欧州特許第517,589号、欧州特許第520,555号、欧州特許第522,808号、欧州特許第528,495号、欧州特許第532,456号、欧州特許第533,280号、欧州特許第536,817号、欧州特許第545,478号、欧州特許第559,538号、国際公開第91/18878号、国際公開第92/17449号、欧州特許第428,434号、欧州特許第474,561号、欧州特許第512,901号、欧州特許第512,902号、欧州特許第515,240号、フランス特許出願第2,678,267号、国際公開第92/19254号、国際公開第93/14084号、もしくは国際公開第93/21155号において記載される方法、あるいはこれらの方法の類似法に従って製造することができる。一般式、

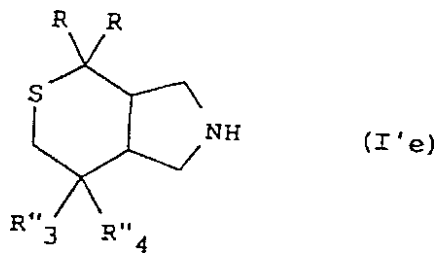
10

20

30

40

50

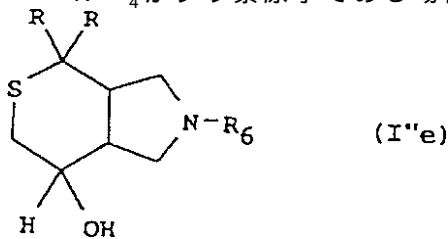


[式中、R、R''₃、およびR''₄基は先のように特定される]

のチアピラノピロール誘導体をA-Bピシクロが一般式(I'e)に相当する生成物の製造用の出発物質として用いるが、この誘導体は以下に示す方法に従って製造することができる。

10

- R''₄がフッ素原子である場合には、一般式(I'e)の生成物は、一般式



[式中、Rは先のように特定され、そしてR₆は保護基である] のチアピラノピロール誘導体のフッ素化、およびその後のR₆基の除去により製造することができる。

20

R₆保護基は、その反応に適合し、そして導入および除去が残りの分子に有害な影響を及ぼさないいずれかのアミノ保護基であることができる。例としては、アルキルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、場合によっては置換されるベンジル、ホルミル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ビニルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-クロロエトキシカルボニル、もしくはクロロカルボニル基を挙げることができる。

この反応は、フッ化硫黄 [三フッ化モルホリノ硫黄、四フッ化硫黄 (J . Org . Chem . , 40 , 3808 (1975))、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (Tetrahedron , 44 , 2875 (1988))、三フッ化フェニル硫黄 (J . Am . Chem . Soc . , 84 , 3058 (2962))] のようなフッ素化剤、四フッ化セレン (J . Am . Chem . Soc . , 96 , 925 (1974)) のようなフッ素化剤、もしくはテトラフルオロフェニルホスホラン (Tet . Let . , 907 (1973)) のようなフッ素化剤を用いて実施すると有利であり、この反応は、塩素化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、もしくはジクロロエタン) のような有機溶媒中、-30と30 との間の温度で実施する。後続のR₆保護基の除去は通常の方法に従って実施する。具体的には、T . W . Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、A . Wiley - Interscience Publication (1981)、もしくはMcOmie、Protective Groups in Organic Chemistry、Plenum Press (1973) により記載される方法に従う。

30

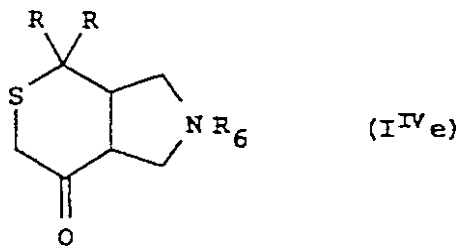
40

- R''₃が、その2-位をアルキルもしくはアルキルオキシ基により場合によっては置換されるフェニル基であり、そして

R₄がヒドロキシル基である場合には、一般式(I'e)の生成物を、一般式



[式中、R''₃は先のように特定され、そしてMは、リチウム、セリウム、もしくは基MgXを表し、この式中、Xはハロゲン原子である] の有機金属化合物を、一般式



[式中、R および R₆ は先のように特定される] の対応するチアピラノピロロン誘導体と反応させ、そしてその後の場合によっては R₆ 保護基を除去することにより取得することができる。

