

(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2009-533353

(P2009-533353A)

(43) 公表日 平成21年9月17日 (2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 221/20 (2006.01)	C O 7 D 221/20 C S P	4 C O 3 4
C O 7 D 491/107 (2006.01)	C O 7 D 491/107	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-504476 (P2009-504476)	(71) 出願人	501252928
(86) (22) 出願日	平成19年4月5日 (2007.4.5)		アドラー コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月8日 (2008.12.8)		アメリカ合衆国19341ペンシルベニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/066071		州 エクストン、ペンシルベニア・ドライ
(87) 国際公開番号	W02007/118151		ブ700番
(87) 国際公開日	平成19年10月18日 (2007.10.18)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/790,416		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成18年4月6日 (2006.4.6)	(74) 代理人	100084146
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	11/696,585	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成19年4月4日 (2007.4.4)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100156122
			弁理士 佐藤 剛
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 スピロ環系ヘテロ環誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

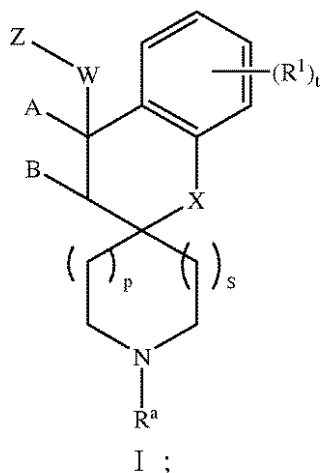
スピロ環系ヘテロ環誘導体、これらの化合物を含む医薬組成物、およびそれらの医薬的使用のための方法が開示される。ある具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は - オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、痛み、不安、胃腸障害および他の - オピオイド受容体媒介疾患、障害および/または状態の処置および/または予防に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

[式中、Wはアルキレン；

Zはアルコキシ、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-NR^3-C(=O)-R^4$ または $-NR^3-S(=O)_m$ アルキル；

各 R^1 は独立して、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N-アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジアルキルアミノカルボニル；

R^2 は $-NR^5R^6$ またはアルコキシ；

R^3 および R^a は各々独立して、Hまたはアルキル；

R^4 はアルキルまたは $-NR^5R^6$ ；

R^5 および R^6 は各々独立して、Hまたはアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここに、そのヘテロシクロアルキル環の炭素原子の1または2は各々独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-C(=O)-$ または $-C(=O)-N-(R^9)-$ により所望により置換されていてもよく；

R^7 、 R^8 および R^9 は各々独立して、Hまたはアルキル；

Xは $-CH_2-$ 、 $-S(=O)_m-$ または $-O-$ ；

AおよびBは各々Hであるか、またはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成し；

各mは独立して0、1または2；

pおよびtは各々独立して、0、1または2；および

sは1または2であり；但し、 $p+s$ の合計は1、2または3である]

またはその医薬上許容される塩。

40

【請求項 2】

AおよびBが各々Hである請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

AおよびBが、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

Xが $-O-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項 5】

Xが $-CH_2-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

R^a がHである請求項1記載の化合物。

50

20



50

t が 0 である請求項 2 2 記載の化合物。

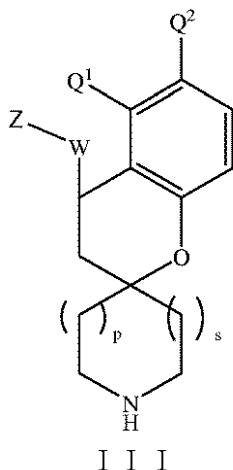
【請求項 2 4】

A および B が各々 H である請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 I I I :

【化 3】



10

20

[式中、Q¹ および Q² は各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたは N , N - ジアルキルアミノカルボニルである]

を有する請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

p および s の合計が 2 または 3 である請求項 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 7】

Z が、- C (= O) - R²、- N R³ - C (= O) - R⁴ または - N R³ S (= O)₂ アルキルである請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 2 8】

Z が - C (= O) - R² である請求項 2 7 記載の化合物。

30

【請求項 2 9】

R² が - N R⁵ R⁶ である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 3 0】

R⁵ および R⁶ が各々独立して、C₂ - C₃ アルキルである請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

p および s が各々 1 である請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 2】

Q¹ および Q² の少なくとも 1 つが H である請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

Q¹ および Q² が各々 H である請求項 3 2 記載の化合物。

40

【請求項 3 4】

Q¹ および Q² のうちの 1 つが、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニルまたは N - アルキルアミノカルボニルである請求項 3 2 記載の化合物。

【請求項 3 5】

ハロがフルオロであって、N - アルキルアミノカルボニルが N - C₁ - C₃ アルキルアミノカルボニルである請求項 3 4 記載の化合物。

【請求項 3 6】

Q² が、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロ、アミノカルボニルまたは N - C₁ - C₃ アルキルアミノカルボニルである請求項 3 5 記載の化合物。

50

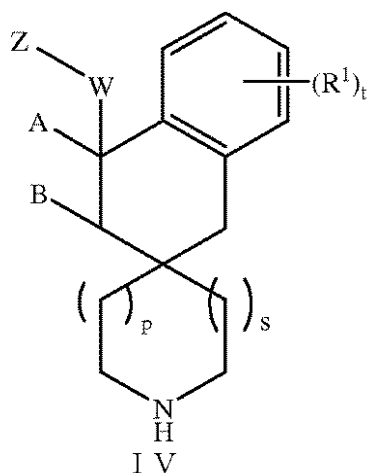
【請求項 37】

Q¹ がヒドロキシまたはアルコキシである請求項 34 記載の化合物。

【請求項 38】

式 I V :

【化 4】



10

を有する請求項 6 記載の化合物。

20

【請求項 39】

A および B がそれらが結合する炭素原子と一緒に二重結合を形成する請求項 38 記載の化合物。

【請求項 40】

Z が $-C(=O)-R^2$ 、 $-NR^3-C(=O)-R^4$ または $-NR^3S(=O)_2$ アルキルである請求項 39 記載の化合物。

【請求項 41】

Z が $-C(=O)-R^2$ である請求項 40 記載の化合物。

【請求項 42】

R^2 が $-NR^5R^6$ である請求項 41 記載の化合物。

30

【請求項 43】

R^5 および R^6 が各々独立して、 $C_2 - C_3$ アルキルである請求項 42 記載の化合物。

【請求項 44】

p および s の合計が 2 または 3 である請求項 43 記載の化合物。

【請求項 45】

p および s が各々 1 である請求項 44 記載の化合物。

【請求項 46】

t が 0 である請求項 45 記載の化合物。

【請求項 47】

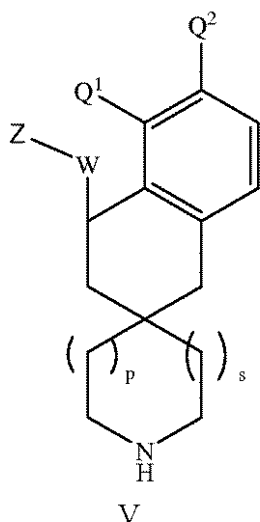
A および B が各々 H である請求項 38 記載の化合物。

40

【請求項 48】

式 V :

【化 5】



10

[式中、 Q^1 および Q^2 は各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたは N , N - ジアルキルアミノカルボニルである]

を有する請求項 47 記載の化合物。

20

【請求項 49】

p および s の合計が 2 または 3 である請求項 48 記載の化合物。

【請求項 50】

Z が、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-NR^3-C(=O)-R^4$ または $-NR^3S(=O)_2$ アルキルである請求項 49 記載の化合物。

【請求項 51】

Z が $-C(=O)-R^2$ である請求項 50 記載の化合物。

【請求項 52】

R^2 が $-NR^5R^6$ である請求項 51 記載の化合物。

【請求項 53】

R^5 および R^6 が各々独立して、 C_{2-3} アルキルである請求項 52 記載の化合物。

30

【請求項 54】

p および s が各々 1 である請求項 53 記載の化合物。

【請求項 55】

Q^1 および Q^2 の少なくとも 1 つが H である請求項 54 記載の化合物。

【請求項 56】

Q^1 および Q^2 が各々 H である請求項 55 記載の化合物。

【請求項 57】

Q^1 および Q^2 のうちの 1 つが、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニルまたは N - アルキルアミノカルボニルである請求項 55 記載の化合物。

40

【請求項 58】

ハロがフルオロであって、N - アルキルアミノカルボニルが N - C_{1-3} アルキルアミノカルボニルである請求項 56 記載の化合物。

【請求項 59】

Q^2 が、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロ、アミノカルボニルまたは N - C_{1-3} アルキルアミノカルボニルである請求項 57 記載の化合物。

【請求項 60】

Q^1 がヒドロキシまたはアルコキシである請求項 57 記載の化合物。

【請求項 61】

4 - [2 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) エチル] - スピロ [2 H , 1 - ベン

50

- ゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [2 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) エチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - スピロ [2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; 10
- 4 - [3 - (1 - (イソインドリン - 2 - イル) カルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N - エチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N - ブチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [5 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; 20
- 4 - [5 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニルアミノ) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; 30
- 4 - [3 - (N - (2 - エチルブタノイル) アミノ) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(3 - (N - メチル - N - (2 - エチルブタノイル) アミノ) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(3 - (エチルスルホニルアミノ) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(3 - (N - メチル - N - (エチルスルホニル) アミノ) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(N , N - ジエチルアミノカルボニル) メチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; 40
- 4 - [(N , N - ジエチルアミノカルボニルメチルアミノカルボニル) メチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(2 - (N , N - ジエチルアミノカルボニルメチルオキシ) エチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(4 - (メトキシカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
- 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [1 , 2 , 3 , 4 50

- テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - メトキシ -
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - ヒドロキシ
 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - カルボキシ
 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - アミノカル
 ボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - メチル
 アミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン]
 ; および

4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチル
 カルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; なら
 びにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 2】

4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [3 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4
 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒド
 ロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [5 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [5 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4
 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ -
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(3 - (エチルスルホニルアミノ) プロピル)] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2
 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ -
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [1 , 2 , 3 , 4
 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - メトキシ -
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - ヒドロキシ
 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - アミノカル
 ボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - メチル
 アミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン]
 ; および

4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチル
 カルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; なら
 びにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される請求項 6 1 記載の化合物。

【請求項 6 3】

4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [3 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [5 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - アミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - メチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 および

4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] よりなる群から選択される請求項 6 2 記載の化合物 ; またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6 4】

4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - アミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - メチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 および

4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; ならびにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される請求項 6 3 記載の化合物。

【請求項 6 5】

医薬上許容される担体 ; および請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 6 6】

さらに、オピオイド、神経痛 / ニューロパシーの痛みの処置のための薬剤、うつ病の処置のための薬剤、失禁の処置のための薬剤、抗パーキンソン剤、または心疾患の処置のための薬剤を含む請求項 6 5 記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

該オピオイドが、アルフェentanil、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジル - モルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンプテン、ジオアフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンプテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レパロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メ

10

20

30

40

50

タドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルフェノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピナノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキシソ、フェノモルファン、ファナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スルフェンタニル、チリジン、トラマドールまたはその混合物である請求項 6 6 記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

神経痛 / ニューロパシーの痛みの処置のための該薬剤が、穏やかな市販鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬、抗けいれん薬または抗うつ薬である請求項 6 6 記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 9】

うつ病の処置のための該薬剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、三環系化合物、モノアミン酸化酵素阻害薬またはヘテロ環クラスに属する抗うつ化合物である請求項 6 6 記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

切迫性尿失禁の処置のための該薬剤が、抗コリン作用薬、鎮痙薬、三環系抗うつ薬、カルシウム拮抗薬またはベータ・アゴニストである請求項 6 6 記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

さらに、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌剤、抗炎症剤、麻酔薬またはその混合物を含む請求項 6 6 記載の医薬組成物。

20

【請求項 7 2】

抗パーキンソン剤が、デプレニール、アマンタジン、レボドーパおよびカルビドパよりなる群から選択される請求項 6 6 記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

有効量の請求項 1 記載の化合物を該患者に投与する工程を含むことを特徴とする、それを必要とする患者におけるオピオイド受容体を結合させる方法。

【請求項 7 4】

該化合物が - オピオイド受容体を結合することを特徴とする請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

該 - オピオイド受容体が、中枢神経系に位置することを特徴とする請求項 7 4 記載の方法。

30

【請求項 7 6】

該 - オピオイド受容体が、中枢神経系に末梢的に位置することを特徴とする請求項 7 4 記載の方法。

【請求項 7 7】

該結合が、該オピオイド受容体の活性を調整することを特徴とする請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 8】

該結合が、該オピオイド受容体の活性を刺激することを特徴とする請求項 7 7 記載の方法。

40

【請求項 7 9】

該化合物が、実質的に血液脳関門を通過しないことを特徴とする請求項 7 5 記載の方法。

【請求項 8 0】

痛み、胃腸の機能不全、泌尿生殖器路障害、免疫調節障害、炎症性障害、呼吸機能障害、不安、気分障害、ストレス関連障害、注意欠陥多動性障害、交感神経系障害、せき、運動疾患、中枢神経系に対する外傷性障害、ストローク、心不整脈、緑内障、性機能障害および物質嗜癖よりなる群から選択される疾患、障害または状態の処置のためのものである請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 8 1】

50

疾病、障害または状態が痛みである請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 8 2】

さらに、有効量のオピオイドを該患者に投与する工程を含むことを特徴とする請求項 8 1 記載の方法。

【請求項 8 3】

該オピオイドが、アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジル - モルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオアフェチルブチレート、ジビパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レパロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルフェノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピナノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パバベレタム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、フェノモルファン、ファナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スルフェンタニル、チリジン、トラマドールまたはその混合物であることを特徴とする請求項 8 2 記載の方法。

10

20

【請求項 8 4】

疾病、障害または状態が、胃腸の機能不全であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 8 5】

疾病、障害または状態が泌尿生殖器路障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 8 6】

該泌尿生殖器路障害が失禁または過活動膀胱であることを特徴とする請求項 8 5 記載の方法。

30

【請求項 8 7】

該失禁が腹圧性尿失禁または切迫性尿失禁であることを特徴とする請求項 8 6 記載の方法。

【請求項 8 8】

該泌尿生殖器路障害が過活動膀胱であることを特徴とする請求項 8 6 記載の方法。

【請求項 8 9】

さらに、失禁の処置のための有効な量の薬剤を該患者に投与する工程を含むことを特徴とする請求項 8 6 記載の方法。

【請求項 9 0】

疾病、障害または状態が免疫調節障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

40

【請求項 9 1】

該免疫調節障害が、自己免疫疾患、膠原病、アレルギー、抗腫瘍剤の投与に関連した副作用、および抗ウイルス剤の投与と関連した副作用よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 9 0 記載の方法。

【請求項 9 2】

該自己免疫疾患が、関節炎、皮膚移植に関連した自己免疫障害、臓器移植に関連した自己免疫障害、および手術と関連した自己免疫疾患よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 9 1 記載の方法。

【請求項 9 3】

疾病、障害または状態が炎症性障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

50

【請求項 9 4】

該炎症性障害が、関節炎、乾癬、喘息または炎症性腸疾患であることを特徴とする請求項 9 3 記載の方法。

【請求項 9 5】

疾病、障害または状態が呼吸機能障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 9 6】

該呼吸機能障害が喘息または肺水腫であることを特徴とする請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 9 7】

疾病、障害または状態が不安であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 9 8】

疾病、障害または状態が気分障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 9 9】

該気分障害が、うつ病、双極性躁鬱病および季節性情動障害よりなる群から選択される請求項 9 8 記載の方法。

【請求項 1 0 0】

さらに、うつ病の治療のために有効な量の薬剤を該患者に投与する工程を含むことを特徴とする請求項 9 8 記載の方法。

【請求項 1 0 1】

疾病、障害または状態がストレス関連障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 0 2】

該ストレス関連障害が、外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖症および強迫性障害よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 0 1 記載の方法。

【請求項 1 0 3】

疾病、障害または状態が注意欠陥多動性障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 0 4】

疾病、障害または状態が交感神経系障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 0 5】

該交感神経系障害が高血圧症であることを特徴とする請求項 1 0 4 記載の方法。

【請求項 1 0 6】

疾病、障害または状態がせきであることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 0 7】

疾病、障害または状態が運動疾患であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 0 8】

該運動疾患が、振戦、パーキンソン病、トゥーレット症状群またはジスキネジアであることを特徴とする請求項 1 0 7 記載の方法。

【請求項 1 0 9】

該運動疾患が振戦であることを特徴とする請求項 1 0 8 記載の方法。

【請求項 1 1 0】

さらに、有効量の抗パーキンソン剤を該患者に投与することを特徴とする請求項 1 0 9 記載の方法。

【請求項 1 1 1】

疾病、障害または状態が中枢神経系に対する外傷性障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 1 1 2】

該外傷性障害が脊髄または脳に対する外傷性障害であることを特徴とする請求項 1 1 1 記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 1 1 3】
疾病、障害または状態がストロークであることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。
- 【請求項 1 1 4】
疾病、障害または状態が心不整脈であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。
- 【請求項 1 1 5】
疾病、障害または状態が緑内障であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。
- 【請求項 1 1 6】
疾病、障害または状態が性機能障害であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。
- 【請求項 1 1 7】
該性機能障害が早漏症であることを特徴とする請求項 1 1 6 記載の方法。 10
- 【請求項 1 1 8】
疾病、障害または状態が物質嗜癖であることを特徴とする請求項 8 0 記載の方法。
- 【請求項 1 1 9】
該物質嗜癖がアルコール嗜癖、ニコチン中毒または薬物依存であることを特徴とする請求項 1 1 8 記載の方法。
- 【請求項 1 2 0】
該薬物依存が、オピオイドに対する嗜癖であることを特徴とする請求項 1 1 9 記載の方法。
- 【請求項 1 2 1】
ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓のバイパス手術および移植に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇および臓器移植および皮膚移植における拒絶よりなる群から選択される疾病、障害または状態の処置のためのものであることを特徴とする請求項 7 3 記載の方法。 20
- 【請求項 1 2 2】
請求項 1 記載の有効量の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含むことを特徴とする器官および細胞の生存を改善する方法。
- 【請求項 1 2 3】
請求項 1 記載の有効量の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含むことを特徴とする心保護を供する方法。
- 【請求項 1 2 4】
さらに、心障害を処置するための有効量の薬剤を該患者に投与することを含むことを特徴とする請求項 1 2 3 記載の方法。 30
- 【請求項 1 2 5】
心障害の薬剤が、硝酸塩、 α -アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル・アンタゴニスト、ACE 阻害薬、非ペプチドアンジオテンシン II アンタゴニスト、IL1b / IL1a アンタゴニストおよびアスピリンよりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 2 4 記載の方法。
- 【請求項 1 2 6】
請求項 1 記載の有効量の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含むことを特徴とする麻酔の必要性を低下させる方法。 40
- 【請求項 1 2 7】
請求項 1 記載の有効量の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含むことを特徴とする麻酔状態を生成または維持する方法。
- 【請求項 1 2 8】
吸入麻酔薬、催眠剤、抗不安薬、神経筋遮断薬およびオピオイドよりなる群から選択される麻酔薬を該患者に投与する工程を含むことを特徴とする請求項 1 2 7 記載の方法。
- 【請求項 1 2 9】
該化合物および該麻酔薬が共投与されることを特徴とする請求項 1 2 8 記載の方法。
- 【請求項 1 3 0】
請求項 1 記載の化合物の放射性標識誘導体。 50

【請求項 1 3 1】

請求項 1 3 0 記載の化合物を患者に投与し、次いで、患者を画像化することを含むことを特徴とする画像診断方法。

【請求項 1 3 2】

該画像化が陽電子放射型断層撮影法を含むことを特徴とする請求項 1 3 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スピロ環系ヘテロ環誘導体（スピロ（2H-1-ベンゾピラン-2,4'-ピペリジンおよびスピロ[1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,4'-ピペリジンの誘導体を含む）、これらの化合物を含む医薬組成物およびそれらの医薬的使用のための方法に関する。ある具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は、 μ -オピオイド受容体のリガンドであり、痛み、不安、胃腸障害および他の μ -オピオイド受容体を媒介とした疾患の処置のためにとりわけ有用である。

【0002】

（関連出願の相互参照）

本願は、2006年4月6日付けで出願された米国仮出願シリアル番号60/790,416号、ならびに2007年4月4日付けで出願された米国出願シリアル番号11/696,585号の利益を主張し、それらの開示をここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす。