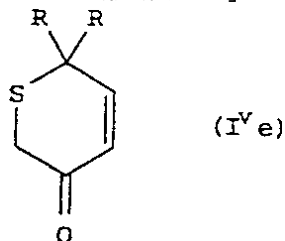
10

この反応は、無水溶媒中、残りの分子に影響を及ぼさない、有機金属化合物とケトンとの反応の通常の条件下において実施する。具体的には、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、もしくはエチルエーテル）中、場合によっては無水塩化セリウム^{IV}の存在下、-78 と 30 との間の温度下である。

一般式 (I' e) もしくは (I'' e) [式中、R³ は水素原子であり、そして R⁴ はヒドロキシル基である] のチアピラノピロール誘導体は、各々一般式 (I^{IV} e) の誘導体もしくは一般式 (I' e) の対応するチアピラノピロロン誘導体 [これについては、R₃ および R₄ が一緒になってオキシ基を形成する] を還元することにより取得することができる。この還元は、塩基性媒質中のアルコール（例えば、メタノールもしくはエタノール）あるいはエーテル（テトラヒドロフラン）のような溶媒中、水素化ホウ素アルカリ金属（水素化ホウ素ナトリウム、トリ - 第二級 - ブチル水素化ホウ素リチウム）を使用して、-20 と 50 との間の温度で実施すると有利である。

20

一般式 (I e) のチアピラノピロロン誘導体 [式中、R³ と R⁴ とは一緒になってオキシ基を形成する] もしくは一般式 (I^{IV} e) のチアピラノピロロン誘導体は、一般式



30

[式中、R は先のように特定される]

のチアピラノンから製造することができ、そしてその後、所望される場合には R₆ 保護基を導入して一般式 (I^{IV} e) の生成物を取得する。

NK1 レセプターの拮抗薬と NK2 レセプターの拮抗薬との組み合わせ物が有望であることは、以下に示す方法で証明した。

低用量で投与するカプサイシンは、様々な末梢組織の一次求心性線維において、様々な神経ペプチド、具体的にはサブスタンス P およびニューロキニン A の放出を引き起こす。

サブスタンス P の拮抗薬は NK1 レセプターの作動薬の効果を遮断することが知られており、そしてニューロキニン A の拮抗薬は NK2 レセプターの作動薬の効果を遮断することが知られている。しかしながら、これらの作動薬をカプサイシンに置き換えた場合には、作動薬に関して通常観察される反応は極端に弱くなるか、あるいは完全に消失してしまう。

40

同一の検査において、サブスタンス P の拮抗性生成物とニューロキニン A の拮抗薬との組み合わせ物の投与により、カプサイシンの効果が遮断されること、すなわち他の言い回しでは、NK1 および NK2 作動薬に関して通常観察される作用の再出現が生じることが示されている。

方法：

I) カプサイシンの局所投与に起因するインビボでのラット膀胱の収縮阻害原理

50

インビボでのラット膀胱におけるカプサイシンの局所塗布は、各々NK1およびNK2レセプターに作用するサブスタンスPおよびニューロキニンAの放出が主な原因となる用量依存的収縮を引き起こす。従って、NK1もしくはNK2拮抗薬、あるいはそれらの組み合わせ物での前処理を行うと、カプサイシンにより引き起こされる最大下収縮が阻害されるはずである。

技術

使用した動物は、210 - 260 gの体重の雌のスプラグ・ドウレイ (Sprague - Dawley) 種のラットであり、これらはカルバミン酸エーテルで麻酔し、そして腸内温度を38.0℃に維持する。前処理は、自発的もしくは反射的のいずれの膀胱収縮をも抑制する目的で、クロリソングダミン (Ecolid (商標)) の0.5 mg/kgの静脈内投与で実施する。膀胱内圧を、尿道を通して導入し、そしてそれ自体を増幅器およびグラフ記録計に接続してあるひずみゲージ圧センサーに接続してあるカテーテルにより継続的に測定する。この圧力を0.9%のNaCl溶液で充填させることにより実験開始時には3 mmの水銀値に調節する。膀胱に到達する目的での下部側腹切開術を実施する。各拮抗薬 (NK1もしくはNK2)、あるいはそれらの組み合わせ物は、クロリソングダミンの投与後40分目に間頸静脈内に注入する。

10

拮抗薬 (一つもしくは複数) での処理後5分目に、カプサイシン溶液 (10 ml中の250 ng) は膀胱の曲面に、予めその領域に設置してある濾紙細片上に付着させることにより3分間塗布する。カプサイシンに起因する収縮の、その拮抗薬 (一つもしくは複数) による阻害の%は、カプサイシンの対照バッチに関して、処理を施したバッチにおいて観察される膀胱内圧の上昇を比較することにより算出する。

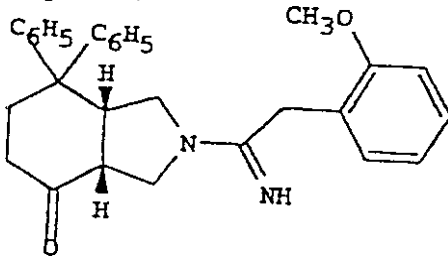
20

結果：

研究に用いた生成物を以下に特定されるように記載する。

- NK1レセプターの拮抗薬：

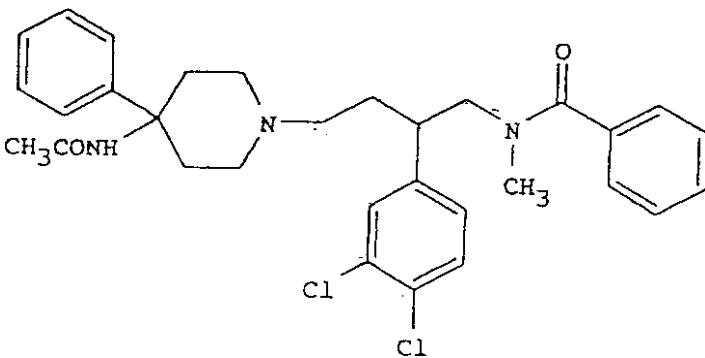
生成物1：(3aR, 7aR) - 2 - (1 - イミノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) エチル) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オン：



30

- NK2レセプターの拮抗薬：

生成物2：N - メチル - [4 - (4 - フェニル - 4 - アセトアミドピペリジニル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ブチル] ベンズアミド：



40

処理	膀胱内圧△ (Hg mm)	対照バッチに関する阻害
カプサイシン対照 250ngの局所投与	5.5±0.9	
生成物 1	5.3±1.1 (有意ではない)	4%
生成物 2	5.0±0.6 (有意ではない)	9%
生成物 1 + 生成物 2	1.4±0.2 (P<0.001)	74%

10

表 I

生成物 1 および生成物 2 は、単独で 0.5 mg / kg の用量で静脈内投与した際にはカプサイシンにより生じる収縮を阻害しなかった。それとは対照的に、それらの組み合わせ物は完全に有意な様式で (P < 0.001) カプサイシンの作用を顕著に減少させた (74%)。

II) モルモットに対して静脈内投与されるカプサイシンにより生じる気管支痙攣の阻害原理

20

モルモットにおけるカプサイシンの静脈内注射は、NK1 および NK2 レセプターにそれぞれ作用するサブスタンス P とニューロキニン A との放出が主な原因となる気管支痙攣の引き金となる。従って、NK1 もしくは NK2 拮抗薬、あるいはそれらの組み合わせ物での前処理は、この気管支痙攣を阻害するはずである。

技術

使用した動物は、330 - 480 g の体重のハートレイ (Hartley) 種のモルモットであり、これらをカルバミン酸エーテルで麻酔し、それらの腸内温度を 37.0 に維持した。人工呼吸 (0.1 ml の空気 / 100 g の体重、50 通気 / 分) 開始後に、それらの動物にクラリホルム (臭化パンクロニウム、0.8 mg / kg、静脈内投与) を投与して換気を改善し、そしてその後に自発的な神経系反射を遮断する目的でクロリソングミン (Ecolid (商標)) を 0.5 mg / kg の静脈内投与により投与する。通気圧を、気管カニューレに設置してある側管内で、増幅器およびグラフ記録計に接続してあるひずみゲージ圧センサーにより継続的に測定する。