【背景技術】

【0003】

ヒトを含めた多数の種の中枢および末梢神経系の双方に存在する少なくとも3つの異なるオピオイド受容体（ μ 、 κ および δ ）がある。Lord, J. A. H., ら, Nature, 1977, 267, 495. μ -オピオイド受容体の活性化は、種々の動物モデルにおける鎮痛を引き起こす。Moulin, ら, Pain, 1985, 23, 213. いくらかの研究は、 μ -オピオイド受容体で働く鎮痛薬が μ および δ オピオイド受容体活性化に関係した付随する副作用を有しないことを示唆する。Galligan, ら, J. Pharm. Exp. Ther., 1985, 229, 641. また、 δ -オピオイド受容体は、循環系における役割を有すると同定された。 δ -受容体についてのリガンドは、免疫調節活性を所有することが示されている。Dondio, ら, Exp. Opin. Ther. Patents, 1997, 10, 1075. さらに、選択的な δ -オピオイド受容体アゴニストは、器官および細胞の生存を促進することが示されている。Su, T-P, Journal of Biomedical Science, 2000, 9(3), 195-199. δ -オピオイド受容体は、最近心筋虚血プレコンディショニングを引き起こし模倣することが認識された（Schultz, ら, "心筋虚血プレコンディショニングおよびモルヒネ誘導心保護は無傷のラット心臓中のデルタ-オピオイド受容体に関連する", J. Mol. Cell. Cardiol, 29: 2187-2195, 1997; Schultz, ら, "心筋虚血プレコンディショニングは、無傷のラット心臓における末梢性のオピオイド受容体メカニズムにより媒介される", J. Mol. Cell. Cardiol, 29: 1355-1362, 1997）。ヒトのプレコンディショニングにおけるオピオイドの役割は、プレコンディショニングについてのミミックとしての冠内モルヒネの適用を持つ Xenopoulos, ら, "モルヒネは、PTCA中のヒト心筋層における心筋虚血プレコンディショニングを模倣する", J. Am. Coll. Cardiol, 65: 65A 1998によりさらに示された。他の報告された成果は、心筋梗塞サイズを低下させる（Watson, ら, J. Pharm. Exp. Ther. 316: 423-430 (2006)）、および虚血性障害を低減するか、または、例えば、心筋梗塞からの心保護を供する（WO 2004/060321 A2; WO 99/04795） δ -オピオイド受容体アゴニストの使用を含む。従って、 δ -オピオイド受容体についてのリガンドは、鎮痛薬、降圧薬、免疫調節薬および/または心疾患

10

20

30

40

50

の処置のための薬剤としての潜在的な用途を見出し得る。

【 0 0 0 4 】

多数の選択的な μ -オピオイドのリガンドは、本来ペプチドであり、かくして、全身性経路による投与に適さない。いくつかの非ペプチドの μ -オピオイド受容体リガンドが開発されている。例えば、E. J. Bilsky, ら., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 273 (1), 359-366; WO93/15062、WO95/04734、WO95/31464、WO96/22276、WO97/10216、WO01/46192、WO02/094794、WO02/094810、WO02/094811、WO02/094812、WO02/48122、WO03/029215、WO03/033486、JP-4275288、EP-A-0,864,559、US-A-5,354,863、US-B-6,200,978、US-B-6,436,959およびUS 2003/0069241参照。

10

【 0 0 0 5 】

多数の非ペプチド性 μ -オピオイド受容体モジュレーターがあるが、望ましくない副作用を最小化しつつ、有益な医薬特性を供する方法に用い得る選択的な μ -オピオイド受容体活性を持つ化合物についての実現されていない必要性が依然として存在している。本発明は、これらならびに他の重要な目標に指向される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【 0 0 0 6 】

本発明は、スピロ環系ヘテロ環誘導体（スピロ（2H-1-ベンゾピラン-2,4'-ピペリジンおよびスピロ[1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,4'-ピペリジンの誘導体を含む）、これらの化合物を含む医薬組成物およびそれらの医薬的使用のための方法に関する。

【課題を解決するための手段】

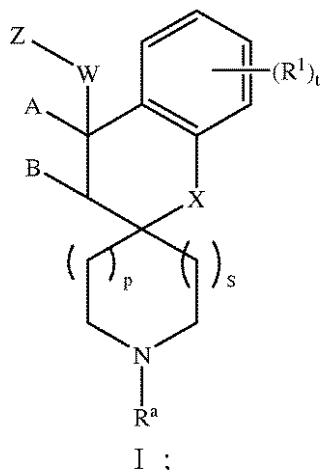
【 0 0 0 7 】

結果的に、本発明は、部分的には、新規なスピロ（2H-1-ベンゾピラン-2,4'-ピペリジンおよびスピロ[1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,4'-ピペリジン化合物に指向される。好ましい形態において、本発明の新規化合物は、以下の式I

30

【 0 0 0 8 】

【化1】



40

【 0 0 0 9 】

[式中、Wはアルキレン；

Zはアルコキシ、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-NR^3-C(=O)R^4$ 、または $-NR^3S$

50

(= O)_m アルキル ;

各 R¹ は独立して、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたは N , N - ジアルキルアミノカルボニル ;

R² は - NR⁵R⁶ またはアルコキシ ;

R³ および R^a は各々独立して、H またはアルキル ;

R⁴ はアルキルまたは - NR⁵R⁶ ;

R⁵ および R⁶ は各々独立して、H またはアルキル、または R⁵ および R⁶ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここに、そのヘテロシクロアルキル環炭素原子の 1 または 2 は、所望により、各々、- O - 、- S - 、- N (R⁷) - 、- N (R⁸) - C (= O) - または - C (= O) - N (R⁹) - により置換されていてもよく ;

10

R⁷、R⁸ および R⁹ は各々独立して、H またはアルキル ;

X は - CH₂ - 、- S (= O)_m - または - O - ;

A および B は各々 H であるか、またはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成し ;

各 m は独立して 0、1 または 2 ;

p および t は各々独立して、0、1 または 2 ; および

s は 1 または 2 ; 但し、p + s の合計は 1、2 または 3 である] ;

またはその医薬上許容される塩である。

20

【 0 0 1 0 】

他の具体例において、本発明は、医薬上許容される担体および式 I の化合物を含む医薬組成物に指向される。

【 0 0 1 1 】

他のある具体例において、本発明は、式 I の有効量の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含む、該患者におけるオピオイド受容体を結合させる方法に指向される。

【 0 0 1 2 】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な記載からより明らかになるであろう。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 3 】

本発明は、スピロ環系ヘテロ環誘導体、これらの化合物を含む医薬組成物、およびそれらの医薬的使用のための方法に関する。ある具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は、- オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、例えば、痛み、胃腸病、失禁および過活動膀胱を含めた泌尿生殖器路障害、免疫調節障害、炎症性障害、呼吸機能障害、不安、気分障害、ストレス関連障害、注意欠陥多動性障害、交感神経系障害、うつ病、せき、運動疾患、特に中枢神経系に対する外傷性傷害、ストローク、心律動異常、緑内障、性機能障害、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓のバイパス手術および移植後に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇、臓器移植および皮膚移植における拒絶および物質嗜癖を含めた - オピオイド受容体により媒介または変調され得る疾患、障害および / または状態を処置する方法において有用であり得る。他のある具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は、- オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、器官および細胞の生存を改善する方法、心保護を供する方法、麻酔の必要性を低減する方法、麻酔状態を生成および / または維持する方法、ならびに患者におけるオピオイド受容体の変性または機能不全を検出、画像化またはモニタリングする方法に有用であり得る。

30

40

【 0 0 1 4 】

前記および本開示の全体にわたって使用されるように、以下の用語は、特記しない限りは、以下の意味を有すると理解されるであろう。

【 0 0 1 5 】

本明細書に用いた「アルキル」とは、約 1 ~ 約 10 個の炭素原子（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）、好ましくは、

50

約 1 ~ 約 6、より好ましくは約 1 ~ 約 4、さらにより好ましくは約 1 ~ 約 3、最も好ましくは、約 2 ~ 約 3 個の炭素原子を有する所望により置換されていてもよい飽和の直線または分岐した炭化水素をいう。アルキル基は、限定されるものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、2, 2 - ジメチルブチルおよび 2, 3 - ジメチルブチルを含む。

【0016】

本明細書に用いた「アルケニル」は、約 2 ~ 約 10 個の炭素原子および 1 以上の二重結合（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有する所望により置換されていてもよいアルキル基をいい、ここに、アルキルは、従前に定義されている。

10

【0017】

本明細書に用いた「アルキレン」とは、一般式 - (CH₂)_n を有する、所望により置換されていてもよい二価のアルキル基をいい、ここに、n は、1 ~ 10、好ましくは 1 ~ 6、最も好ましくは、1 ~ 4 である。非限定の例は、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、ペンタメチレンおよびヘキサメチレンを含む。

【0018】

本明細書に用いた「アルキニル」とは、約 2 ~ 約 10 個の炭素原子および 1 以上の三重結合（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有する、所望により置換されていてもよいアルキル基をいい、ここに、アルキルは、従前に定義されている。

20

【0019】

本明細書に用いた「アルコキシ」とは、アルキルが従前に定義された、所望により置換されていてもよいアルキル - O - 基をいう。いくつかの好ましい具体例において、アルコキシ基のアルキル部分は、約 1 ~ 約 4、より好ましくは、約 1 ~ 約 3 個の炭素原子を有する。典型的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシおよびヘプタオキシを含む。

【0020】

本明細書に用いた「アリール」とは、約 5 ~ 約 50 個の炭素原子（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有する、所望により置換されていてもよいモノ - 、ジ - 、トリ - または他の多環芳香族環系をいい、約 6 ~ 約 10 個の炭素が好ましい。非限定の例は、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルを含む。

30

【0021】

本明細書に用いた「アラルキル」とは、アリール置換を持つアルキル基よりなる所望により置換されていてもよい基をいい、ここに、アラルキル基は、約 7 ~ 約 50 個の炭素原子（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有し、約 7 ~ 約 11 個の炭素原子が好ましい。非限定の例は、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチルおよびジフェニルエチルを含む。

40

【0022】

本明細書に用いた「ヘテロアリール」は、所望により置換されていてもよいアリール環系をいい、ここに、その環の少なくとも 1 つにおいて、1 以上の炭素原子環メンバーが独立して、S、O、N および NH よりなる群から選択されるヘテロ原子基により置換され、アリールは従前に定義されている。約 5 ~ 約 14 個の炭素原子環メンバーおよびヘテロ原子環メンバー（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）の合計を有するヘテロアリール基が好ましい。典型的なヘテロアリール基は、限定されるものではないが、ピリル、フリル、ピリジル、ピリジン - N - オキシド、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、

50

ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリルおよびイソオキサゾリルを含む。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合し得る。

【0023】

本明細書に用いた「シクロアルキル」とは、約3～約20個の炭素原子（ならびにその炭素原子の範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有する、モノ-、ジ-、トリ-、または他の多環の脂環式環系をいう。いくつかの好ましい具体例において、シクロアルキル基は約3～約8個の炭素原子を有する。多環構造は、架橋または縮合された環構造であり得、ここに、シクロアルキル環に縮合または架橋されたさらなる基は、所望により置換されていてもよいシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を含み得る。典型的なシクロアルキル基は、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、アダマンチル、2-[4-イソプロピル-1-メチル-7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル]および2-[1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレニル]を含む。

10

【0024】

本明細書に用いた「アルキルシクロアルキル」とは、1以上のアルキル置換基を有するシクロアルキル基を含む所望により置換されていてもよい環系をいい、ここに、シクロアルキルおよびアルキルは、各々従前に定義されている。典型的なアルキルシクロアルキル基は、例えば、2-メチルシクロヘキシル、3,3-ジメチルシクロペンチル、トランス-2,3-ジメチルシクロオクチルおよび4-メチルデカヒドロナフタレニルを含む。

20

【0025】

本明細書に用いた「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリールおよびアルキルが従前に定義されるヘテロアリール置換アルキル基よりなる所望により置換されていてもよい環系をいう。非限定の例は、例えば、2-(1H-ピロール-3-イル)エチル、3-ピリジルメチル、5-(2H-テトラゾリル)メチルおよび3-(ピリミジン-2-イル)-2-メチルシクロペンタニルを含む。

【0026】

本明細書に用いた「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」なる用語は、各々、シクロアルキル基よりなる所望により置換されていてもよい環系をいい、その環の少なくとも1つにおいて、1以上の炭素原子環メンバーは独立して、O、S、NおよびNHよりなる群から選択されるヘテロ原子により置換され、ここに、シクロアルキルは従前に定義されている。約3～約14個の炭素原子環メンバーおよびヘテロ原子環メンバーの合計（ならびに炭素およびヘテロ原子環メンバーの範囲および特定の数のすべての組合せおよびサブコンビネーション）を有するヘテロシクロアルキル環系が好ましい。他の好ましい具体例において、複素環基は1以上のアリール環に縮合し得る。ある好ましい具体例において、ヘテロシクロアルキル基は、環炭素原子を介して分子の残りに結合される。典型的なヘテロシクロアルキル基は、限定されるものではないが、アジリジニル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル、2-オキソ-モルホリニル、モルホリニル、2-オキソ-ピペリジニル、ピペラジニル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニル、オクタヒドロ-[2]ピリジニル、デカヒドロ-シクロオクタ[c]フラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、2-オキソ-イミダゾリジニル、またイミダゾリジニルを含む。いくつかの具体例において、ヘテロ原子に結合した2つの部分が一緒になって、ヘテロシクロアルキル環を形成し得、例えば、 R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素原子と一緒になった場合にヘテロシクロアルキル環を形成する。ある種のこれらの具体例において、ヘテロシクロアルキル環炭素原子の1または2は、1つ(-O-、-S-、-N(R'))-または2つ(-N(

30

40

50

R'') - $C(=O)$ -、または $-C(=O) - N(R'')$ -) 環置換原子のいずれかを含む他の基により置換し得、ここに、 R' および R'' は独立して、例えば、 H またはアルキルであり得る。1つの環置換原子を含む基が環炭素原子に置換される場合、得られた環は、その基により環原子の置換後に、環原子置換前のその環と同数の環原子を含むであろう。2つの環置換原子を含む基が環炭素原子に置換される場合、置換後に得られた環はその基による置換に先立ってその環よりももう1つの環原子を含むであろう。例えば、ピペリジン環が、 $-N(R'')$ - $C(=O)$ - と置換されたその環炭素原子のうちの1つを有する場合、得られた環は、元来のピペリジン環からの4つの他の炭素環原子(CH_2 基)に加えて、2つの環窒素原子およびカルボニル基の炭素を含む7員環である。

【0027】

本明細書に用いた「スピロアルキル」なる用語は、所望により置換されていてもよいアルキレン二端遊離基をいい、その両端は親基の同一炭素原子に結合して、スピロ環基を形成する。本明細書に定義されたスピロ環基は、3～20個の環原子、好ましくは3～10個の環原子を有する。その親基と一緒に典型的なスピロアルキル基は、限定されるものではないが、1-(1-メチル-シクロプロピル)-プロパン-2-オン、2-(1-フェノキシ-シクロプロピル)-エチルアミンおよび1-メチル-スピロ[4.7]ドデカンを含む。

【0028】

本明細書に用いた「ハロ」および「ハロゲン」の各々は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード基をいい、フルオロ、クロロまたはブロモ基が好ましく、フルオロがより好ましい。

【0029】

典型的には、置換された化学的部分は、水素を置き換える1以上の置換基を含む。典型的な置換基は、例えば、ハロ(例えば、 F 、 Cl 、 Br 、 I)、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、スピロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル($-OH$)、オキソ($=O$)、ニトロ($-NO_2$)、シアノ($-CN$)、アミノ($-NH_2$)、 $-N$ -置換アミノ($-NHR''$)、 $-N, N$ -二置換アミノ($-N(R'')R''$)、カルボキシ($-COOH$)、 $-O-C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R''$ 、 $-OR''$ 、 $-C(=O)OR''$ 、 $-NHC(=O)R''$ 、アミノカルボニル($-C(=O)NH_2$)、 $-N$ -置換アミノカルボニル($-C(=O)NHR''$)、 $-N, N$ -二置換アミノカルボニル($-C(=O)N(R'')R''$)、チオール、チオラト($-SR''$)、スルホン酸($-SO_3H$)、ホスホン酸($-PO_3H$)、 $-P(=O)(OR'')R''$ 、 $S(=O)R''$ 、 $-S(=O)_2R''$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR''$ 、 $-S(=O)_2NR''R''$ 、 $-NHS(=O)_2R''$ 、 $-NR''S(=O)_2R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-NHC(=O)NHR''$ 、 $-NHC(=O)NR''R''$ 、 $-NR''C(=O)NHR''$ 、 $-NR''C(=O)NR''R''$ 、 $-NR''C(=O)R''$ 等を含む。前記の置換基に関して、各基 R'' は独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルのいずれかであることができるか、または前記に本明細書で定義されるように、2つの R'' 基が置換基内の同一窒素原子に結合される場合に、 R'' および R'' はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員のヘテロシクロアルキル環を形成でき、ここに、ヘテロシクロアルキル環炭素原子のうちの1または2は独立して、所望により、例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ (アルキル)-、 $-N$ (アシル)-、 $-N$ (アリール)-または $-N$ (アロイル)-基により置換し得る。

【0030】

本明細書に用いた「リガンド」または「モジュレーター」とは、複合体を形成するために受容体に結合する化合物をいい、アゴニスト、部分的アゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニストを含む。

【0031】

10

20

30

40

50

本明細書に用いた「アンタゴニスト」なる用語は、占有されていない受容体と同様に、受容体に結合して、いずれの応答も好ましくは誘発しない複合体を形成し、かつ不活性および活性の受容体間の平衡を改変しない化合物をいう。

【0032】

本明細書に用いた「アゴニスト」は、受容体における立体構造変化を生成し、受容体の活性および不活性状態の平衡を改変し、今度は、一連の事象を誘導する結果、測定可能な生体応答を生じるリガンドをいう。アゴニストは、例えば、ポジティブな受容体活性を示す通常のアゴニスト、およびネガティブな固有活性を示すインバースアゴニストを含む。

【0033】

本明細書に用いた「副作用」とは、特に、その投与により利益を得ようと努めたものの以外の組織または器官系に対する薬物により生成された有害作用としての、薬剤または手段を用いるもの以外の結果をいう。例えば、オピオイドの場合には、「副作用」なる用語とは、例えば、便秘、悪心、嘔吐、呼吸困難およびそう痒のような状態をいい得る。

【0034】

「有効量」とは、特定の疾患、障害、状態または副作用の症状を抑制、処置するのに治療上有効であり得る本明細書に記載された化合物の量をいう。かかる疾患、障害、状態および副作用は、限定されるものではないが、 - オピオイド受容体（例えば、痛みの治療に関連する）の結合に関係しているそれらの病理学的疾患を含み、その処置は、例えば、細胞、組織または受容体と本発明の化合物とを接触させることによりその活性を刺激することを含む。かくして、例えば、「有効量」なる用語は、例えば、痛みの処置のために本発明の化合物、オピオイドまたはオピオイド置換に関連して用いた場合、痛みを伴う状態の治療をいう。「有効量」なる用語は、胃腸の機能不全に対して活性な化合物と関連して用いた場合、胃腸の機能不全に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、泌尿生殖器路障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、泌尿生殖器路障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、免疫調節障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、免疫調節障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、炎症性障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、炎症性障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、呼吸機能障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、呼吸機能障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、不安、気分障害、ストレス関連障害および注意欠陥多動性障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、不安、気分障害、ストレス関連障害、注意欠陥多動性障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、交感神経系障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、交感神経系障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、せきの処置に有用な化合物に関連して用いた場合、せきおよび他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、運動疾患の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、運動疾患および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、中枢神経系の外傷性障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、中枢神経系および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、ストローク、心不整脈または緑内障の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、ストローク、心不整脈、緑内障および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、性機能障害の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、性機能障害および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、器官および細胞の生存を改善するのに有用な化合物に関連して用いた場合、臓器保存を含めた器官または細胞の生存の最小に許容可能な維持および/または改善をいう。「有効量」なる用語は、心筋梗塞後を含めた心保護を提供するのに有用な化合物

10

20

30

40

50

物に関連して用いた場合、心保護を提供するのに必要な化合物の最小レベルをいう。「有効量」なる用語は、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇および臓器移植および皮膚移植における拒絶の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇および臓器移植および皮膚移植における拒絶ならびに関連疾患と典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、物質嗜癖の処置に有用な化合物に関連して用いた場合、物質嗜癖および他の関連疾患に典型的に関連した症状、疾患、障害および状態の処置をいう。「有効量」なる用語は、麻酔の必要性を低減するか、または麻酔状態を生成および／または維持するのに有用な化合物に関連して用いた場合、最小に許容される麻酔状態の生成および／または維持をいう。

10

【0035】

本明細書に用いた「医薬上許容される」とは、過剰の毒性、刺激、アレルギー応答または合理的な利益／リスク比に相応した他の問題合併症なくして、ヒトおよび動物の組織との接触に適する、適切な医学的判断の範囲内のそれらの化合物、物質、組成物および／または投薬をいう。

【0036】

「と組み合わせた」「併用療法」および「組合せ製品」とは、ある具体例において、例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤまたはⅤの化合物を含めた本発明の化合物ならびに、例えば、オピオイド、麻酔薬（例えば、吸入麻酔薬、催眠薬、抗不安薬、神経筋遮断薬およびオピオイドのごとき）、抗パーキンソン剤（例えば、運動疾患、特に、パーキンソン病を処置する場合）、抗うつ薬（例えば、気分障害、特に、うつ病の処置の場合）、失禁の処置（例えば、泌尿生殖器路障害の処置の場合）のための薬剤、神経痛および神経因性疼痛を含めた痛みの処置のための薬剤、心臓保護剤および／または他の所望による成分（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌剤、抗炎症剤、麻酔薬およびその混合物を含む）を含めた1以上のさらなる薬剤の患者への共投与をいう。組み合わせて投与される場合、各成分は異なる時点でいずれの順序でも同時または順次に投与され得る。かくして、各成分は、所望の治療効果を供するように別々であるが、時間的に十分に緊密に投与し得る。

20

【0037】

本明細書に用いた「投与単位」とは、処置される特定の個体についての単一用量として適した物理的に区別される単位をいう。各単位は、必要とされる医薬担体と関連した所望の治療効果を生成するように計算された事前決定された量の活性化合物を含有し得る。本発明の投与単位形態についての詳細は、(a) 活性化合物および達成されるべき特定の治療効果のユニークな特性、および(b) かかる活性化合物を配合する技術における固有の制限によって指示される。

30

【0038】

本明細書に用いた「水和物」とは、分子形態での水に会合している本発明の化合物をいい、すなわち、H-OH結合が開裂されず、例えば、Rが本発明の化合物である式 $R \cdot H_2O$ によって表され得る。所与の化合物は、例えば、一水和物($R \cdot H_2O$)または、二水和物($R \cdot 2H_2O$)、三水和物($R \cdot 3H_2O$)等を含めたポリ水和物(n が >1 の整数である $R \cdot nH_2O$)、または例えば、 n が整数である $R \cdot n/2H_2O$ 、 $R \cdot n/3H_2O$ 、 $R \cdot n/4H_2O$ 等のごとき半水和物を含めた1以上の水和物を形成し得る。

40

【0039】

本明細書に用いた「溶媒和物」とは、分子形態での溶媒と会合している本発明の化合物をいい、すなわち、溶媒が配位結合し、例えば、Rが本発明の化合物である式 $R \cdot (\text{溶媒})$ により表され得る。所与の化合物は、例えば、モノ溶媒和物($R \cdot (\text{溶媒})$)または、例えば、二溶媒和物($R \cdot 2(\text{溶媒})$)、三溶媒和物($R \cdot 3(\text{溶媒})$)等を含めた、例えば、 n が >1 の整数であるポリ溶媒和物($R \cdot n(\text{溶媒})$)、あるいは例えば、 n が整数である $R \cdot n/2(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/3(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/4(\text{溶媒})$ 等のごとき半溶

50

媒和物を含めた 1 を超える溶媒和物を形成し得る。本明細書の溶媒は、例えば、メタノール / 水を含めた混合溶媒、従って、溶媒和物は、溶媒和物内に 1 以上の溶媒を組み得る。

【 0 0 4 0 】

本明細書に用いた「酸水和物」とは、1 以上の酸部位を有する少なくとも 1 つの化合物との 1 以上の塩基部位を有する化合物の会合を通して、または 1 以上の塩基部位を有する少なくとも 1 つの化合物との 1 以上の酸部位を有する化合物の会合を通して形成し得る複合体をいい、該複合体は、水和物を形成するようにさらに水分子と会合し、ここに、該水和物は従前に定義され、R は本明細書に前記された複合体を表わす。

【 0 0 4 1 】

本明細書に用いた「医薬上許容される塩」とは、開示された化合物の誘導体をいい、ここに、その親化合物は、その酸または塩基を調製することにより修飾される。医薬上許容される塩の例は、限定されるものではないが、アミンのごとき塩基性残基の無機または有機酸の塩；カルボン酸のごとき酸性残基のアルカリまたは有機塩；等を含む。医薬上許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の通常の高毒性の塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、かかる通常の高毒性の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等のごとき無機酸に由来したもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等のごとき有機酸から調製された塩を含む。これらの生理学的に許容される塩は、当該技術分野において知られた方法、例えば、水性アルコール中で過剰の酸で遊離アミン塩基を溶解する、あるいは水酸化物のごときアルカリ金属塩基またはアミンで遊離カルボン酸を中和することにより調製される。

【 0 0 4 2 】

本明細書の全体に渡って記載された化合物は、代替形態で用いるかまたは調製できる。例えば、多数のアミノ含有化合物は、酸付加塩として用いるかまたは調製できる。しばしば、かかる塩は、化合物の単離および取扱の特性を改善する。例えば、試薬、反応条件等に依存して、本明細書に記載された化合物は、例えば、それらの塩酸塩またはトシラートの塩として用いるかまたは調製できる。また、同形の結晶性形態、すべてのキララおよびラセミ形態、N - 酸化物、水和物、溶媒和物および酸性塩水和物は、本発明の範囲内にあると考えられる。

【 0 0 4 3 】

本発明のある酸性または塩基性の化合物は双性イオンとして存在し得る。遊離酸、遊離塩基および双性イオンを含めた化合物のすべての形態は、本発明の範囲内にあると考えられる。アミノおよびカルボキシ基の双方を含む化合物が、しばしばそれらの両性イオンの形態で平衡して存在することは当該技術分野においてよく知られている。かくして、例えば、アミノおよびカルボキシ基の双方を含む、本明細書の全体に渡って記載された化合物のいずれもが、それらの対応する双性イオンへの参照を含む。

【 0 0 4 4 】

本明細書に用いた「痛み」とは、実際または潜在的な組織損傷に関連するか、またはかかる損傷の点から述べられた不快な知覚または情動性の経験の認知または状態をいう。「痛み」は、限定されるものではないが、2 つの広いカテゴリーの痛み：急性および慢性的疼痛を含む (Buschmann, H.; Christoph, T; Friedrichs, E.; Maul, C; Sundermann, B; eds.; Analgesics, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; 2002; Jain, K. K. "A Guide to Drug Evaluation for Chronic Pain"; Emerging Drugs, 5 (2), 241 - 257 (2000))。痛みの非限定の例は、例えば、侵害受容性疼痛、炎

10

20

30

40

50

症性疼痛、内臓痛、体性痛、神経痛、神経因性疼痛、A I D S 疼痛、癌性疼痛、幻想痛および心因性疼痛、ならびに痛覚過敏に起因する痛み、関節リウマチによって惹起される痛み、片頭痛、異痛等を含む。

【 0 0 4 5 】

本明細書に用いた「胃腸の機能不全」とは、集合的に胃、小腸および大腸の疾患をいう。胃腸の機能不全の非限定の例は、例えば、下痢、悪心、嘔吐、手術後の嘔吐、オピオイド誘導の嘔吐、過敏性大腸症候群、オピオイド - 腸機能不全、炎症性腸疾患、大腸炎、胃運動性の増加、胃内容排出の増加、小腸推進の刺激、大腸推進の刺激、非推進の分節性収縮の振幅の減少、オディ括約筋に関連した障害、肛門括約筋緊張に関連した障害、直腸膨満での反射性弛緩の障害、胃、胆汁、膵臓または小腸分泌と関連した障害、腸内容物からの水の吸収に対する変化、胃食道逆流、胃不全麻痺、筋痙攣、腹部膨満、膨満感、腹部または心窩部の痛みおよび不快感、非潰瘍発生性消化不良、胃炎、あるいは経口投与された医薬または栄養物質の吸収に対する変化を含む。

10

【 0 0 4 6 】

本明細書に用いた「泌尿生殖器路障害」とは、集合的に、尿および生殖器の疾患をいう。泌尿生殖器路障害の非限定の例は、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁および良性前立腺肥大のごとき失禁（すなわち、尿の不随意的損失）、過活動膀胱障害、尿閉、腎仙痛、糸球体腎炎ならびに間質性膀胱炎を含む。

【 0 0 4 7 】

本明細書に用いた「過活動膀胱障害」とは、失禁のあるまたは失禁のない緊急の症状を持った状態をいい、典型的に頻尿および夜間多尿に関係している。過活動膀胱障害は、一般的に膀胱の不安定性と呼ばれる不随意的膀胱収縮の尿力学的所見と典型的に関係している。

20

【 0 0 4 8 】

本明細書に用いた「免疫調節障害」とは、集合的に、易感染性または過剰刺激された免疫系により特徴付けられる病弊をいう。免疫調節障害の非限定の例は、自己免疫疾患（関節炎、皮膚移植に関連した自己免疫障害、臓器移植に関連した自己免疫障害、および手術に関連した自己免疫疾患のごとき）、膠原病、アレルギー、抗腫瘍剤の投与に関連した副作用、抗ウィルス剤の投与に関連した副作用、多発性硬化症およびギラン - バレー症候群を含む。

30

【 0 0 4 9 】

本明細書に用いた「炎症性障害」とは、集合的に、損傷した組織における細胞事象により特徴付けられる病弊をいう。炎症性障害の非限定の例は、関節炎、乾癬、喘息および炎症性腸疾患を含む。

【 0 0 5 0 】

本明細書に用いた「呼吸機能障害」とは、呼吸および/または肺への気流が損なわれた状態をいう。呼吸機能障害の非限定の例は、喘息、無呼吸、せき、慢性閉塞性肺疾患および肺水腫を含む。

【 0 0 5 1 】

本明細書に用いた「肺水腫」とは、肺の細胞間組織空間における異常に多量の流体の存在をいう。

40

【 0 0 5 2 】

本明細書に用いた「不安」とは、認識されていない精神内葛藤から表面上起因する、現実の、非現実的、想像された危険の予想に対する精神生理学的反応よりなる不快な情緒的な状態をいう。

【 0 0 5 3 】

本明細書に用いた「気分障害」とは、うつ病、双極性躁鬱病、境界人格障害および季節性情動障害を含めたそれらの優位な特徴としての気分における混乱を有する障害をいう。

【 0 0 5 4 】

本明細書に用いた「うつ病」とは、憂鬱、気分変調および大うつ病を含めた悲嘆、絶望

50

および落胆の感情により特徴付けられる抑うつ気分の精神状態をいう。

【0055】

本明細書に用いた「ストレス関連障害」とは、集合的に、高および低不眠での高または低覚醒状態により特徴付けられる疾患をいう。ストレス関連障害の非限定の例は、外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖症および強迫性障害を含む。

【0056】

本明細書に用いた「注意欠陥多動性障害」とは、神経刺激の処理における困難さにより行動をコントロールするための無力により特徴付けられる状態をいう。

【0057】

本明細書に用いた「交感神経系障害」とは、集合的に、自律神経系の障害により特徴付けられる疾患をいう。交感神経系障害の非限定の例は高血圧症等を含む。

【0058】

本明細書に用いた「せき」とは、咳をする状態をいい、「鎮咳」剤は、咳嗽の応答を変動するそれらの物質をいう。

【0059】

本明細書に用いた「運動疾患」とは、高または低筋肉活動、および協調の不随意の明示をいう。運動疾患の非限定の例は、振戦、パーキンソン病、トゥーレット症状群、下肢静止不能症候群を含めた睡眠随伴症（睡眠障害）、術後振戦およびジスキネジアを含む。

【0060】

本明細書に用いた「中枢神経系の外傷性障害」とは、脊髄または脳に対する物理的な創傷または損傷をいう。

【0061】

本明細書に用いた「ストローク」とは、脳への酸素の不足による状態をいう。

【0062】

本明細書に用いた「心不整脈」とは、心拍数または心リズムにおける異常として明示される心臓の電気活性における混乱により特徴付けられる状態をいう。心不整脈の患者は、動悸から気絶までの範囲にある非常に様々な症状を経験し得る。

【0063】

本明細書に用いた「緑内障」とは、集合的に、視神経円板における病理変化および視野の典型的な欠陥を引き起こす眼圧における増加により特徴付けられる眼疾患をいう。

【0064】

本明細書に用いた「性機能障害」とは、集合的に、限定されるものではないが、早漏症および勃起障害を含めた雄性または雌性の生殖器の機能の混乱、損傷または異常をいう。

【0065】

本明細書に用いた「心保護」とは、例えば、虚血性障害を低減またはそれに戦うか、機能不全、心不全および/または再灌流傷害から心臓を保護または回復する、心筋虚血プレコンディショニングを含めた状態または薬剤をいう。

【0066】

本明細書に用いた「心筋虚血プレコンディショニング」とは、短期間の虚血および再灌流後の心筋に対する損傷を低減させる生理的方法をいう。虚血の短い発症の繰り返された周期は、筋細胞を虚血および再灌流損害に対する抵抗性になるように調節するように心筋細胞シグナル系の変化を引き起こす。繰り返されたパルーン血管形成を経験している患者は、穏やかな虚血の期間まで心筋の順応を通じてかなりの保護を経験することが示されている。

【0067】

本明細書に用いた「心筋梗塞」とは、酸素の局所的不足により引き起こされた心筋に対する不可逆的損傷をいう。

【0068】

本明細書に用いた「嗜癖（中毒）」とは、物質についての継続する渴望、およびいくらかの場合、その処方されたまたは法的な使用以外の効果について物質を用いる要求により

10

20

30

40

50

特徴付けられる、心因性の物質濫用（アルコール、ニコチンまたは薬物）のパターンをいう。

【0069】

本明細書に用いた「麻酔状態」とは、触覚感受性またはいずれかの他の感覚の損失だけではなく、痛みの感覚の損失を含めた感情または感覚の損失の状態をいい、特に、健忘症、鎮痛、筋弛緩および鎮静を含めて、手術または他の痛みを伴う手順の実行を可能とすることが誘導される。

【0070】

本明細書に用いた「器官および細胞の生存を改善する」とは、最小に許容されるレベルの器官または細胞の生存の維持および／または改善をいう。

10

【0071】

本明細書に用いた「患者」とは、哺乳動物を含めた動物、好ましくはヒトをいう。

【0072】

本明細書に用いた「プロドラッグ」とは、それ自体典型的には所望の活性につき不活性または最小に活性であるが、生体内変換を介して、生物学的に活性な代謝物に変換される、所望の反応部位に達成する活性種の量を最大化するように特に設計された化合物をいう。

【0073】

本明細書に用いた「立体異性体」なる用語とは、同一の化学構造を有するが、空間的に原子または基の配置について異なる化合物をいう。

20

【0074】

本明細書に用いた「N - オキシド」とは、ヘテロアリアル環または第三アミンのいずれかの塩基性窒素原子が酸化されて、陽性の形式電荷を担持する四級窒素および陰性の形式電荷を担持する結合した酸素原子を与える化合物をいう。

【0075】

本明細書に用いた「処置」および「処置する」なる用語は、予防的（例えば、予防薬）、治療および／または緩和の処置を含む。

【0076】

いずれかの変数がいずれかの構成またはいずれかの式に1回を超えて発生した場合、各発生におけるその定義は、すべての他の発生でのその定義に独立している。かかる組合せが安定した化合物を生じさせる場合にだけ、置換基および／または変数の組合せは許容できる。

30

【0077】

本明細書に正しく正確に用いた化学式および名称は、基礎をなす化合物を反映すると考えられる。しかしながら、本発明の性質および価値は、全体的または部分的に、これらの式の理論的な正確さに依存しない。かくして、本明細書に用いた式ならびに、対応して示した化合物に起因する化学名は、かかる立体化学が明確に定義される場合を除いて、いずれかの特定の互変異性体形態、またはいずれかの特定の光学的または幾何的異性体にそれが制限されることを含めて何ら本発明を限定することを意図するものではないと理解される。

40

【0078】

ある好ましい具体例において、本発明の化合物、医薬組成物および方法は、末梢性の - オピオイドのモジュレーター化合物を含み得る。「末梢性」なる用語は、化合物が、主として、中枢神経系外の生理的な系および成分に作用することを示す。好ましい形態において、本発明の方法に使用した末梢性の - オピオイドのモジュレーター化合物は、低下したおよび好ましくは実質的にない CNS 活性を示しつつ、胃腸組織のごとき末梢組織に関して高レベルの活性を示す。本明細書に用いた「CNSの活性が実質的にない」なる語句は、本方法に使用した化合物の約50%未満の薬理学的活性がCNSにおいて示され、本法に用いた化合物の好ましくは、約25%未満、より好ましくは約10%未満、さらにより好ましくは約5%未満、最も好ましくは0%の薬理学的活性がCNSにおいて示され

50

ることを意味する。

【 0 0 7 9 】

さらに、本発明のある具体例において、 μ -オピオイドのモジュレーター化合物が、実質的に血液脳関門を通過しないことが好ましい。本明細書に用いた「実質的に通過しない」なる語句は、本方法に使用された化合物の約 20 重量%未満が血液脳関門を通過し、その化合物の好ましくは 15 重量%未満、より好ましくは 10 重量%未満、さらにより好ましくは 5 重量%未満および最も好ましくは 0 重量%が血液脳関門を通過することを意味する。

選択された化合物は、CNS 浸透、例えば、i.v. 投与後の血漿および脳レベルを決定することにより評価できる。

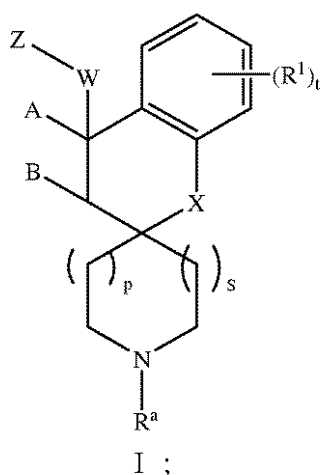
10

【 0 0 8 0 】

結果的に、ある具体例において、本発明は、部分的に、式 I :

【 0 0 8 1 】

【 化 2 】



20

【 0 0 8 2 】

[式中、W はアルキレン ;

30

Z はアルコキシ、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-NR^3-C(=O)-R^4$ または $-NR^3-S(=O)_m$ アルキル ;

各 R^1 は独立して、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N-アルキルアミノカルボニルまたは N, N-ジアルキルアミノカルボニル ;

R^2 は $-NR^5R^6$ またはアルコキシ ;

R^3 および R^a は各々独立して、H またはアルキル ;

R^4 はアルキルまたは $-NR^5R^6$;

R^5 および R^6 は各々独立して、H またはアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここに、そのヘテロシクロアルキル環の炭素原子の 1 または 2 の各々は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-C(=O)-$ または $-C(=O)-N(R^9)-$ により所望により置換されていてもよく ;

40

R^7 、 R^8 および R^9 は各々独立して、H またはアルキル ;

X は $-CH_2-$ 、 $-S(=O)_m-$ または $-O-$;

A および B は、各々 H であるか、またはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成し ;

各 m は独立して 0、1 または 2 ;

p および t は各々独立して、0、1 または 2 ; および

s は 1 または 2 であり ; 但し、 $p + s$ の合計は 1、2 または 3 である]

の新規なスピロ (2H-1-ベンゾピラン-2, 4'-ピペリジン) およびスピロ [1, 2

50

, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン化合物またはその医薬上許容される塩に指向される。

【0083】

前記の式 I において、A および B は各々 H であるか、またはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成する。好ましい具体例において、A および B は各々 H である。他の好ましい具体例において、A および B は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成する。

【0084】

前記の式 I において、X は -CH₂- または -O- である。ある好ましい具体例において、X は -CH₂- であるが、他の好ましい具体例において、X は -O- である。

10

【0085】

前記の式 I において、Z はアルコキシ、-C(=O)-R²、-NR³-C(=O)-R⁴ または -NR³S(=O)₂ アルキルである。好ましい形態において、Z は -C(=O)-R²、-NR³-C(=O)-R⁴ または -NR³S(=O)₂ アルキルであり、-C(=O)-R² または -NR³-C(=O)-R⁴ がより好ましい。さらに好ましくは、Z は -C(=O)-R² である。

【0086】

前記の式 I における各 R¹ は独立して、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N-アルキルアミノカルボニルまたは N, N-ジアルキルアミノカルボニルである。好ましい具体例において、各 R¹ は、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニルまたは N-アルキルアミノカルボニルであり、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロがより好ましい。好ましいアルコキシ基はメトキシであり、好ましいハロゲン原子はフルオロである。

20

【0087】

前記の式 I において、R² は -NR⁵R⁶ またはアルコキシである。ある好ましい具体例において、R² は -NR⁵R⁶ である。

【0088】

前記の式 I における R³ および R^a の各々は独立して、H またはアルキルである。ある好ましい具体例において、R³ は各々 H であるが、他の好ましい具体例において、R³ はアルキルである。好ましい具体例において、R^a は H である。

30

【0089】

前記の式 I において、R⁴ はアルキルまたは -NR⁵R⁶ である。ある好ましい具体例において、R⁴ はアルキルであるが、他の好ましい具体例において、R⁴ は -NR⁵R⁶ である。

【0090】

式 I における R⁵ および R⁶ の各々は独立して、H またはアルキルであり、または R⁵ および R⁶ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここに、1 または 2 個のヘテロシクロアルキル環炭素原子は各々独立して、所望により、-O-、-S-、-N(R⁷)-、-N(R⁸)-C(=O)-または -C(=O)-N(R⁹)- により置換されていてもよい。ある好ましい具体例において、R⁵ および R⁶ が各々独立して、H またはアルキルであり、アルキルがより好ましい。他の好ましい具体例において、R⁵ および R⁶ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環、より好ましくは、3 ~ 5 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここに、1 または 2 個のヘテロシクロアルキル環炭素原子は各々独立して、所望により、-O-、-S-、-N(R⁷)-、-N(R⁸)-C(=O)-または -C(=O)-N(R⁹)- で置換されていてもよい。

40

【0091】

前記の式 I において、m、p および t は各々独立して、0、1 または 2 である。ある好ましい具体例において、p は 0 または 1 であり、1 がより好ましい。また、ある好ましい具体例において、t は 0 または 1、より好ましくは、0 である。ある他の好ましい具体例