30

カプサイシン (2.5 mg / kg、静脈内ボラス投与) を、拮抗薬 (NK1 もしくは NK2)、あるいはそれらの組み合わせ物での静脈内処理前 25 分目、およびその処理後 5 分目に注入した。これら全ての注射は頸静脈で実施する。

カプサイシンに起因する気管支痙攣の、拮抗薬 (一つもしくは複数) による阻害の % を、最初のカプサイシン注射に関して第二カプサイシン注射時に観察される最大気管支内通気圧の増加を比較することにより算出する。

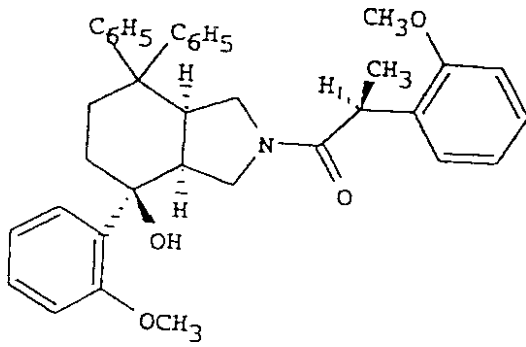
40

結果

研究に用いた生成物を、以下に特定されるように記載する。

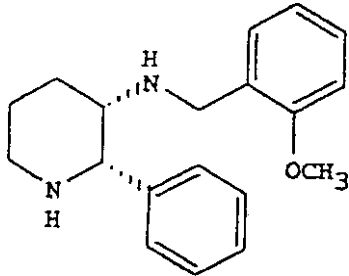
- NK1 レセプターの拮抗薬 :

生成物 3 : (3aS, 4S, 7aS) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル) プロピオニル] ペルヒドロイソインドール - 4 - オール



生成物 4 : 3 - [(2 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - フェニルピペリジン

10



- NK 2 レセプターの拮抗薬 :

生成物 2 : N - メチル - [4 - (4 - フェニル - 4 - アセトアミドピペリジニル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ブチル] ベンズアミド :

20

処理	カプサイシンに起因する通気圧 Δ (Hg mm)		処理前/処理後のカプサイシンに対する応答の変化(%)
	処理前	処理後	
カプサイシン 対照 250ngの静脈内 投与	26 \pm 5	27 \pm 4 (有意ではない)	+4%
生成物 3	26 \pm 3	25 \pm 2 (有意ではない)	-4%
生成物 2	27 \pm 3	26 \pm 5 (有意ではない)	-4%
生成物 2 + 3	34 \pm 3	11 \pm 2 (P<0.001)	-68%
生成物 4	25 \pm 5	28 \pm 7 (有意ではない)	+13%
生成物 2	27 \pm 3	26 \pm 5 (有意ではない)	-4%
生成物 2 + 4	23 \pm 6	0.5 \pm 0.2 (P<0.001)	-98%

30

40

表 I I

生成物 3 および 4 は、1 mg / k g の静脈内投与により単独で投与した際にはカプサイシンにより生じる気管支痙攣を阻害しなかった。同用量での生成物 2 (NK 2 拮抗薬) についての場合もこれに類似している。これとは対照的に、生成物 2 と 3 との組み合わせ物は気管支痙攣を 6 . 8 % 減少させ、そして生成物 2 と 4 との組み合わせ物は気管支痙攣を 9 8 % 減少させた。

従って、表 I および I I に示すように、単独で投与した拮抗薬はいずれもカプサイシンの

50

効果を阻害することができない。その一方で、NK 1 および NK 2 レセプターの拮抗薬の組み合わせ物は、膀胱および気管支管におけるカプサイシンのスパスモゲン性効果を強力に拮抗する。