50

において、 m は2である。

【0092】

前記の式Iにおいて、 s は1または2であり、1が好ましい。

【0093】

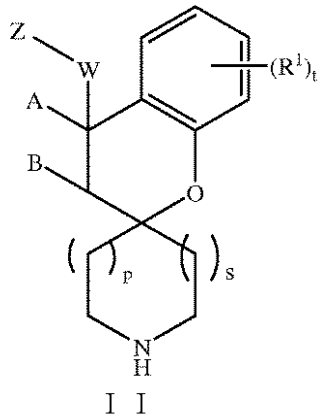
前記の式Iにおいて、 $p + s$ の合計は1、2、または3である。好ましい形態において、 $p + s$ の合計は2または3であり、2がより好ましい。

【0094】

本発明の実施に有用な好ましいクラスの化合物は、以下の式II：

【0095】

【化3】



10

20

【0096】

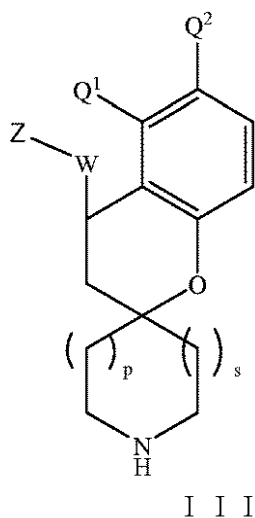
[式中、A、B、W、Z、 R^1 、 p 、 s および t は、前記に同じである]
を有する式Iにより記載されたものを含む。

【0097】

本発明の実施に有用なさらにより好ましいクラスの化合物は、以下の式III：

【0098】

【化4】



30

40

【0099】

[式中、 Q^1 および Q^2 は各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N-アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジアルキルアミノカルボニルであって、W、Z、 p および s は前記に同じである]
を有する式IおよびIIIにより記載されたものを含む。

【0100】

50

前記の式 I I I において、 Q^1 および Q^2 は各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニル、または N , N - ジアルキルアミノカルボニルである。ある好ましい具体例において、 Q^1 および Q^2 の少なくとも一方は H であって、 Q^1 および Q^2 の他方は、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたは N , N - ジアルキルアミノカルボニルである。より好ましいある具体例において、 Q^1 および Q^2 の少なくとも一方は H であって、 Q^1 および Q^2 の他方は、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニルまたは N - アルキルアミノカルボニルである。ある好ましい具体例において、 Q^1 および Q^2 の双方は水素であり、一方、他の好ましい具体例において、 Q^1 はヒドロキシまたはアルコキシである。

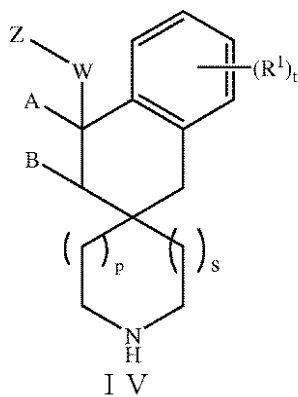
10

【 0 1 0 1 】

本発明の実施に有用なもう一つの好ましいクラスの化合物は、以下の式 I V :

【 0 1 0 2 】

【 化 5 】



20

【 0 1 0 3 】

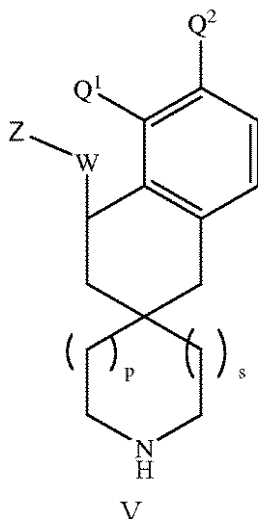
[式中、A、B、W、Z、 R^1 、p、s および t は前記に同じである]

を有する式 I により記載されたものを含む。本発明の実施に有用なさらにより好ましいクラスの化合物は、以下の式 V :

30

【 0 1 0 4 】

【 化 6 】



40

【 0 1 0 5 】

[式中、 Q^1 および Q^2 は各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたは N , N - ジアルキルアミノ

50

カルボニルであって、W、Z、pおよびsは前記に同じである]
を有する式 I および I V により記載されたものを含む。

【 0 1 0 6 】

式 V において、Q¹ および Q² が各々独立して、H、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたはN, N - ジアルキルアミノカルボニルである。ある好ましい具体例において、Q¹ および Q² の少なくとも一方はHであって、Q¹ および Q² の他方は、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニル、N - アルキルアミノカルボニルまたはN, N - ジアルキルアミノカルボニルである。より好ましいある具体例において、Q¹ および Q² の少なくとも一方はHであって、Q¹ および Q² の他方は、カルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノカルボニルまたはN - アルキルアミノカルボニルである。ある好ましい具体例において、Q¹ および Q² の双方は水素であり、一方、他の好ましい具体例において、Q¹ はヒドロキシまたはアルコキシである。

10

【 0 1 0 7 】

ある好ましい具体例において、本発明の化合物は

4 - [2 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) エチル] - スピロ [2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [2 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) エチル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - スピロ [2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N, N - ジイソプロピルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (1 - (イソインドリン - 2 - イル) カルボニル) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N - エチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N - ブチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [5 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [5 - (N, N - ジイソプロピルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N, N - ジエチルアミノカルボニルアミノ) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [3 - (N - (2 - エチルブタノイル) アミノ) プロピル] - スピロ [3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ;

4 - [(3 - (N - メチル - N - (2 - エチルブタノイル) アミノ) プロピル] - スピ

20

30

40

50

- 口 [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(3 - (エチルスルホニルアミノ) プロピル) - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(3 - (N - メチル - N - (エチルスルホニル) アミノ) プロピル) - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(N , N - ジエチルアミノカルボニル) メチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(N , N - ジエチルアミノカルボニルメチルアミノカルボニル) メチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(2 - (N , N - ジエチルアミノカルボニルメチルオキシ) エチル) - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - (メトキシカルボニル) ブチル) - スピロ [6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - カルボキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - アミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - メチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 ; および
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; なら
 びにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される。
- 【 0 1 0 8 】**
 好ましくは、本発明の化合物は、
 4 - [3 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [3 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) プロピル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [5 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [5 - (N , N - ジイソプロピルアミノカルボニル) ペンチル] - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [5 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(3 - (エチルスルホニルアミノ) プロピル) - スピロ [3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 - ベンゾピラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ;
 4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - フルオロ -

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - アミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - N - メチルアミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 ; および
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - N - エチルカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン]; ならびに医薬上許容される塩よりなる群から選択される。

【0109】

より好ましくは、本発明の化合物は、

4 - [3 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)プロピル] - スピロ[3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [3 - (N, N - ジイソプロピルアミノカルボニル)プロピル] - スピロ[3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [5 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)ペンチル] - スピロ[3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - アミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - N - メチルアミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 ; および
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - N - エチルカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン]; ならびにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される。

【0110】

依然としてより好ましくは、本発明の化合物は、

4 - [4 - (N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[5 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H, 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - アミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 4 - [(4 - N, N - ジエチルアミノカルボニル)ブチル] - スピロ[6 - N - メチルアミノカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 4' - ピペリジン];
 ; および

4 - [(4 - N , N - ジエチルアミノカルボニル) ブチル] - スピロ [6 - N - エチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] ; ならびにその医薬上許容される塩よりなる群から選択される。

【 0 1 1 1 】

前記の教示のいずれにおいても、本発明の化合物は、本明細書に記載された式の 1 つの化合物、またはその立体異性体、プロドラッグ、医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、酸性塩水和物、N - 酸化物または同形結晶性形態のいずれかであり得る。

【 0 1 1 2 】

本発明の方法および組成物に使用した化合物は、プロドラッグの形態で存在し得る。本明細書に用いた「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に、*in vivo*にて、例えば、本明細書に記載された式 I または他の式もしくは化合物のような活性の親薬物を遊離するいずれかの共有結合した担体を含むことを意図する。プロドラッグが医薬の多数の望ましい品質（例えば、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造等）を強化することが知られているので、本明細書に記載された化合物は、所望ならば、プロドラッグの形態で送達し得る。かくして、本発明は、プロドラッグを含む組成物および方法を考える。本発明に使用した化合物、例えば、式 I、II、III、IV または V のプロドラッグは、親化合物に、ルーチン操作または *in vivo* のいずれかにて、修飾が切断されるように、化合物に存在する官能基を修飾することにより調製され得る。

10

【 0 1 1 3 】

結果的に、プロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミノまたはカルボキシ基が、プロドラッグが哺乳動物対象に投与される場合に、切断して、各々、遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたはカルボン酸を形成するいずれかの基に結合する本明細書に記載された化合物を含む。例には、限定されるものではないが、アルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルマートおよびベンゾエート誘導体；ならびにメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジルおよびフェネチルエステルのごときアルキル、シクロアルキル、アリールおよびアルキルアリールエステル等が含まれる。

20

【 0 1 1 4 】

本明細書に記載された化合物は、1 以上の非対称的に置換された炭素原子を含んでいてもよく、光学活性またはラセミ形態で単離し得る。かくして、すべてのステレオジェニック（エナンチオマー、ジアステレオマーおよび / またはメソ形態のごとき、キラルまたはラセミであっても）、すべてのアキラル、すべての幾何学および / またはすべての立体配座の異性体形態を含めた、すべての異性体形態の構造は、その特定の立体化学または他の異性体形態が特に指示されないおよび / またはアキラルでない限りは、意図される。構造が光学活性形態で存在するそれらのステレオジェニック形態を含めたステレオジェニック中心を有するものを含むかかる異性体形態の構造を調製および単離する方法は、当業者によく知られている。例えば、立体異性体の混合物は、限定されるものではないが、ラセミ形態の分割、通常の、逆相およびキラルのクロマトグラフィー、優先的な塩形成、再結晶等を含めた標準的な技術により、またはキラル出発物質からのキラル合成により、または標的キラル中心の周到な合成により分離し得る。

30

40

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物は、当業者によく知られている多数の方法で調製し得る。その化合物は、例えば、後記の方法、または当業者により理解される変形によって合成できる。本発明と関連して開示されたすべての製法は、ミリグラム、グラム、複数グラム、キログラム、複数キログラムまたは商業的な工業スケールを含むいずれかのスケールで実施され则认为られる。

【 0 1 1 6 】

容易に理解されるように、当該官能基は、合成の経過中に保護基を含み得る。保護基は、ヒドロキシル基およびカルボキシ基のごとき、選択的に付加でき、官能性から取り除

50

くことができる化学的官能基としてそれ自体知られている。これらの基は、化合物中に存在して、かかる官能性を化合物が曝される化学反応条件に対して不活性とさせる。いずれの様々な保護基も、本発明で使用し得る。好ましい保護基は、ベンジルオキシカルボニル基および *tert*-ブチルオキシカルボニル基を含む。本発明により使用し得る他の好ましい保護基は、その開示をここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす Greene, T. W. および Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991 に記載され得る。

【0117】

本発明の - アゴニスト化合物は、患者の体内における活性薬剤と、薬剤の作用部位との接触を生じさせるいずれかの手段により投与し得る。化合物は、個々の治療薬剤として、または治療および/または予防薬剤の組合せにおいてのいずれかで、医薬と併せて使用に利用可能ないずれの通常的手段によっても投与し得る。例えば、それらは医薬組成物中の唯一の活性薬剤として投与し得るか、またはそれらは、例えば、オピオイド鎮痛剤を含めた他の治療上活性な成分と組み合わせて用いることができる。かかる組合せにおいて、本発明の選択された化合物は、治療効果を達成するために必要とされるオピオイドの量を低下させることにより、嗜癮またはそう痒のときオピオイドに関連した、有害な副作用の低減を提供しつつ、例えば、痛みの緩解のとき等価またはさらに増強された治療活性を提供し得る。

【0118】

一般的に言えば、本発明の治療用化合物は、患者に単独でまたは医薬上許容される担体と組み合わせて投与し得る。結果的に、本発明の化合物、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物は、好ましくは、例えば、その開示によりここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980) に記載された選択された投与経路および標準的な医薬上の実施に基づいて選択された医薬担体と組み合わされる。担体は、組成物の他の成分と適合性であり、その受容者に有害でないという意味において許容されなければならない。

【0119】

医薬担体に加えて、本発明の化合物、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物は、少なくとも1つのオピオイド、好ましくは μ オピオイド受容体モジュレーター化合物と共投与し得る。ある具体例において、式 I、II、III、IV または V の化合物と、少なくとも1つのオピオイド、好ましくは μ オピオイド受容体モジュレーター化合物との組合せは、相乗的な鎮痛効果を供する。かかる組合せ生成物の有用性は、確立された動物モデルを用いて、当業者によって決定され得る。適当なオピオイドは、限定されるものではないが、アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジル-モルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオアフエチルブチレート、ジビパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン(ペチジン)、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルフェノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピナノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パバベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、ファナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スルフェンタニル、チリジン、トラマドール、そのジアステレオマー、その医薬

10

20

30

40

50

上許容される塩、その複合体；ならびにその混合物を含む。

【0120】

本組成物の痛み改善および/またはオピオイド組合せ生成物は、さらに、鎮痛および/または咳-かぜ-鎮咳の組合せ生成物に通常使用し得る1以上の他の活性成分を含み得る。かかる通常の成分は、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、フェニルプロパノラミン、フェニレフリン、クロルフェニラミン、カフェインおよび/またはグアイフェネシンを含む。オピオイド成分に含み得る典型的または通常の成分は、例えば、その開示によりここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなすPhysicians' Desk Reference, 1999に記載されている。

【0121】

加えて、オピオイド成分は、オピオイドの鎮痛効力を増強する、または鎮痛性の耐性発生を低減するように設計し得る1以上の化合物を含む。かかる化合物は、例えば、デキストロメトルファンまたは他のNMDAアンタゴニスト(Mao, M. J. ら, Pain 1996, 67, 361), L-364, 718 および他のCCKアンタゴニスト(Dourish, C T. ら, Eur. J. Pharmacol. 1988, 147, 469)、NOS阻害剤(Bhargava, H. N. ら, Neuropeptides 1996, 30, 219)、PKC阻害剤(Bilsky, E J. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 277, 484) およびダイノルフィンのアンタゴニストまたは抗血清(Nichols, M. L. ら, Pain 1997, 69, 317)を含む。前記の各文書の開示をここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす。

【0122】

前記に例示されたものに加えて、本発明の方法および組成物に使用し得る、オピオイドの鎮痛効力を増強する、および/または鎮痛性の耐性発生を低減するための他のオピオイド、所望による通常のオピオイド成分および所望による化合物は、一旦、本開示の教示を備えたと、当業者に容易に明白であろう。

【0123】

本発明の化合物は、選択された投与経路に適した様々な形態で哺乳動物宿主に、例えば、経口的にまたは非経口的に投与できる。非経口投与は、この点で以下の経路：静脈内、筋肉内、皮下、直腸、眼内、滑液内、経皮的を含めた経上皮、点眼、舌下およびバツカル；点眼、皮膚、眼、直腸および吸入エアゾールを介する鼻吸入を含めて局所的による投与を含む。

【0124】

活性化合物は、例えば、不活性の希釈剤または同化可能な食用担体と経口投与もでき、それは硬いまたは柔いシェル・ゼラチンカプセル剤に入れることもでき、または、それは錠剤に圧縮もでき、または、それは治療食の食物に直接的に組み込むこともできる。治療的な経口投与では、活性化合物は賦形剤と組み込むこともでき、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー等の形態で用いることもできる。かかる組成物および調製物は、好ましくは、少なくとも0.1%の活性化合物を含むであろう。組成物および調製物中の活性化合物のパーセンテージ濃度は、もちろん、変更でき、活性成分および担体の相対的な比率は、例えば、化合物の溶解度および化学的性質、選択された投与経路および標準的な医薬的实践により、決定し得る。一般的に言えば、活性薬剤の濃度は、例えば、単位重量の約2~約6%であり得る。かかる治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、好ましくは、適当な投与量が得られるようなものである。本発明による、好ましい組成物または調製物は、経口投与単位形態が約0.1~約1000mgの活性化合物(ならびに用量範囲およびその特定の用量のすべての組合せおよびサブコンビネーション)を含むように調製し得る。

【0125】

また、錠剤、トローチ、丸剤、カプセル剤等は、1以上の以下のもの：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンのごとき結合剤；リン酸水素カルシウムの

ごとき賦形剤；コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸等のごとき崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのごとき滑沢剤；スクロース、ラクトースまたはサッカリンのごとき甘味剤；またはペパーミント、ウインターグリーン油またはチェリー香料のごとき矯味剤を含み得る。投与単位形態がカプセル剤である場合、それは前記タイプの材料に加えて、液体担体を含み得る。種々の他の材料は、コーティング剤としてまたはそうでなければ投与単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤はセラック、砂糖または双方でコーティングし得る。シロップ剤またはエリキシル剤は活性化化合物、甘味剤としてのスクロース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、およびチェリーまたはオレンジ香料のごとき色素および矯味剤を含み得る。もちろん、いずれかの投与単位形態を調製するのに用いたいずれの材料も、使用された量において好ましくは、医薬上純粋で、実質的に非毒性である。加えて、活性化化合物は徐放性の調製物および製剤に組み込み得る。

10

【0126】

また、活性化化合物は、非経口または腹腔内投与し得る。遊離塩基または薬理学的に許容される塩としての活性化化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースのごとき界面活性剤と適当に混合した水中で調製できる。また、分散は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中、ならびに油中で調製できる。貯蔵および使用の通常の状態下では、これらの調製物は、保存剤を含み、微生物の増殖を防止し得る。

【0127】

注射使用に適した形態は、例えば、無菌液剤または分散剤、および無菌注射溶液または分散剤の即時調製のための無菌粉末を含む。すべての場合に、形態は、容易な注射可能性を提供するのに好ましくは無菌および流動性である。それは、製造および貯蔵の条件下で好ましくは安定し、細菌および菌類のごとき微生物の汚染作用に対して好ましくは保存されている。担体は、例えば、水、エタノール、多価アルコール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、その適当な混合物、植物油を含有する溶媒または分散媒体であり得る。適当な流動度は、例えば、レシチンのごときコーティングの使用によって、分散の場合に必要なとされた粒径の維持、および界面活性剤の使用によって維持できる。微生物の作用の防止は、種々抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等によって達成し得る。多くの場合において、等張剤、例えば、砂糖、塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ゼラチンの使用によって達成し得る。

20

30

【0128】

無菌注射溶液は、必要とされる前記列挙された種々の他の成分と、適当な溶媒中で、必要とされた量で、活性化化合物を組み入れ、滅菌濾過することにより調製し得る。一般的に、分散剤は、前記列挙されたものから基礎的な分散媒体および必要な他の成分を含む無菌ビヒクルに滅菌された活性成分を組み込むことにより調製し得る。無菌注射溶液の調製用の無菌粉末の場合、好ましい調製法は、活性成分の粉末＋その従前に無菌濾過された溶液からのいずれかのさらなる所望の成分を与える真空乾燥および凍結乾燥技術を含み得る。

【0129】

予防または治療に最も適当である本発明の化合物の用量は、投与の形態、選択された特定の化合物、および治療下の特定の患者の生理学的特性で変化するであろう。一般的に、低用量が最初に用いられ、必要ならば、その環境下での所望の効果が到達するまで、小さな増分だけ増加し得る。ラットを用いる生理的な試験に基づいたヒトの治療用量は、一般的に1日当たりの約0.01mg～約100mg/kg体重の範囲、およびその範囲および特定の用量のすべての組合せおよびサブコンビネーションにあり得る。あるいは、ヒトの治療用量は約0.4mg～約10gまたはそれより高くてもよく、一日に1～数回のいくつかの異なる投与単位で投与し得る。一般的に言えば、経口投与は、より高用量を必要とし得る。

40

【0130】

50

治療における使用に必要とされる化合物もしくは活性の塩、またはその誘導体の量が、選択された特定の塩だけでなく投与経路、治療される疾患の性質および患者の年齢および状態に応じて変化し、担当医師または臨床医の裁量に結局あるであろうことが認められるであろう。

【0131】

所望の用量は、一回量または、例えば、1日当たり2、3、4またはそれを超えるサブ用量として適当な間隔で投与される分割用量として都合よく示し得る。サブ用量自体は、吸入器からの複数の吸入のごとき、または眼への複数の滴の適用によって、例えば、多数の区別される大まかに間隔を置いた投与にさらに分割し得る。