以下に示す実施例は、組み合わせ物中に用いることができる生成物の製造法を詳細に説明する。

生成物 1 の製造法

0.025 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.38 g の (S) - 2 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸、および 0.32 cm³ のジイソプロピルエチルアミンを、60 cm³ の脱水ジクロロメタン中の 0.8 g の塩酸 (3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オール
10
の懸濁液に添加し、その後この溶液を + 5 に冷却し、そして 10 cm³ の脱水ジクロロメタン中の 0.43 g の 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドの懸濁液を迅速に添加する。この反応混合物を + 5 で 2 時間、次いで室温で 2 時間攪拌し、20 cm³ の水で洗浄し、次いで 20 cm³ の飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水させ、そして減圧下 (2.7 kPa) で乾燥するまで濃縮する。この残渣を、Merck 社のシリカゲルのカラム上でクロマトグラフィーにかけ (粒子サイズ 0.04 - 0.06 mm、直径 2.8 cm、高さ 20 cm)、0.5 パールの窒素圧下で、シクロヘキサンと酢酸エチル (容量比 80 / 20) の混合物を用いて溶出させ、そして 25 cm³ の各分画を回収する。分画 9 - 15 を合わせ、そしてその後減圧下 (2.7 kPa) で乾燥するまで濃縮する。この残渣をアセトニトリル
20
とジイソプロピルエーテルとの混合物から結晶化させる。こうして 0.17 g の (3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル) プロピオニル] - ペルヒドロイソインドール - 4 - オールを 244 で溶解する白色結晶の形態で取得する。

塩酸 (3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オールは、以下に示す方法で製造することができる。

ジオキサン中の 5.2 N 塩酸溶液の 100 cm³ の溶液を、室温において 66 cm³ のジオキサン中の 7.63 g の (3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オールの溶液に添加する。この反応混合物を 1 時間この温度で攪拌し、そしてその後減圧下 (2.7 kPa) で乾燥するまで濃縮する。この残渣をアセトニトリルで洗浄し、
30
濾過し、そしてその後乾燥させる。このようにして 4.88 g の塩酸 (3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オールを 271 で溶解する白色結晶の形態で取得する (マクネーブロック (Maquenne block))。

(3 a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オールは以下に示す方法で製造することができる。

100 cm³ の脱水テトラヒドロフラン中の臭化 2 - メトキシフェニルマグネシウム (75.3 g の 2 - ブロモアニソールおよび 9.8 g のマグネシウムから製造する) の懸濁液を室温において、250 cm³ の脱水テトラヒドロフラン中の 20 g の (3 a S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オンおよび 31.6 g の無水塩化セリウムの懸濁液に攪拌しながら滴下して添加する。この反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、400 cm³ の飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、200 cm³ の酢酸エチルで希釈し、300 cm³ の水 (2 回) で、次いで 300 cm³ の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、
40
濾過し、そして減圧下 (2.7 kPa) で乾燥するまで濃縮する。この残渣を、Merck 社のシリカゲルのカラム上でクロマトグラフィーにかけ (粒子サイズ 0.04 - 0.06 mm、直径 5.8 cm、高さ 26.5 cm)、0.5 パールの窒素圧下で、シクロヘキサンと酢酸エチル (容量比 80 / 20) の混合物を用いて溶出させ、そして 100 cm³
50

の各分画を回収する。分画9 - 29を合わせ、そして減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。こうして17.82 gの(3aS, 4S, 7aS) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オールを白色泡状物の形態で取得する。

プロトンNMRスペクトル(d_6 - DMSO) : 1.36 (s, 9H, -C(CH₃)₃)、1.54 (dmt, J = 14, 1H, 5 - 位の -CH₂- のエクアトリアル H)、2.3 (dmt, J = 14, 1H, 6 - 位の -CH₂- のエクアトリアル H)、2.34 (td, J = 14 および 2.5, 1H, 5 - 位の -CH₂- のアキシャル H)、3.07 (td, J = 14 および 2.5, 6 - 位の -CH₂- のアキシャル H)、3.49 (s, 3H, -OCH₃)、2.6 - 3.6 (mt, 他の -CH₂- および -CH)、6.85 - 7.7 (mt, 14H, 芳香族のプロトン)。

(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニル - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オンは、以下に示す方法で取得することができる。

34.3 cm³のトリエチルアミン、58.6 gの重炭酸ジ - 第三級 - ブチル、次いで2.98 gの4 - ジエチルアミノピリジンを室温で攪拌しながら、400 cm³の脱水ジクロロメタン中の80 gの塩酸(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オンの懸濁液に添加する。この反応混合物を室温において24時間攪拌し、100 cm³のクエン酸水溶液で、次いで100 cm³の炭酸水素ナトリウム水溶液で、次いで100 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、そして減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。こうして106.5 gの(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニル - 2 - (第三級 - ブトキシカルボニル) ペルヒドロイソインドール - 4 - オンをオレンジ色泡状物の形態で取得する。プロトンNMRスペクトル(d_6 - DMSO) : 1.4 (s, 9H, -C(CH₃)₃)、2.11 (td, J = 15 および 7.5, 1H, 5 - 位の -CH₂- のアキシャル H)、2.3 (dt, J = 15 および 3.5, 1H, 5 - 位の -CH₂- のエクアトリアル H)、2.75 - 2.9 (mt, 4H, 6 - 位の -CH₂- および 1 - 位の -CH₂-)、3.26 (dd, J = 7.5 および 7, 1H, 3a - 位の -CH)、3.35 (dd, J = 11 および 7, 1H, 3 - 位の -CH₂- の1H)、3.97 (mt, 1H, 7a - 位の -CH)、4.1 (d, J = 11, 1H, 3 - 位の -CH₂- の他のH)、7.1 - 7.7 (mt, 10H, 芳香族のプロトン)。

塩酸(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 -オンは、以下に示す方法で取得することができる。

50 cm³の4N水酸化ナトリウム水溶液を攪拌しながらゆっくりと、250 cm³の酢酸エチル中の20 gの塩酸(3aRS, 7aRS) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オンの懸濁液に添加し、出発物質が消失するまで攪拌を継続する。この有機溶液を100 cm³の蒸留水、次いで100 cm³の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、そして濾過する。50 cm³の酢酸エチル中の9.3 gのD - (-) - マンデル酸の溶液を、このように取得した溶液に攪拌しながら添加する。形成される結晶を濾過して除去し、50 cm³の酢酸エチル(2回)で洗浄し、そして乾燥させる。この結晶を220 cm³のアセトニトリルおよび60 cm³の蒸留水の溶液に溶かし、そしてこの混合物を攪拌しながら15分間還流させ、形成される結晶を濾過し、そして再び100 cm³のアセトニトリルと35 cm³との蒸留水の混合物から結晶化させる。こうして6.4 gのD - マンデル酸(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オンを取得する。

50 cm³の1N水酸化ナトリウム水溶液を、100 cm³の酢酸エチル中の溶液中の6.4 gのD - マンデル酸(3aS, 7aS) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オンに添加し、この反応混合物を出発物質が消失するまで室温で攪拌し、この有機溶液を50 cm³の蒸留水で、次いで50 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、そして濾過し、これを、攪拌しながらエタノール中の2 cm³の9N塩酸水溶液を添加することにより酸性化させ、得られる結晶を濾過して除

10

20

30

40

50

去し、酢酸エチルで、次いでイソプロピルエーテルで洗浄し、そして乾燥させる。このようにして4.24 gの塩酸(3 a S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニルペルヒドロイソインドール - 4 - オンを270 で分解を伴って溶解する白色結晶の形態で取得する。

(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル)プロピオン酸は、D. A. Evans et al., Tetrahedron, 44, 5525 (1988)により記載される方法の類似法により、以下の手順に従って製造することができる。

1.52 gの水酸化リチウムを、+5 に冷却した60 cm³のテトラヒドロフランおよび30 cm³の水中の4.1 gの(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル)プロピオニル] - オキサゾリジン - 2 - オンの溶液に添加する。この反応混合物をこの温度で3時間攪拌し、室温に戻した後に酢酸エチルを添加し、沈降による分離を実施し、水相を1 Nの塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出し、この有機相を硫酸マグネシウムに通して脱水し、そして減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。得られる固体をヘキサンから再結晶させ、濾過し、そして乾燥させる。こうして0.4 gの(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル)プロピオン酸を、102 で溶解する白色結晶の形態で取得する。[]_D²⁰ = +84.6° (c = 1, CHCl₃)。