【0132】

本明細書に記載した他の治療用化合物と組み合わせた、本発明の化合物、例えば、式I、II、III、IVおよび/またはVを含む医薬組成物のごとき本発明の組合せ生成物は、本明細書に記載されたいずれの投与形態でもあり得、また、本明細書に記載された種々の方法で投与できる。好ましい具体例において、本発明の組合せ生成物は、単一投与形態（すなわち、1つのカプセル剤、錠剤、散剤または液剤等において一緒に組み合わせた）において、一緒に処方される。組合せ生成物が単一投与形態で一緒に処方されない場合、本発明の化合物および本明細書に記載された他の治療用化合物は、同時（すなわち、一緒に）またはいずれかの順序で投与され得る。同時に投与されない場合、好ましくは、本発明の化合物および本明細書に記載された他の治療用化合物の投与は、約1時間未満離れて、より好ましくは約30分未満離れて、さらに好ましくは、約15分未満離れて、依然としてより好ましくは約5分未満離れて生じる。好ましくは、本発明の組合せ生成物の投与は経口であるが、前記の他の投与経路は、本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物および本明細書に記載された他の治療用化合物の双方が同一の様式（すなわち、例えば、双方が経口的に）投与されることが好ましいが、所望ならば、それらは各々、異なる様式において投与し得る（すなわち、例えば、組合せ生成物の1つの成分が経口投与でき、もう一つの成分は静脈内投与し得る）。本発明の組合せ生成物の用量は、特定薬剤の薬力学的特性ならびにその様式および投与経路、受容者の年齢、健康および体重、症状の性質および範囲、併用療法の種類、治療の頻度および所望の効果のごとき種々の因子に依存して変更し得る。

【0133】

この発明の組合せ生成物の適当な用量は、一旦、一般的なガイダンスにより本開示を備えると、当業者により確認可能になり、本発明の1以上の化合物が本明細書に記載された1以上の他の治療用化合物と組み合わせる場合、例えば、典型的には、毎日用量が、患者のキログラム体重当たり、本発明の化合物の約0.01～約100ミリグラムの範囲（およびその中の範囲のすべての組合せおよびサブコンビネーション）および本明細書に記載された他の治療用化合物の約0.001の約100ミリグラム（およびその中の範囲のすべての組合せおよびサブコンビネーション）の範囲にあり得る。好ましくは、毎日用量は、患者のキログラム体重当たり、本発明の化合物の約0.1～約10ミリグラムおよび本明細書に記載された他の治療用化合物の約0.01～約10ミリグラムであり得る。さらに好ましくは、毎日用量は、患者のキログラム体重当たり、本発明の化合物の約1.0ミリグラムおよび本明細書に記載された他の治療用化合物の約0.1ミリグラムであり得る。錠剤のごときこの種の組合せ生成物の典型的な用量に関して、本発明の化合物は、約15～約200ミリグラムの量で、および本明細書に記載された他の治療用化合物が約0.1～約4ミリグラムの量で一般的に存在し得る。

【0134】

特に単一投与形態として供された場合、その潜在能力は、組み合わせた活性成分（例えば、本発明の化合物および本明細書に記載された他の治療用化合物）間の化学的相互作用につき存在する。この理由のために、活性成分が単一投与形態で組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触が最小化される（すなわち、低下される）ように、この発明の組合せ生成物の好ましい投与形態が処方される。

【 0 1 3 5 】

接触を最小化するために、生成物が経口投与される場合のこの発明の1つの具体例は、1つの活性成分が腸溶コーティングされる組合せ生成物を提供する。1以上の活性成分の腸溶コーティングによって、組み合わせた活性成分間の接触を最小化することが可能になるだけでなく、これらの成分の1つが胃において放出されないが、腸においてむしろ放出されるように、胃腸管におけるこれらの成分の1つの放出を制御することが可能である。経口投与が望まれる場合のこの発明のもう一つの具体例は、胃腸管の全体にわたって徐放性を達成し、さらに組み合わせた活性成分間の物理的接触を最小化するように機能する、徐放性の材料で活性成分の1つがコーティングされる組合せ生成物を提供する。さらに、徐放性成分は、この成分の放出が腸にのみ生じるようにさらに腸溶コーティングできる。依然としてもう一つのアプローチは、活性成分をさらに分離するために、1つの成分が、徐放性および/または腸溶放出ポリマーでコーティングされ、また他の成分は、当該技術分野で知られている低粘性グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または他の適当な材料のごときポリマーでコーティングされる組合せ生成物の処方を含むであろう。ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用にさらなるバリアーを形成するように機能する。

10

【 0 1 3 6 】

一つの活性成分が腸溶コーティングされた本発明の組合せ生成物の投与形態は、腸溶コーティングされた成分および他の活性成分と一緒に混合され、次いで、錠剤に圧縮されるか、または腸溶コーティングされた成分が一つの錠剤層に圧縮され、他の活性成分がさらなる層に圧縮されるような錠剤の形態であることができる。所望により、その2つの層をさらに分離するために、1以上のプラセボ層を、プラセボ層が活性成分の層間にあるように存在し得る。加えて、本発明の投与形態は、一つの活性成分を錠剤に圧縮するか、または複数のマクロ錠剤、粒子、顆粒またはノン・ペリリスの形態にし、次いで、腸溶コーティングされるカプセル剤の形態であることができる。次いで、これらの腸溶コーティングされたマクロ錠剤、顆粒、ノン・ペリリスをカプセルに入れるか、または他の活性成分の顆粒と一緒にカプセルに圧縮される。

20

【 0 1 3 7 】

本発明の組合せ生成物の成分間の接触を最小限にするこれらならびに他の方法は、同一方法による同一時点を除いて単一投与形態で投与されたかまたは別々の形態で投与されたを問わず、一旦、本開示を備えると、当業者には容易に明確であろう。

30

【 0 1 3 8 】

また、用量は、当業者によく知られた技術によって化合物の放出制御によって提供し得る。

【 0 1 3 9 】

また、本発明の化合物は、所望によるオピオイドに加えてまたはそれに代えて、および所望による医薬上許容される担体に加えて、他の所望による活性成分と処方し得る。他の活性成分は、限定されるものではないが、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌剤、ステロイドおよび非ステロイド性の抗炎症剤を含めた抗炎症剤、麻酔剤、心臓保護剤およびその混合物を含む。かかるさらなる成分は、以下のいずれかを含む：

40

【 0 1 4 0 】

a . 抗菌剤

アミカシン、アブラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、ホルチマイシン、フラジオマイシン、ゲンタマイシン、イスパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ネオマイシン・ウンデシレネート、硫酸ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、ストレプトニコジドおよびトブラマイシンのごときアミノ配糖体系；

【 0 1 4 1 】

アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、クロラムフェニコールバルミレート、

50

クロラムフェニコールパントテナート、フロルフエニコール、チアンフェニコールのごとき
 アムフェニコール系；

【 0 1 4 2 】

リファミド、リファンピン、リフォマイシンおよびリファキシミンのごときアンサマイ
 シン系；

- ラクタム；

イミペネムのごときカルバペネム系；

1 - カルバ（デチア）セファロスポリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマ
 ンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフィキシム、セフメノキシ
 ム、フェフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、
 セフォチアム、セフピミゾール、セフピリミド、セフボドキシムプロキセチル、セフロキ
 サジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフ
 チゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリルナトリウム
 、セファレキシム、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファロチ
 ン、セファピリンナトリウム、セフラジンおよびピブセファレキシムのごときセファロス
 ポリン系；

【 0 1 4 3 】

セフペラゾン、セフメタゾール、セフミノクス、セフェタンおよびセホキシチンのご
 ときセファマイシン系；

アズトレオナム、カルモナムおよびチゲモナンのごときモノバクタム系；

フロモキセフおよびモキサクラクタムのごときオキサセフェム系；

アミジノシリン、アミジノシリン、ピボキリル、アモキシシリン、アンピシラン、アパ
 ルシリン、アスポキシシリン、アジドシラン、アズロシラン、バカンピシリン、ベンジル
 ペニシリン酸、ベンジルペニシリン、カルペニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン
 、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、ジフェニシリン
 、エピシリン、フェンペニシリン、フロキシシリン、ヘタシリン、レナムピシシリン、メ
 タムピシシリン、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン
 、ペネタメートヒドロヨージド、ペニシリン G ペネタミン、ペニシリン G ペネザチン、ペ
 ニシリン G ベンズヒドリルアミン、ペニシリン G カルシウム、ペニシリン G ヒドラガミン
 、ペニシリン G カリウム、ペニシリン G 、プロカイン、ペニシリン N、ペニシリン O、ペ
 ニシリン V、ペニシリン V ベンザチン、ペニシリン V ヒドラバミン、ペニメピサイクリン
 、フェネチシリン、ピペラシリン、ピバピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニ
 シリン、タランピシリン、テモシリンおよびチカルシリンのごときペニシリン系；

クリンダマイシンおよびリンコマイシンのごときリンコスミド系；

アジスロマイシン、カルボマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン（群）お
 よび誘導体、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレ
 アンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシスロマイシン
 、スピラマイシンおよびトロレアンドマイシンのごときマクロライド系；

アンホマイシン、バシトラシン、カブレオマイシン、コリスチン、エンドウラシジン、
 エンピオマイシン、フサフンギン、グラミシジン（群）、グラミシジン S、ミカマイシン
 、ポリミキシム、ポリミキシム - メタンスルホン酸、プリスチナマイシン、リストセチ
 ン、テイコプラニン、チオストレプトン、ツベラクチノマイシン、チロシジン、チロトリ
 シン、バンコマイシン、バイオマイシン（群）、バージニアマイシンおよび亜鉛バシトラ
 シンのごときポリペプチド系；

スピサイクリン、クロールテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン
 、ドキシサイクリン、グアメサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイ
 クリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ピバサイクリ
 ン、ロリテトラサイクリン、サンサイクリン、セノシシリンおよびテトラサイクリンのご
 ときテトラサイクリン系；および

シクロセリン、ムピロシン、ツベリンのごとき他のもの。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 4 】

b . 合成抗菌剤

プロジモピリム、テトロキソプリムおよびトリメトプリムのごとき 2 , 4 - ジアミノピリミジン系 ;

フラルタドン、フラゾリウム、ニフラデン、ニフラテル、ニフルホリン、ニフルピリノール、ニフルプラジン、ニフルトイノールおよびニトロフラントインのごときニトロフラン ;

アミフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、フレフロキサシン、フルメキン、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナリジクス酸、ノルフフロキサシン、オフロキサシン、オキシリニン酸、ペルフフロキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ロソキサシン、テマフロキサシンおよびトスフロキサシンのごときキノロン系およびそのアナログ ;

10

アセチルスルファメトキシピラジン、アセチルスルフィソキゾール、アゾスルファミド、ベンジルスルファミド、クロラミン - 、クロラミン - T、ジクロラミン - T、ホルモスルファチアゾール、 N^2 - ホルミル - フルフィソミジン、 N^4 - - D - グルコシルスルファニラミド、マフェニド、4' - (メチル - フルファモイル)スルファニルアニリド、p - ニトロスルファチアゾール、ノブリスルファミド、フタリルスルファセタミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンザミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシシン、スルファドキシシン、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアノール、スルファレン、スルファロキス酸、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン、スルファモキソール、スルファニルアミド、スルファニルアミドメタンスルホン酸 トリエタノールアミン塩、4 - スルファニルアミドサリチル酸、 N^4 - スルファニリルスルファニルアミド、スルファニリル尿素、N - スルファニリル - 3 , 4 - キシルアミド、スルファニトラン、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオ尿素、スルファトールアミド、スルフィソミジンおよびスルフィソキサゾールのごときスルホンアミド系 ;

20

30

アセダブソン、アセジスルホン、アセトスルフォン、ダブソン、ジアチモスルホン、グルコスルフォン、ソラスルホン、スクシスルホン、スルファニル酸、p - スルファニリルベンジルアミン、p , p' - スルホニルジアニリン - N , N' - ジガラクトシド、スルホキソンおよびチアゾールスルホンのごときスルホン系 ;

クロホクトール、ヘキセジン、マガイニンス、メテナミン、メテナミンアンヒドロメチルエン - シトラート、馬尿酸メテナミン、マンデル酸メテナミン、スルホサリチル酸メテナミン、ニトロキシリン、スクアラミンおよびキシボモールのごとき他のもの。

【 0 1 4 5 】

c . 抗真菌剤 (抗生物質)

40

アムホテリシン B、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、フンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ベチロシン、ペリマイシンのごときポリエン系 ; およびアザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ピロルニトリン、シッカニン、ツベルシジンおよびピリジンのごとき他のもの。

【 0 1 4 6 】

d . 抗真菌剤 (合成物)

ナフチフィンおよびテルピナフィンのごときアリルアミン系 ;

ビホナゾール、ブトコナゾール、クロルダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フィンチコナゾール、イソコ

50

ナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、スルコナゾールおよびチオコナゾールのごときイミダゾール系；

フルコナゾール、イトラコナゾール、テルコナゾールのごときトリアゾール系；

アクリソルシン、アモロルフィン、ピフェナミン、プロモサリチルクローラニリド、ブクロサミド、クロフェネシン、シクロピロックス、クロキシキン、コバラフィネート、ジアムタゾール、ジヒドロクロリド、エキサラミド、フルシトシン、ハレタゾール、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリチルアニリド、スルベンチン、テノニトロゾール、トルシクラート、トリンダート、トルナフタート、トリセチン、ウジョチオンならびにウンデシレン酸のごとき他のもの。

【 0 1 4 7 】

e . 抗緑内障剤

ダビブラゾケ、ジクロルフェナミド、ジビペフリンおよびピロカルピンのごとき抗緑内障剤。

【 0 1 4 8 】

f . 抗炎症剤

コルチコステロイド系、エトフェナメート、メクロフェナム酸、メファナム酸、ニフルム酸のごときアミノアリアルカルボン酸誘導体系；

アセメタシン、アンフェナク シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンクロズ酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イソゼパク、ロナゾラク、メチアジン酸、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、チアラミドおよびトルメチンのごときアリアル酢酸誘導体系；

ブチブフェンおよびフェンブフェンのごときアリアル酪酸誘導体系；

クリダナク、ケトロラクおよびチノリジンのごときアリアルカルボン酸系；

ブクロキス酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、オキサプロジン、ピケトプロフェン、ビルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸およびチアプロフェン酸のごときアリアルプロピオン酸系；

メピリゾールのごときピラゾール系；

クロフェゾン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、フェニルピラゾリジニノン、スキシブゾンおよびチアゾリノブタゾンのごときピラゾロン系；

プロモサリゲニン、フェンドサール、グリコールサリチレート、メサラミン、1 - フチルサリチレート、オルサラジンおよびスルファサラジンのごときサリチル酸誘導体系；

ドロキシカム、イソキシカムおよびピロキシカムのごときチアジンカルボキサミド系；

e - アセトアミドカプロン酸、S - アデノシルメチオニン、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザク、ブコロム、カルバゾン系、ジフェンピラミド、ジタゾール、グアイアズレン、ミコフェノール酸の複素環アミノアルキルエステルおよび誘導体、ナブメトン、ニメスリド、オルゴテイン、オキサセプロール、オキサゾール誘導体、パラニリン、ピホキシム、2 - 置換 - 4 , 6 - ジ - 三級 - ブチル - s - ヒドロキシ - 1 , 3 - ピリミジン、プロクアゾンおよびテニダブのごとき他のもの。

【 0 1 4 9 】

g . 防腐剤

アレキシジン、アンパゾン、クロルヘキシジンおよびピクロキシジンのごときグアニジン；

塩化ボミル、ヨウ素酸カルシウム、ヨウ素、一塩化ヨウ素、三塩化ヨウ素、ヨードホルム、ポビドンヨード、次亜塩素酸ナトリウム、ヨウ素酸ナトリウム、シムクロセン、チモールヨード、トリクロカルバン、トリクロサンおよびトロクロセンカリウムのごときハロゲン群 / ハロゲン化合物系；

フラゾリドン、2 - (メトキシメチル) - 5 - ニトロフラン、ニドロキシゾン、ニフロキシム、ニフルジドおよびニトロフラゾンのごときニトロフラン系；

アセトメロクトール、クロロキシレノール、ヘキサクロロフェン、1 - ナフチルサリチ

10

20

30

40

50

ラート、2, 4, 6 - トリブロモ - m - クレゾールおよび 3', 4', 5 - トリクロロサリチルアニリドのごときフェノール系；

アミノキヌリド、クロロキシニン、クロルキナルドール、クロキシキン、エチルヒドロクプレイン、ハルキノール、ヒドラスチン、8 - ヒドロキシキノリンおよびスルファートのごときキノリン系；および

ハウ酸、クロロアゾジン、m - クレシルアセタート、硫酸銅およびイクタモールのごとき他のもの。

【0150】

h . 抗ウイルス剤

2 - アセチル - ピリジン 5 - ((2 - ピリジルアミノ) チオカルボニル) チオカルボノヒドラゾン、アシクロビル、ジデオキシアデノシン、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、エドキシジン、フロクスウリジン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、MADU、ピリジノン、トリフルリジン、ビドラルビンおよびジドブドリンのごときプリン/ピリミジノン系；

アセチルロイシンモノエタノールアミン、アクリジンアミン、アルキルイソオキサゾール、アマンタジン、アミジノマイシン、クミンアルデヒドチオセミカルブゾン、ホスカメトナトリウム、ケトキサール、リゾチーム、メチサゾン、モロキシジン、ボドフィロトキシニン、リバビリン、リマンタジン、スタリマイシン、スタトロニン、チモシンス、トロマンタジンおよびキセナゾ酸のごとき他のもの。

【0151】

i . 神経痛 / 神経因性疼痛用薬剤

アスピリン、アセトアミノフェンおよびイブプロフェンのごとき穏やかなOTC（店頭）鎮痛薬。

コデインのごとき麻薬性鎮痛薬。

カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジンおよびフェニトインのごとき抗痙攣薬。

アミトリプチリンのごとき抗うつ薬。

【0152】

j . うつ病処置用薬剤

フルオキサチン、パロキサチン、フルボキサミン、シタプロラムおよびセルトラリンのごとき選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）。

【0153】

イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン・プロトリプチリン、トリミプラミン、ドキセピン、アモキサピンおよびクロミプラミンのごとき三環系抗鬱薬。

【0154】

トラニルシプロミン、フェネルジンおよびイソカルボキサジドのごときモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）。

【0155】

アモシキピン、マプロチリンおよびトラゾドのごとき複素環系。

ベンラファキシン、ネファゾドンおよびミルタザピンのごとき他のもの。

【0156】

k . 失禁処置用薬剤

プロパンテリンのごとき抗コリン作用薬。

オキシブチニン、トルテロジンおよびフラボキサートのごとき鎮痙薬。

イミプラミンおよびドキセピンのごとき三環系抗うつ薬。

トルテロジンのごときカルシウムチャネル拮抗薬。

テルブタリンのごときベータアゴニスト。

【0157】

1 . 抗パーキンソン病薬剤

デブレニル、アマンタジン、レボドーパおよびカルビドーパ。

m. 心疾患処置用の薬剤

硝酸塩、 α -アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル・アンタゴニスト、ACE阻害薬、非ペプチドアンジオテンシンIIアンタゴニスト、IL6/IL11aアンタゴニストおよびアスピリン。

【0158】

また、1以上の無菌容器中の本発明の治療上有効な量の化合物および/またはオピオイドおよび/または他の治療用化合物を含む、例えば、痛みの処置に有用な医薬キットが、本発明の範囲内にある。容器の滅菌は、当業者によく知られている通常の滅菌方法を用いて実施し得る。材料の滅菌容器は、望まれるような、UNIVIAL[®]の2部の容器(Abbott Labs, Chicago, Illinoisから入手可能)により例示されるような別々の容器、または1以上の複数部分の容器を含み得る。本発明の化合物および/またはオピオイドおよび/または本明細書に記載された他の治療用化合物は、別々であり得るか、または前記された単一投与形態に組み合わせ得る。かかるキットは、所望ならば、例えば、当業者に容易に明白であろう1以上の医薬上許容される担体、成分を混合するためのさらなるバイアル等のごとき1以上の種々の通常の医薬キット成分をさらに含み得る。投与される成分の量を示す挿入物またはラベルとしての指示、投与についてのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインは、そのキットに含み得る。

10

【0159】

ある具体例において、医薬組成物は、オピオイド、神経痛/神経因性疼痛処置用の薬剤、うつ病処置用薬剤、失禁処置用薬剤、抗パーキンソン病薬剤、および心疾患処置用薬剤よりなる群の少なくとも1つの有効量をさらに含み得る。さらにより好ましくは、医薬組成物は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、麻酔薬またはその混合物をさらに含み得る。

20

【0160】

ある態様において、本発明の化合物は α -オピオイド受容体のリガンドである。従って、本発明は、部分的に、それを必要とする患者におけるオピオイド受容体、好ましくは α -オピオイド受容体を結合する方法に指向され、それは、例えば、式I、II、III、IVおよび/またはVの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を該患者に投与する工程を含む。 α -オピオイド受容体は中枢神経系に位置するか、または中枢神経系に対し末梢的に位置し得る。ある好ましい具体例において、本化合物の結合は該オピオイド受容体の好ましくはアゴニストとしての活性を変調する。ある好ましい具体例において、式I、II、III、IVまたはVの化合物は、実質的に血液脳関門を横切らない。好ましくは、本発明の化合物は末梢的に選択的である。

30

【0161】

本発明のスピロ環系ヘテロ環誘導体およびこれらの化合物を含む医薬組成物は、多数の方法で利用し得る。ある具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は α -オピオイド受容体のリガンドであり、とりわけ、痛み、胃腸の機能不全、失禁、例えば、腹圧性尿失禁、尿失禁および良性前立肥大症を含めた泌尿生殖器路障害、ならびに過活動膀胱障害(例えば、R. B. Morelandら, Perspectives in Pharmacology, Vol. 308(3), pp. 797-804(2004) and M. O. Fraser, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Chapter 6, pp. 51-60(2003)参照, この開示によりここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす)、免疫調節障害、炎症性障害、呼吸機能障害、うつ病、不安、注意欠陥多動性障害、気分障害、ストレス関連障害、交感神経系障害、せき、運動疾患、中枢神経系に対する外傷性障害、ストローク、心不全、緑内障、性機能障害、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植後に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇および臓器移植および皮膚移植における拒絶、および物質嗜癖を処置する方法に有用である。ある他の具体例において、スピロ環系ヘテロ環誘導体は α -オピオイド受容体のリガンドであり

40

50

、とりわけ、患者における心保護を提供する方法、麻酔の必要性を低減する方法、麻酔状態を提供および維持する方法、器官および細胞の生存を改善する方法、およびオピオイド受容体の変性または機能不全を検出、画像化またはモニタリングする方法に有用である。

【0162】

本発明の化合物は全身麻酔およびモニターされた麻酔ケア中の使用のための鎮痛薬として有用であり得る。異なる特性を持つ薬剤の組合せをしばしば用いて、麻酔状態（例えば、健忘症、鎮痛、筋弛緩および鎮静）を維持するために必要とされる効果のバランスを達成する。吸入麻酔剤、催眠剤、抗不安薬、神経筋遮断薬およびオピオイドが、この組合せに含まれている。

【0163】

かくして、本発明の好ましい態様により、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、痛みを処置する方法が提供される。ある好ましい具体例において、方法は、有効量のオピオイドを患者に投与することをさらに含み、そのオピオイドは、好ましくは、アルフェンタニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジル - モルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンブロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオアフエチルブチレート、ジピバノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルフェノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピナノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、ファナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スルフェンタニル、チリジンおよびトラマドール、またはその混合物よりなる群から選択される。

【0164】

本発明の他の好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、胃腸の機能不全を処置する方法が提供される。

【0165】

本発明のいくつかの好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、泌尿生殖器路障害を処置する方法が提供され、泌尿生殖器路障害は、過活動膀胱および失禁から好ましくは選択され、ここに、尿失禁は、好ましくは、腹圧性尿失禁または切迫性尿失禁、より好ましくは過活動膀胱である。かくして、泌尿生殖器路障害を処置するいくつかの好ましい方法において、その方法は、失禁の処置のための有効な量の薬剤を患者に投与することをさらに含む。

【0166】

本発明のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、免疫調節障害を処置する方法が提供され、この免疫調節障害は、好ましくは、自己免疫疾患、膠原病、アレルギー、抗腫瘍剤の投与に関連した副作用、および抗ウイルス剤の投与に関連した副作用よりなる群から選択される。かくして、免疫調節障害を処置するいくつかの好ましい方法において、処置される自己免疫疾患は、関節炎、皮膚移植に関連した自己免疫障害、臓器移植に関連した自己免疫障害、および手術に関連した自己免疫疾患よりなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0167】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、炎症性障害を処置する方法が提供され、この炎症性障害は、好ましくは、関節炎、乾癬、喘息または炎症性腸疾患よりなる群から選択される。

【0168】

さらに本発明の他の好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、呼吸機能障害を処置する方法が提供され、この呼吸機能障害は、好ましくは、喘息および肺水腫よりなる群から選択される。

10

【0169】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、不安を処置する方法が提供される。

【0170】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、気分障害を処置する方法が提供され、ここに、気分障害は、好ましくは、うつ病、双極性躁鬱病および季節性情動障害よりなる群から選択される。気分障害を処置するために供された本明細書のある方法において、この方法は、うつ病の治療のための有効な量の薬剤を該患者に投与する工程をさらに含む。

20

【0171】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、ストレス関連障害を処置する方法が提供され、ここに、このストレス関連障害は、好ましくは、外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖症および強迫性障害よりなる群から選択される。

【0172】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、注意欠陥多動性障害を処置する方法が提供される。

30

【0173】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、交感神経系障害、好ましくは高血圧症を処置する方法が提供される。

【0174】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、せきを処置する方法が提供される。

【0175】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、運動疾患を処置する方法が提供され、ここに、この運動疾患は、好ましくは、振戦、パーキンソン病、トゥーレット症状群およびジスキネジアよりなる群から選択され、より好ましくは振戦よりなる群から選択される。振戦を処置するある方法において、その方法は、有効量の抗パーキンソン剤を該患者に投与する工程をさらに含む。

40

【0176】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳおよび／またはⅤの化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、中枢神経系に対する外傷性障害を処置する方法が提供され、ここに、その中枢神経系に対する外

50

傷性障害は、好ましくは、脊髄または脳に対する外傷性障害よりなる群から選択される。

【0177】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、ストロークを処置する方法が提供される。

【0178】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、心不整脈を処置する方法が提供される。

【0179】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、緑内障を処置する方法が提供される。

【0180】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、性機能障害を処置する方法が提供され、ここに、性機能障害は、好ましくは、早漏症である。

【0181】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、物質嗜癖を処置する方法が提供され、ここに、物質嗜癖は、好ましくは、アルコール嗜癖、ニコチン中毒または薬物依存、より好ましくは特に薬物がオピオイドである薬物依存である。

【0182】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、ショック、脳浮腫、脳虚血、心臓バイパス手術および移植後に続く脳性欠陥、全身性エリトマトーデス、ホジキン病、シェーグレン病、癲癇および臓器移植および皮膚移植における拒絶よりなる群から選択される疾患を処置する方法が提供される。

【0183】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、器官および細胞生存を改善する方法が提供される。

【0184】

器官および細胞生存ならびに臓器保存を改善する方法における本化合物を評価および / または使用するための技術は、例えば、その各々の開示により、ここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす C V . B o r l o n g a n r a . , F r o n t i e r s i n B i o s c i e n c e (2 0 0 4) , 9 (S u p p L) , 3 3 9 2 - 3 3 9 8 、 S u , J o u r n a l o f B i o m e d i c a l S c i e n c e (B a s e l) (2 0 0 0) , 7 (3) , 1 9 5 - 1 9 9 5 、および米国特許第 5 , 6 5 6 , 4 2 0 号に記載されている。

【0185】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および / または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、心保護を提供する方法が提供される。好ましい形態において、その方法は虚血性障害の処置に用い得る。

【0186】

結果的に、本発明の方法および組成物を使用して、虚血および再灌流傷害に対して保護し得る。

【0187】

好ましい具体例に関して、本発明の化合物は虚血事象の前、その間またはその後に投与

10

20

30

40

50

し得る。心臓手術を受けるべき患者に関する具体例において、本発明の化合物は、好ましくは、手術前に投与し得る。また、ある好ましい具体例において、その方法は、心疾患を処置するための薬剤の共投与をさらに含み得る。

【0188】

心保護を提供する方法における本化合物を評価および/または使用するための技術は、例えば、その各々の開示により、ここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす Watson, R., J. Pharm. Exp. Ther. 316: 423-430 (2006)、WO2004/060321A2 および WO99/04795 に記載されている。

【0189】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、麻酔の必要性を低下させる方法が提供される。

【0190】

本発明の他のある好ましい態様において、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物を含めた本発明の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、麻酔状態を生成または維持する方法が提供される。さらにいくつかの好ましい具体例において、その方法は、吸入麻酔薬、催眠剤、抗不安薬、神経筋遮断薬およびオピオイドよりなる群から選択される麻酔剤を患者に投与することをさらに含み、麻酔薬および本発明の化合物の共投与がさらに好ましい。

【0191】

本発明の化合物および医薬組成物で処置し得るさらなる疾患および/または障害は、例えば、その各々の開示により、ここに出典明示してそのすべてを本明細書の一部とみなす WO2004/062562A2、WO2004/063157A1、WO2004/063193A1、WO2004/041801A1、WO2004/041784A1、WO2004/041800A1、WO2004/060321A2、WO2004/035541A1、WO2004/035574A2、WO2004/041802A1、US 2004/082612A1、WO2004/026819A2、WO2003/057223A1、WO2003/037342A1、WO2002/094812A1、WO2002/094810A1、WO2002/094794A1、WO2002/094786A1、WO2002/094785A1、WO2002/094784A1、WO2002/094782A1、WO2002/094783A1、WO2002/094811A1 に記載されたものを含む。

【0192】

ある態様において、本発明は、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物を含めた本発明の化合物の放射標識された誘導体および同位体標識された誘導体に指向される。適当な標識は、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F および ^{34}S を含む。かかる標識された誘導体は、例えば、代謝物同定試験等のために陽電子放射型断層撮影法を用いることを含めた生物学的試験および/または画像診断に有用であり得る。かかる画像診断方法は、例えば、式 I、II、III、IV および/または V の化合物を含めた本発明の化合物の放射標識された誘導体および同位体標識された誘導体を患者に投与し、例えば、陽電子放射型断層撮影法においてのごとき適当なエネルギーの適用により、患者を画像化する工程を例えば含み得る。同位体標識および放射標識された誘導体は、当業者によく知られた技術を利用して調製し得る。

【0193】

本発明は、以下の特定の非限定の例への言及によって今や示されるであろう。有機合成の当業者ならば、本発明の化合物への依然として他の合成経路を認識し得る。本明細書に用いた試薬および中間体は、商業的に入手可能か、または標準的文献手順により調製し得る。

【0194】

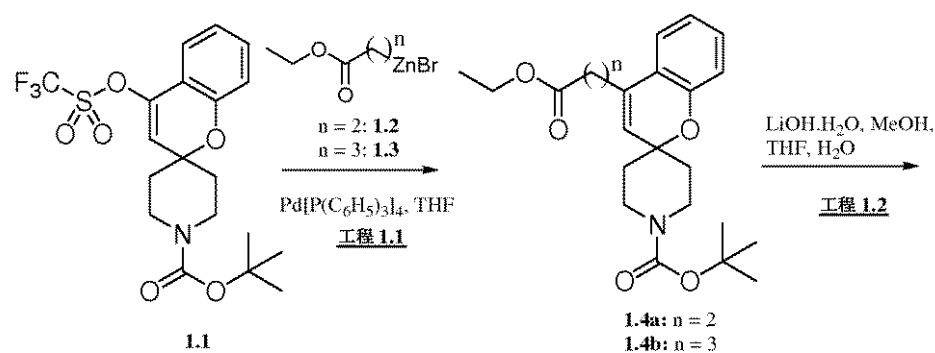
調製方法

化合物 1 A - 1 E の合成を反応図式 1 に概説する。臭化亜鉛試薬 1.2 または 1.3 で 1.1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリング [D o l l e , R . E . ; ら . , W O 2 0 0 5 0 3 3 0 7 3] を、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) を用いてテトラヒドロフラン中で行い、各々、メチルエステル 1.4 a および 1.4 b を供した。エステル 1.4 a および 1.4 b を塩基性条件下で加水分解して、各々、カルボン酸誘導体 1.5 a および 1.5 b を得た。カップリング剤としての O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 1.5 a および 1.5 b のカップリングは、各々、三級アミド 1.7 a および 1.7 b を与えた。塩酸での B o c 誘導体 1.7 a 、 1.7 b および 1.4 b の処理は、各々、最終化合物 I A 、 I B および I E を供した。I A および I B のパラジウム触媒された水素化は、各々、化合物 1 C および I D を供した。

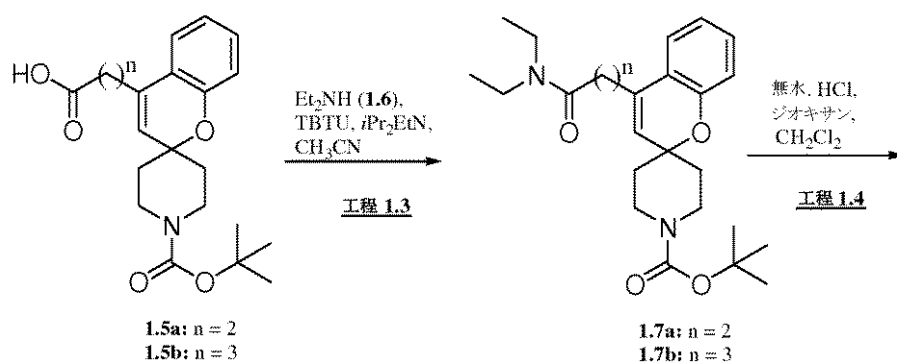
10

【 0 1 9 5 】

【化 7】
反応図式 1:

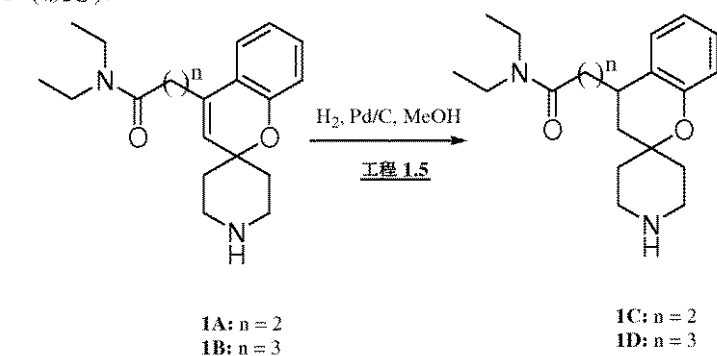


10

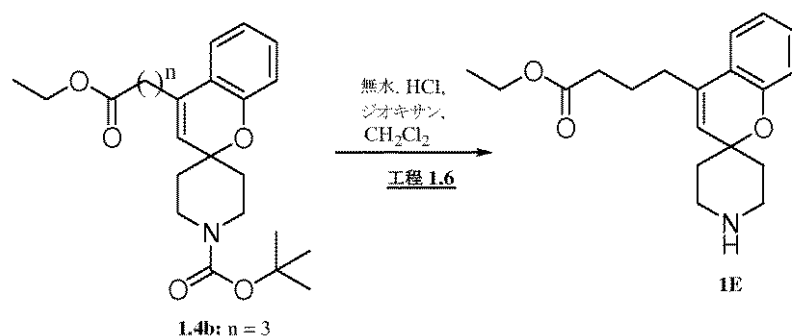


20

反応図式 1 (続き):



30



40

【 0 1 9 6 】

化合物 2 A - 2 G の合成を反応図式 2 に概説する。1.4 b のパラジウム触媒された水素化は、エステル 2.1 を供した。エステル 2.1 を塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 2.2 を得た。カップリング剤としての 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウム ヨーゾド (ムカイヤマのアシル化試薬) を用いてアミン 2.3 a、2.3 b、2.3 c または 2.3 d とのカルボン酸 2.2 のカップリングは、対応するアミノカルボニル誘導体 2.

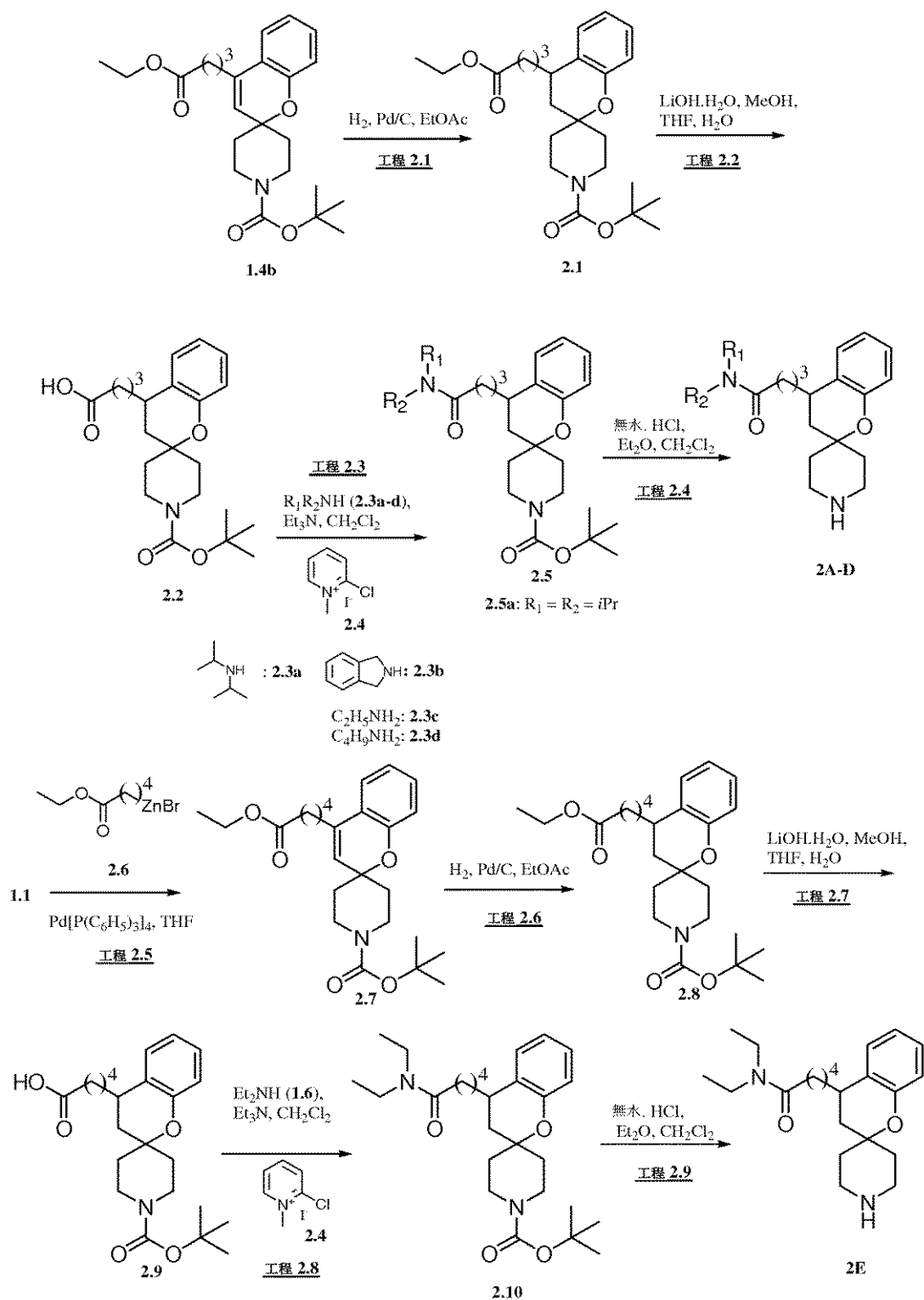
50

5 を与え、それを酸性条件下で化合物 2 A - D に変換した。臭化亜鉛試薬 2.6 との 1.1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングは、触媒としてのテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エステル 2.7 を供し、それを水素化により 2.8 に変換した。エステル 2.8 を塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 2.9 を得た。カップリング剤として 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨージド (ムカイヤマのアシル化試薬) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸 2.9 のカップリングは、対応するアミノカルボニル誘導体 2.10 を与え、それを酸性条件下で化合物 2 E に変換した。臭化亜鉛試薬 2.11 との 1.1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングは、触媒としてのテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エステル 2.12 を供し、それを水素化により 2.13 に変換した。エステル 2.13 を塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 2.14 を得た。カップリング剤として 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨージド (ムカイヤマのアシル化試薬) を用いてアミン 1.6 または 2.3 a とのカルボン酸 2.14 のカップリングは、対応するアミノカルボニル誘導体 2.15 を与え、それを酸性条件下で化合物 2 F - G に変換した。

10

【 0 1 9 7 】

【化 8】
反応図式 2



10

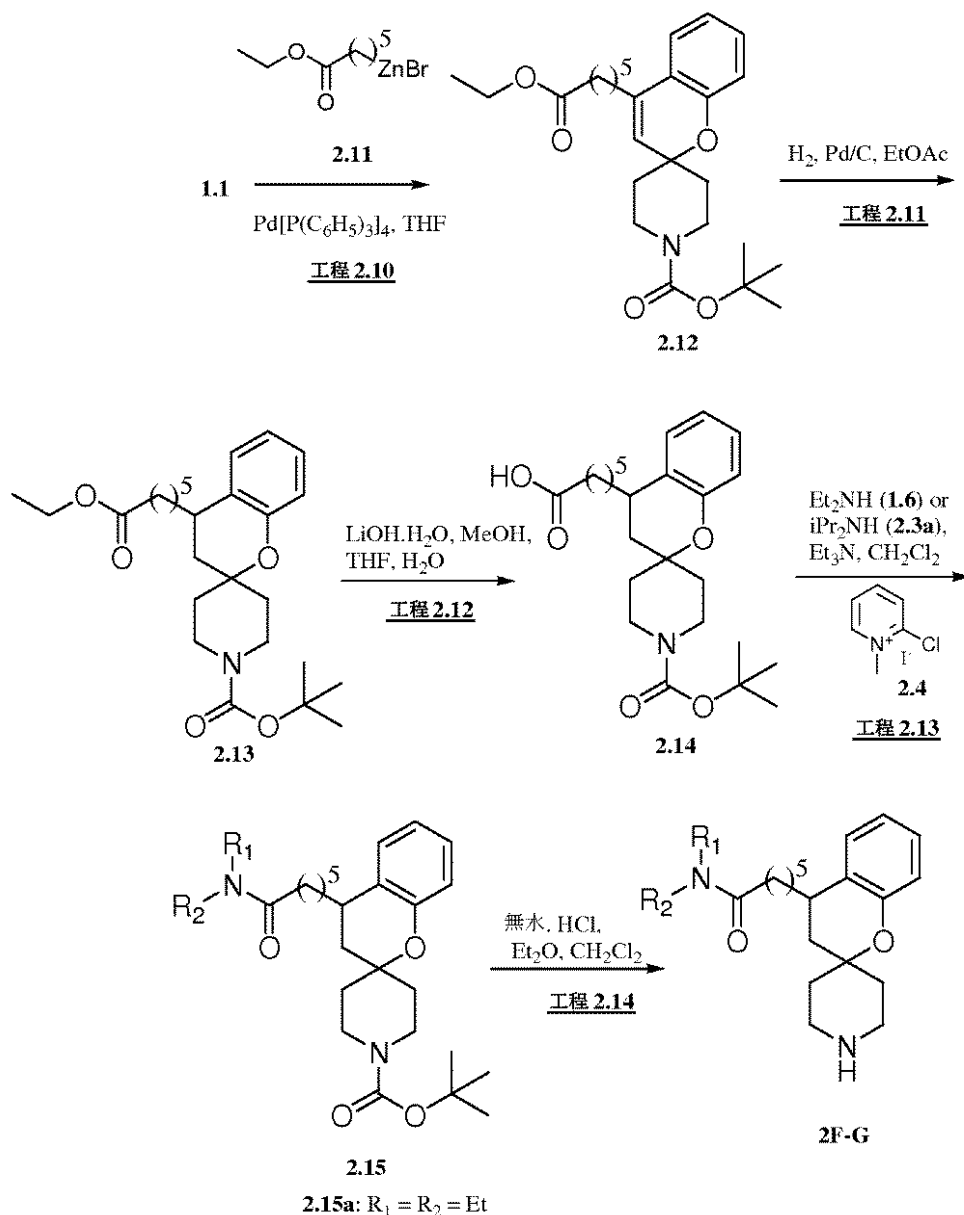
20

30

40

【化 9】

反応図式 2 (続き)