10

(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン - 2 -オンは、以下に示す方法で取得することができる。

19.1 gの1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン酸ナトリウムを、-50 に冷却した150 cm³のテトラヒドロフラン中の10 gの(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - [(2 - メトキシフェニル)アセチル]オキサゾリジン - 2 - オンの溶液に添加し、この混合物を45分間この温度で攪拌し、そしてその後7.72 cm³のヨウ化メチルを添加する。その後この反応混合物を15時間室温で攪拌し、その後酢酸エチルで希釈し、50 cm³の水で、次いで50 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、そして減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。得られる残渣をイソプロピルエーテルから結晶化し、濾過し、そして乾燥させる。こうして4.2 gの(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン - 2 - オンを白色固体の形態で取得する。

20

30

(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - (2 - メトキシ - フェニルアセチル)オキサゾリジン - 2 -オンは、以下に示す方法で取得することができる。

9.38 gの2 - メトキシフェニル酢酸を室温で、200 cm³の脱水テトラヒドロフラン中の1.89 gの水素化ナトリウム(石油ゼリー状になっている80%の分散液)懸濁液に添加する。この懸濁液を-30 に冷却し、7.77 cm³の塩化ピバロイルを添加し、そしてその後、-78 に冷却してある200 cm³の脱水テトラヒドロフラン中の10 gの(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オンの溶液にヘキサン中の35.27 cm³の1.6 Mブチルリチウムの溶液を添加することにより取得される-78 に冷却してある溶液を最後に添加する。この反応混合物を45分間-30 で攪拌し、そしてその後室温に戻してから200 cm³の飽和塩化アンモニウム水溶液を、次いで500 cm³の酢酸エチルを添加し、沈降による分離の後、この有機相を100 cm³の水で2回、次いで100 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムに通して脱水し、減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。この残渣をシリカゲル(粒子サイズ0.04 - 0.06 mm、直径4.8 cm、高さ36 cm)のカラム上でのクロマトグラフィーにかけ、シクロヘキサンおよび酢酸エチル(容積比85/15、次いで80/20)の混合物を用いて0.6バールの窒素圧下で溶出させ、そして50 cm³の各分画を回収する。分画14 - 31を合わせ、そして減圧下(2.7 kPa)で乾燥するまで濃縮する。こうして13.6 gの(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - (2 - メトキシ - フェニルアセチル)オキサゾリジン - 2 - オンを黄色油状物の形態で取得する。

40

50

本発明に従う組み合わせ物は、サブスタンス P、ニューロキニン A、ならびに NK 1 および NK 2 レセプターが関与する分野において特に有利である。本発明はまた、少なくとも一つの NK 1 レセプターの拮抗薬および少なくとも一つの NK 2 レセプターの拮抗薬からなる相乗的組み合わせ物を、純粋な状態、あるいは一つもしくは複数の、適合性を示し、かつ薬剤学的に許容される補助剤および / または賦形剤と組み合わせた形態、および / または場合によっては他のいずれかの生理学的に活性な薬剤学的に適合する生成物と組み合わせる。含む薬剤学的組成物にも関する。

本発明に従う組成物は、非経口的、経口的、経腸的、もしくは局所的に用いることができる。

非経口投与用の滅菌組成物は具体的には灌注液の形態で使用することができ、これは乳剤、懸濁剤、あるいは水性もしくは非水性水剤であることが好ましい。水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、具体的にはオリーブ油である植物油、オレイン酸エチルを例とする注射用有機エステル、あるいは他の適切な有機溶媒を溶剤もしくは賦形剤として使用することができる。これらの組成物はまた、補助剤を、具体的には湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、および安定化剤を含むこともできる。滅菌は数々の方法で実施することができ、その例は、無菌濾過、その組成物中への滅菌剤の取り込み、照射、もしくは加熱によるものである。これらはまた、使用時に滅菌注射溶剤中に溶解することができる滅菌固形組成物の形態で調製することもできる。