10

20

30

40

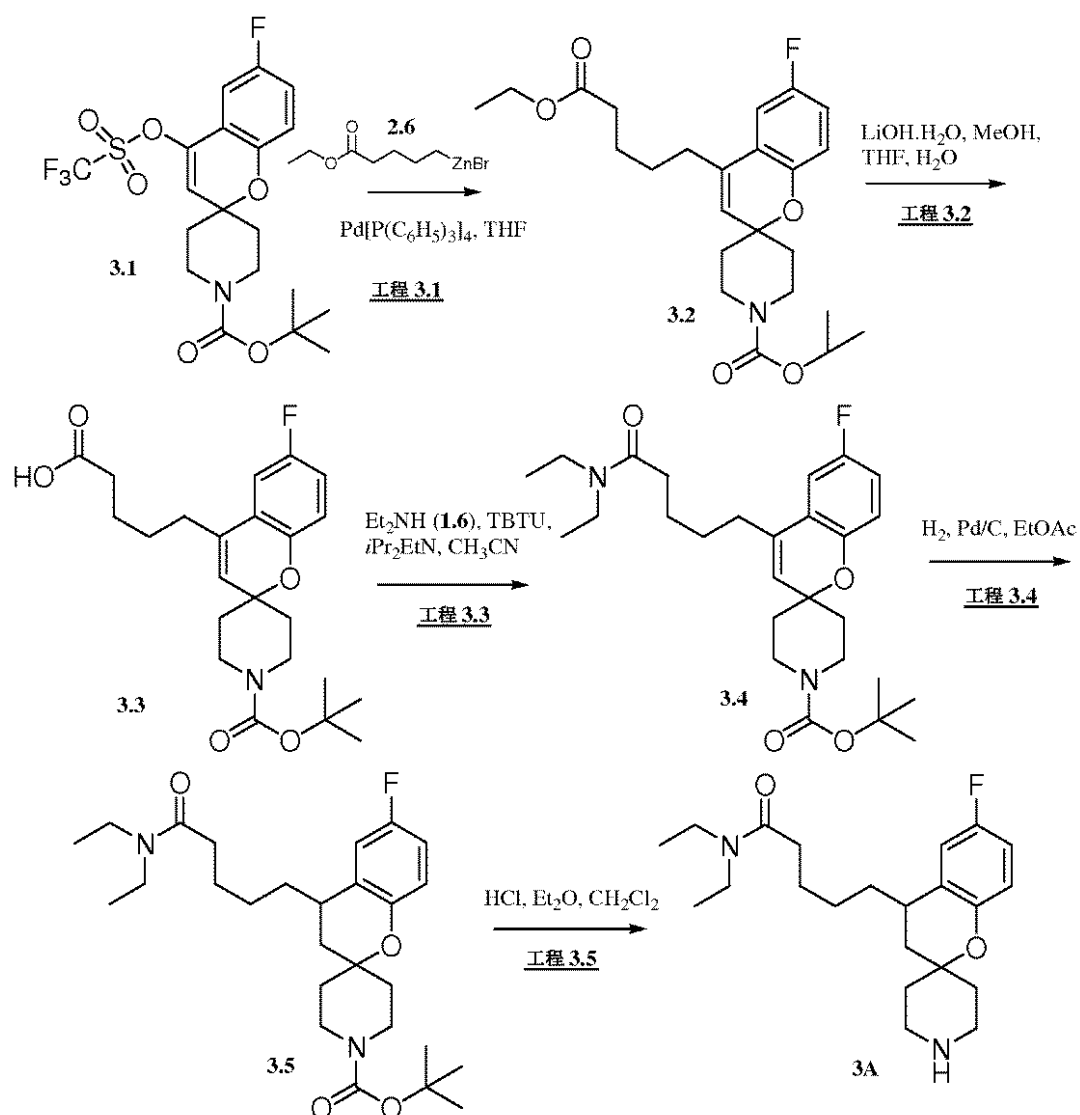
【 0 1 9 9 】

化合物 3 A - 3 C の合成を反応図式 3 (a - c) に概説する。臭化亜鉛試薬 2 . 6 との 3 . 1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エステル 3 . 2 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 3 . 3 を得た。カップリング剤としての O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いるジエチルアミン (1 . 6) とのカルボン酸誘導体 3 . 3 のカップリングは、三級アミド 3 . 4 を与え、それを水素化により 3 . 5 に変換した。塩酸での B o c 誘導体 3 . 5 の処理は、最終化合物 3 A を供した。

【 0 2 0 0 】

【化 10】

反応図式 3a



10

20

30

【0201】

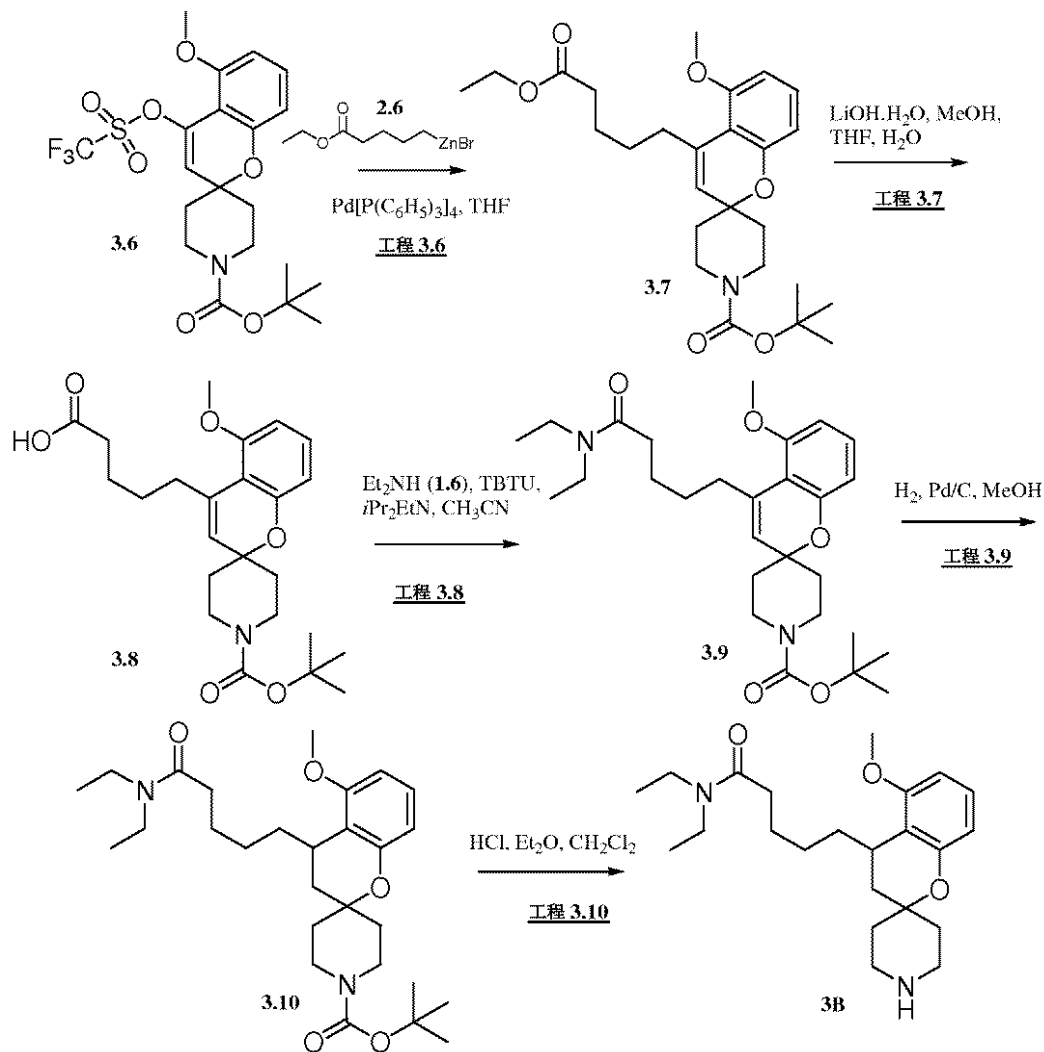
臭化亜鉛試薬 2.6 との 3.6 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エステル 3.7 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 3.8 を得た。カップリング剤としての O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 3.8 のカップリングは、三級アミド 3.9 を与え、それを水素化により 3.10 に変換した。塩酸での Boc 誘導体 3.10 の処理は、最終化合物 3B を供した (反応図式 3b)。

40

【0202】

【化 1 1】

反応図式 3b



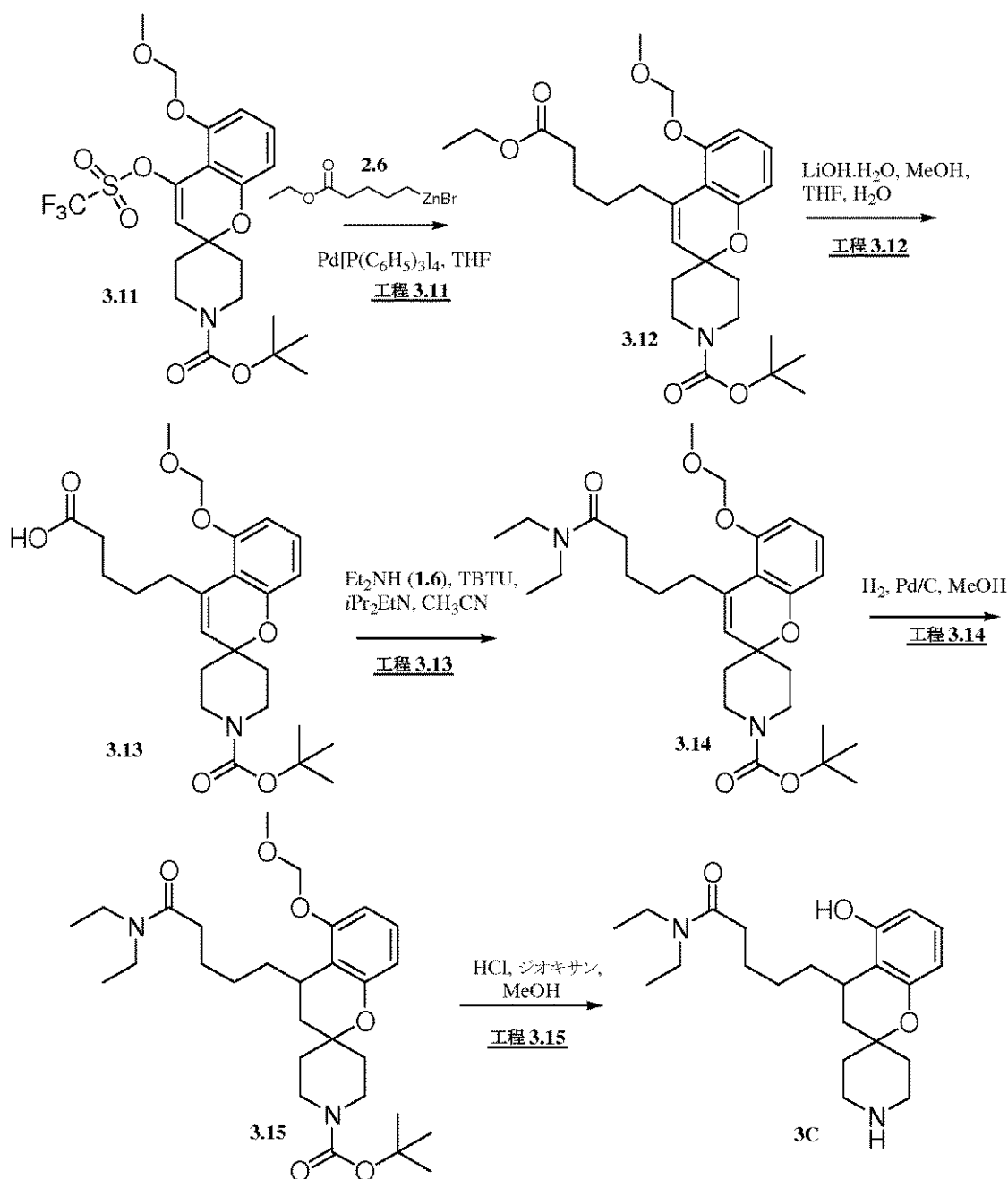
【 0 2 0 3 】

臭化亜鉛試薬 2.6 との 3.11 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いてテトラヒドロフラン中に行い、エチルエステル 3.12 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 3.13 を得た。カップリング剤としての O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 3.13 のカップリングは、三級アミド 3.14 を与え、それを水素化により 3.15 に変換した。塩酸での N - B o c O - M O M 誘導体 3.15 の処理は、最終化合物 3 C を供した。

【 0 2 0 4 】

【化 1 2】

反応図式 3c



10

20

30

40

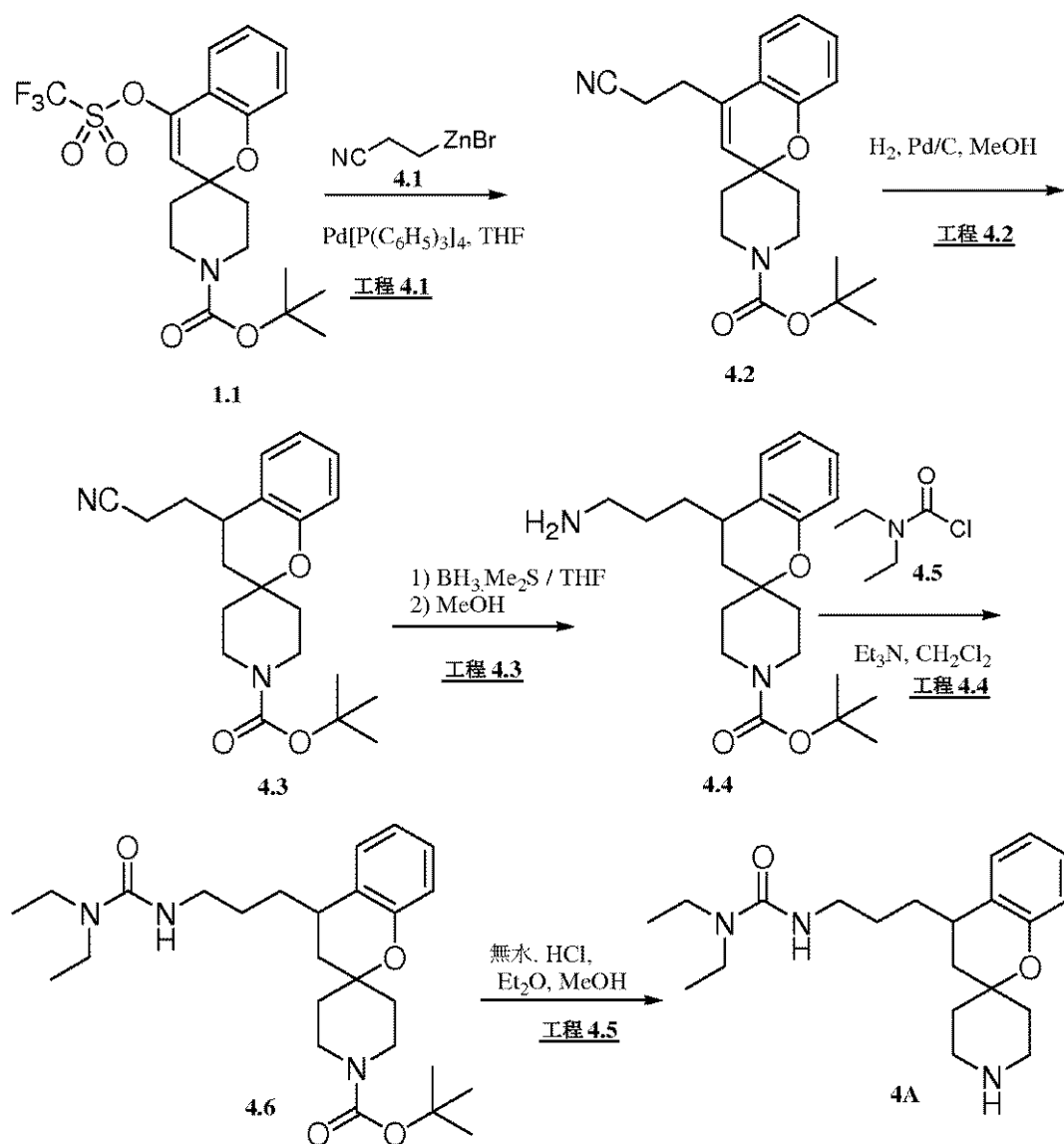
【 0 2 0 5 】

化合物 4 A - 4 E の合成を反応図式 4 (a - c) に概説する。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) の存在下の臭化亜鉛試薬 4 . 1 とのエノールトリフレート 1 . 1 のネグシカップリングはニトリル 4 . 2 を与え、それを水素化により 4 . 3 に変換した。ボラン - ジメチルスルフィド複合体での 4 . 3 の処理は第一アミン 4 . 4 を与えた。ジエチルカルバモイルクロリド (4 . 5) との 4 . 4 のカップリングは、尿素 4 . 6 を与え、それを酸性条件下で 4 A に変換した。

【 0 2 0 6 】

【化 1 3】

反応図式 4a



10

20

30

【 0 2 0 7 】

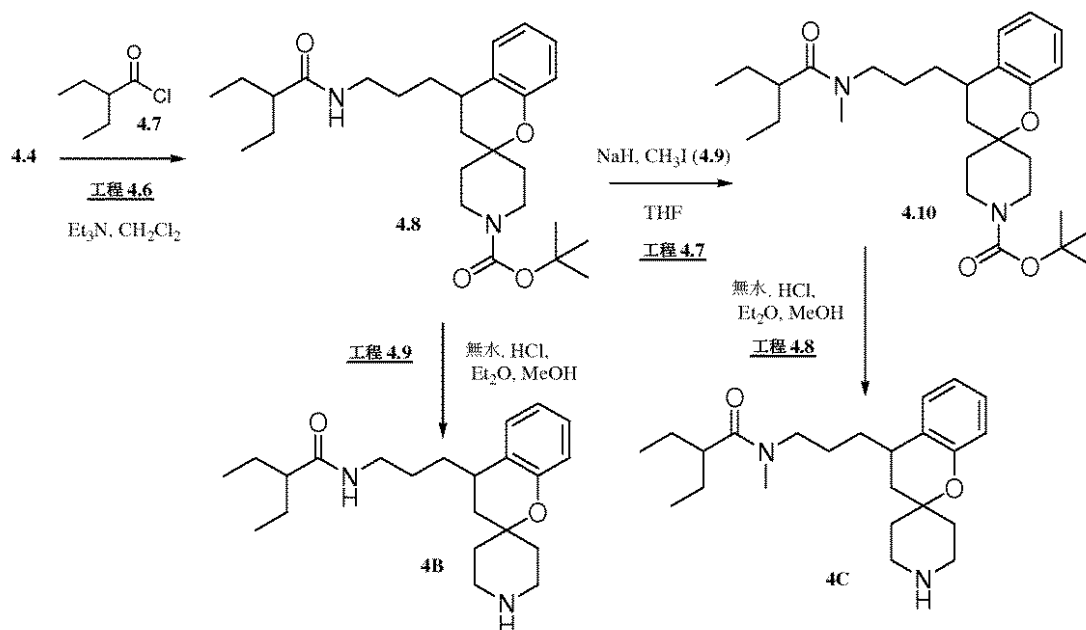
2-エチルブタノイルクロリド(4.7)との4.4のカップリングは、アミド4.8を供し、それを酸性条件下で4Bに変換した。水素化ナトリウム存在下のヨウ化メチル(4.9)での4.8の処理は、第三級アミド誘導体4.10を与え、それを酸性条件下で4Cに変換した。エタンスルホニルクロリド(4.11)との4.4のカップリングは、スルホンアミド4.12を供し、それを酸性条件下で4Dに変換した。水素化ナトリウム存在下のヨウ化メチル(4.9)での4.12の処理は、第三級スルホンアミド誘導体4.13を