経腸投与用の組成物は座薬もしくは腸用カプセル剤であり、これらは活性成分以外にも、ココアバター、半合成グリセリドもしくはポリ(エチレングリコール)のような賦形剤を含む。

ゼラチンカプセル剤、錠剤、ピル、粉末剤、もしくは顆粒剤を経口投与用の固形組成物として用いることができる。これらの組成物中には、本発明に従う活性成分(場合によっては、他の薬剤学的適合性生成物と組み合わせられている)を、スクロース、ラクトース、もしくはデンプンのような一つもしくは複数の不活性補助剤もしくは賦形剤と混合させる。これらの組成物はまた、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を例とする、賦形剤以外の物質を含むこともできる。

水もしくは液体パラフィンのような不活性賦形剤を含む、水剤、懸濁剤、シロップ剤、エレキシル、および他の薬剤学的に許容される乳剤を、経口投与用の液体組成物として用いることができる。これらの組成物はまた、湿潤用、甘味用、もしくは矯味・矯臭用の生成物を例とする、賦形剤以外の物質を含むこともできる。

局所投与用の組成物は、例えばクリーム剤、軟膏、もしくはローション剤を例とするものであることができる。

ヒトの治療においては、本発明に従う組み合わせ物は、外傷、外科手術後、もしくは月経の疼痛、あるいは頭痛の治療、不安、精神病、パーキンソン病、精神分裂病、もしくはアルツハイマー疾患の治療、筋肉弛緩性治療、消化管(潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、クローン(Crohn's)病)、尿管(膀胱炎)、ならびに気管(慢性気管支炎、喘息、鼻炎)の痙攣、疼痛、および炎症の発現、あるいは婦人科の治療、ならびに偏頭痛の治療に特に有用である可能性がある。新規の組み合わせ物はまた、リウマチ性関節炎および免疫系の妨害に起因する疾患の治療、乾癬、ヘルペス、蕁麻疹、湿疹、光線皮膚炎のような皮膚科の炎症症状、ならびに眼科および歯科の炎症性疾患の治療にも有用である。

本発明に従う組み合わせ物については、低血圧症のような心臓血管性疾患の治療、あるいは成長調節不良に関わる疾患(小人症、慢性乳児性疾患の後発性発育不全、骨粗鬆症、移植片の発育)の治療における適用法を見いだすことができる。

用量は、所望の効果および治療期間に依存する。成人用の用量は、一般的には数回に分けて服用する 0.25 mg と 1500 mg との間の組み合わせ物日用量となる。

一般的には、医師が、治療すべき被検体の年齢、体重、および他のすべての特有な因子に依存し、かつその医師が最も適切であると考慮する用量を決定するであろう。

以下に示す実施例は非制限的なものとして与えられるが、この実施例は本発明に従う組成物をより詳細に説明する。

10

20

30

40

50

実施例

活性成分を含み、そして以下に示す組成を有する錠剤を、通常の技術に従って調製する。

- (3a S, 4 S, 7 a S) - 7, 7 - ジフェニル - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - [(S) - 2 - (2 - メトキシフェニル) プロピオニル] ペルヒドロイソインドール - 4 - オール
 12 . 5 m g
- N - メチル - [4 - (4 - フェニル - 4 - アセトアミドピペリジニル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ブチル] ベンズアミド
 12 . 5 m g
- デンプン 83 m g
- シリカ 30 m g
- 硫酸マグネシウム 3 m g

フロントページの続き

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 伊藤 幸司

審判官 星野 紹英

(56)参考文献 特開平4 - 261155 (JP, A)

Br. J. Pharmacol. , 1991 , 103 (2) , pp . 1535 - 41

J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1992 , 262 (2) , pp . 646 - 53

Trends. Pharmacol. Sci. , 1992 , 13 (7) , pp . 266 - 9

C. R. Acad. Sci. Serie III , 1992 , 314 (5) , pp . 199 - 204

J. Med. Chem. , 1992 , 35 (26) , pp . 4911 - 13

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K45/00

A61K31/40

A61K31/445

A61P43/00

CA/STN

MEDLINE/STN

BIOSIS/STN

EMBASE/STN