40

【 0 2 0 8 】

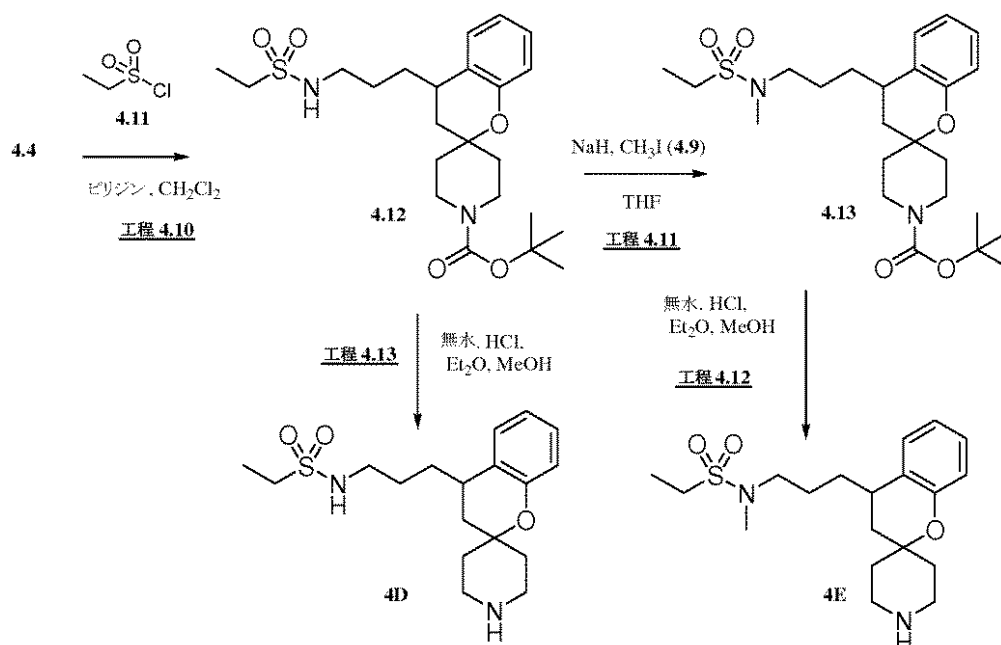
【化 1 4】

反応図式 4b



10

反応図式 4c



20

30

【0209】

化合物 5 A および 5 B の合成を反応図式 5 a および 5 b に概説する。水素化ナトリウム存在下での 2 - (ジエトキシホスホルイル) 酢酸エチル (5.2) での 5.1 のウィッティヒオレフィン化は、オレフィン 5.3、5.4 および 5.5 の混合物を供した。この混合物の水素化はエチルエステル 5.6 を供し、それを塩基性条件下で加水分解してカルボン酸誘導体 5.7 を得た。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 5.7 のカップリングは、第三級アミド 5.8 を与え、それを酸性条件下で 5 A に変換した。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いる、グリシンメチルエステル (5.9) とのカルボン酸誘導体 5.7 のカップリングは、アミド 5.10 を与え、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 5.11 を得た。ジエチルアミン (1.6) との 5.11 のカップリングはジエ

40

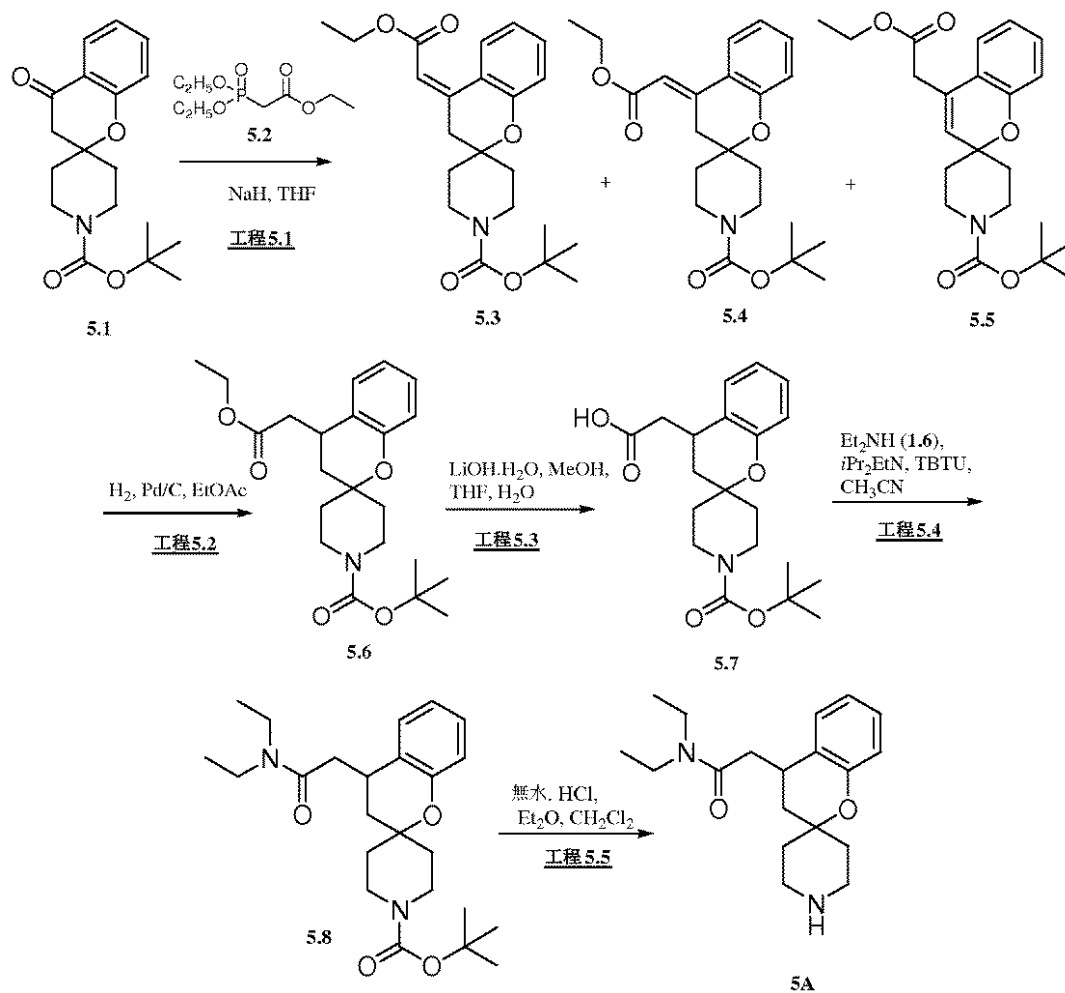
50

チルカルボキサミド誘導体 5.12 を供し、それを酸性条件下で 5 B に変換した。

【 0 2 1 0 】

【 化 1 5 】

反応図式 5a



10

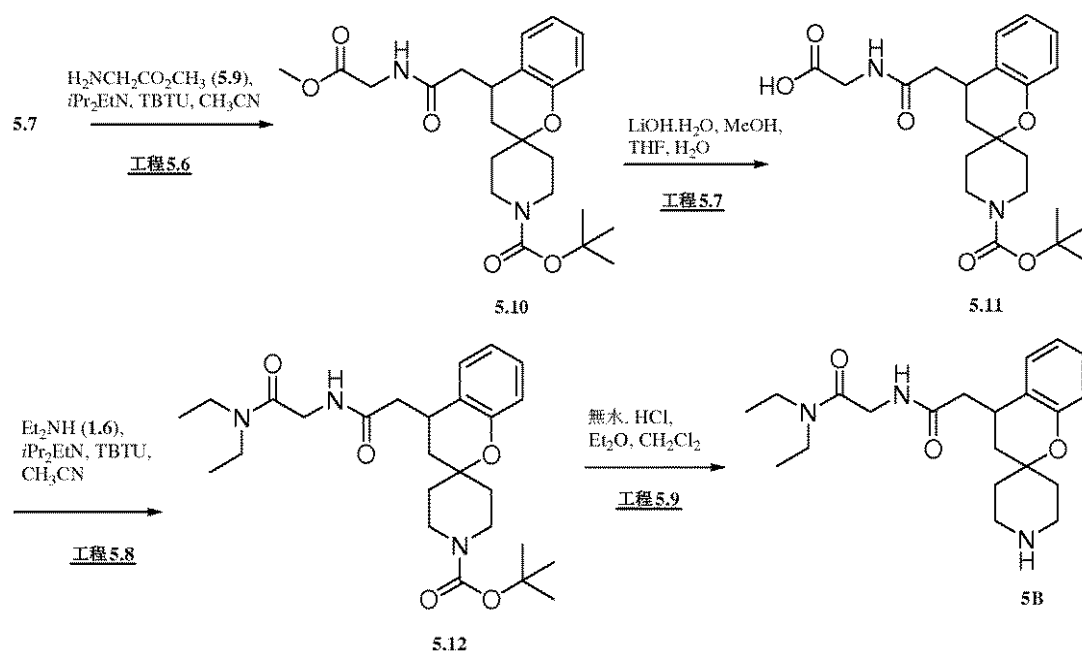
20

30

【 0 2 1 1 】

【化 1 6】

反応図式 5b



10

20

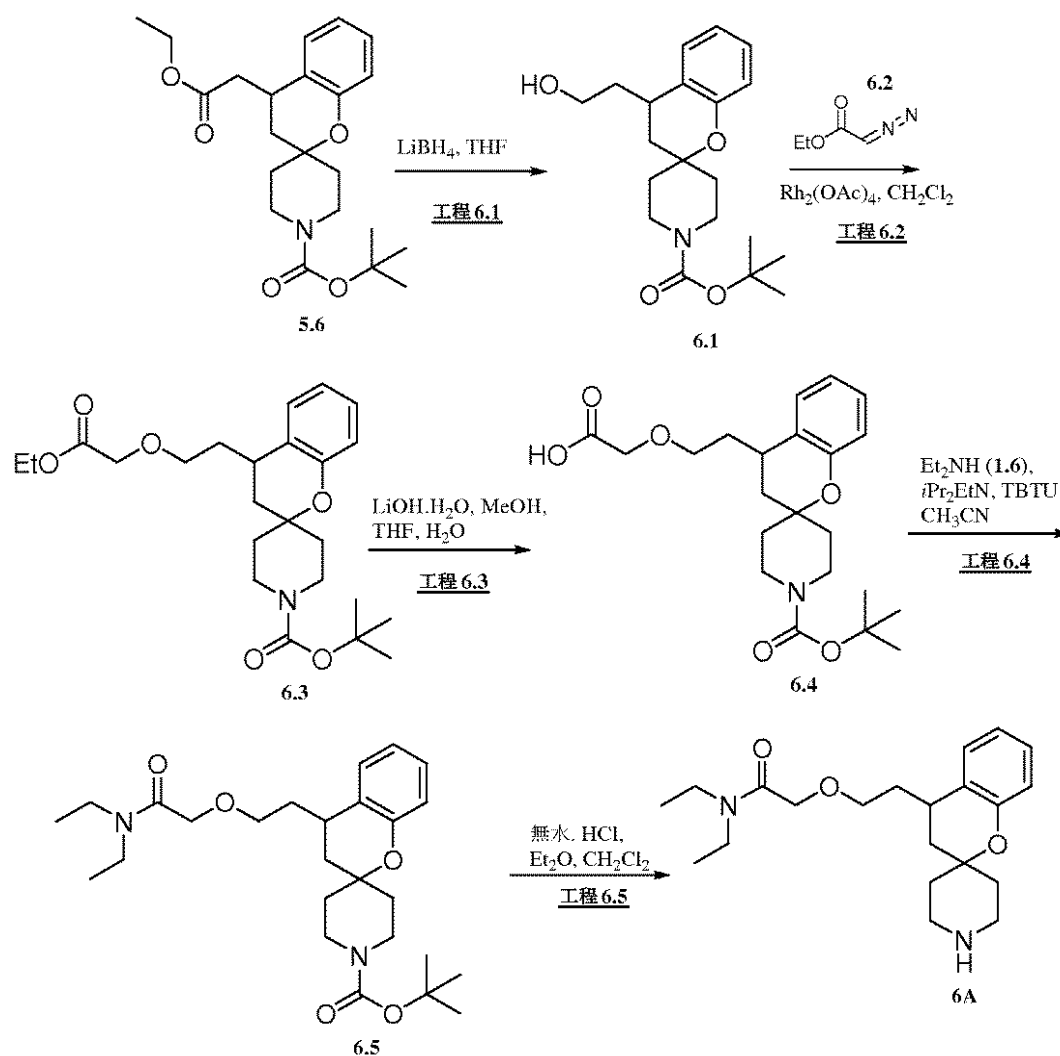
【 0 2 1 2】

化合物 6 A の合成を反応図式 6 に概説する。水素化ホウ素リチウムでのエチルエステル 5.6 の処理は第一アルコール 6.1 を与え、それをロジウム (I I) アセタート二量体の存在下でジアゾ酢酸エチル (6.2) と反応させて、エチルエステル 6.3 を得た。6.3 の塩基性加水分解はカルボン酸 6.4 を供した。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 6.4 のカップリングは、第三級アミド 6.5 を与え、それを酸性条件下で 6 A に変換した。

【 0 2 1 3】

【化 17】

反応図式 6



10

20

30

40

【0214】

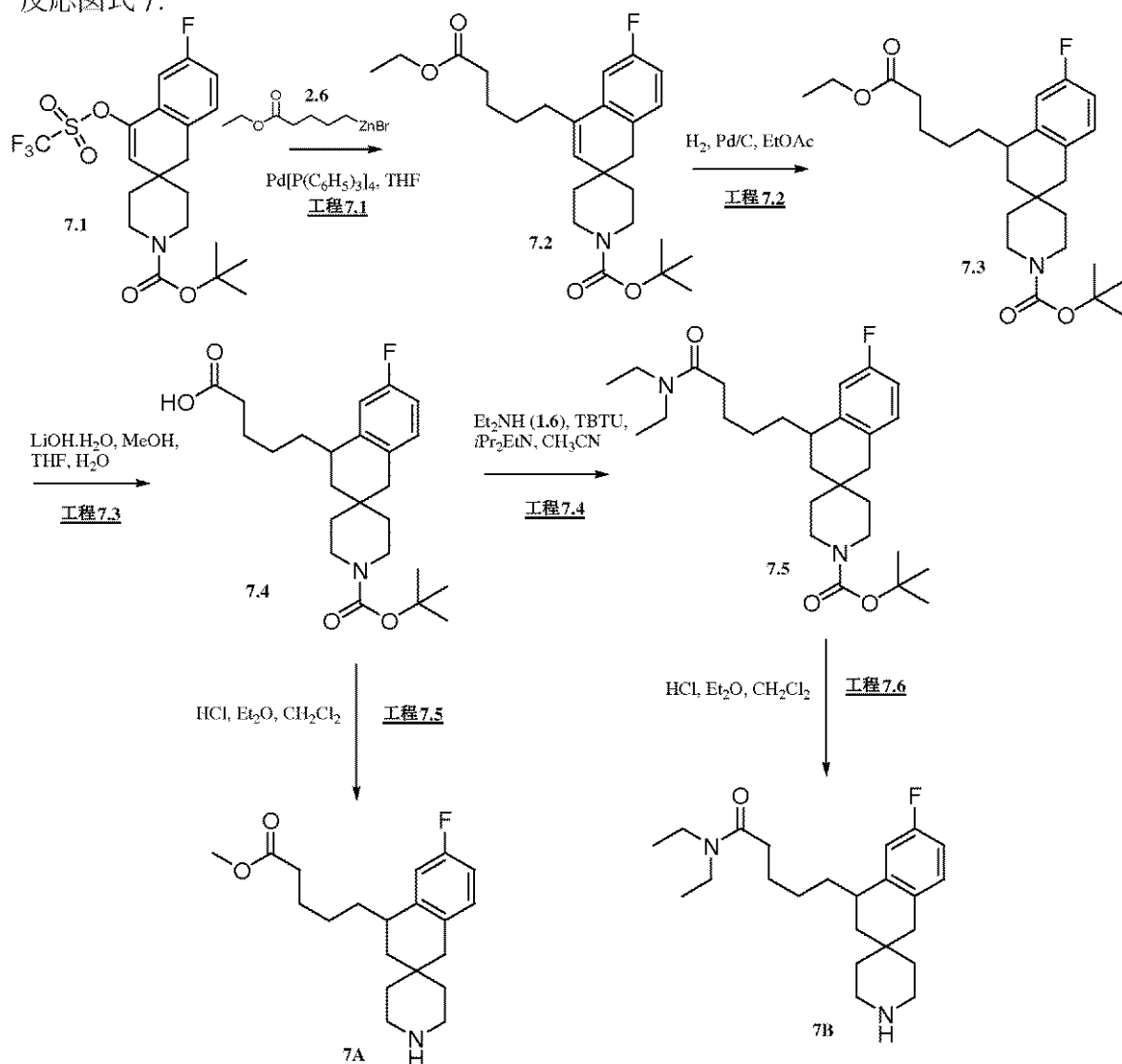
化合物 7A および 7B の合成を反応図式 7 に概説する。臭化亜鉛試薬 2.6 との 7.1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エチルエステル 7.2 を供し、それを水素化により 7.3 に変換した。エステル 7.3 を塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 7.4 を得た。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 7.4 のカップリングは、第三級アミド 7.5 を与えた。塩酸での Boc 誘導体 7.4 および 7.5 の処理は、各々、最終化合物 7A および 7B を供した。

【0215】

【化 18】

反応図式 7

反応図式 7:



10

20

30

【0216】

化合物 8A - 8C の合成を反応図式 8a および 8b に概説する。臭化亜鉛試薬 2.6 との 8.1 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エチルエステル 8.2 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 8.3 を得た。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 8.3 のカップリングは、第三級アミド 8.4 を与えた。酸性条件下での 8.4 の水素化は最終化合物 8A を供した。臭化亜鉛試薬 2.6 との 8.5 のパラジウム触媒されたネグシタイプのカップリングを、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いてテトラヒドロフラン中で行い、エチルエステル 8.6 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 8.7 を得た。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いるジエチルアミン (1.6) とのカルボン酸誘導体 8.7 のカップリングは、第三級アミド 8.8 を与えた。8.8 の水素化は最終化合物 8B を供した。三臭化ホウ素での 8.8 の処理はフェノール酸誘導体 8.9 を与え、それを水素化により 8C に変換した。

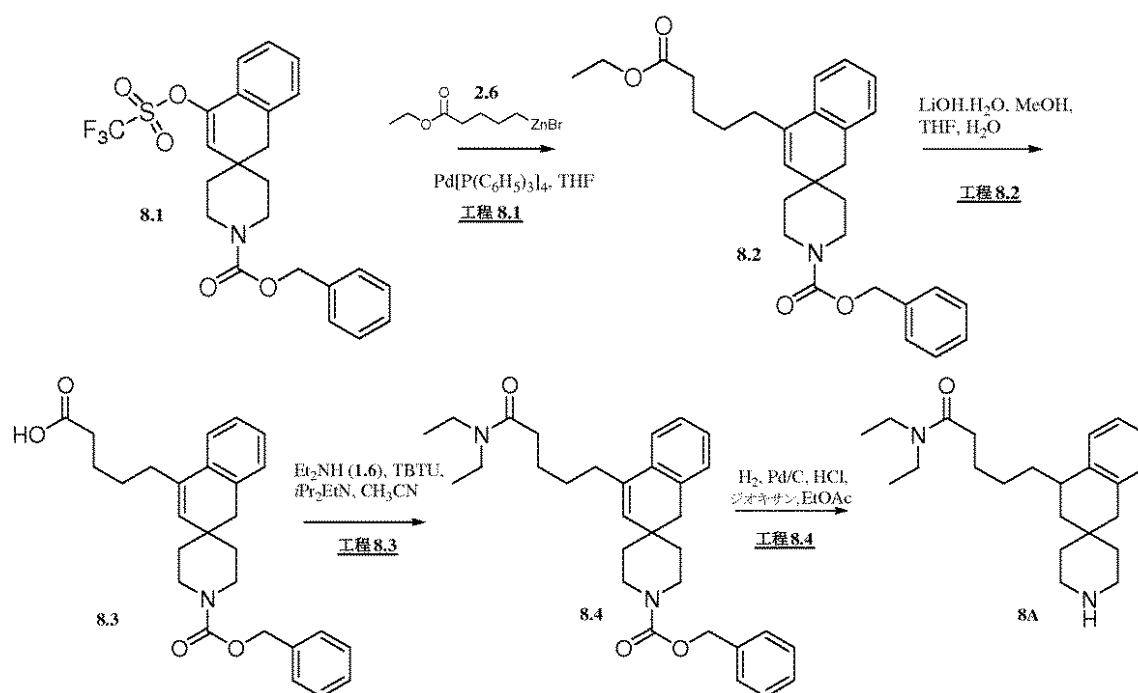
40

【0217】

50

【化 19】

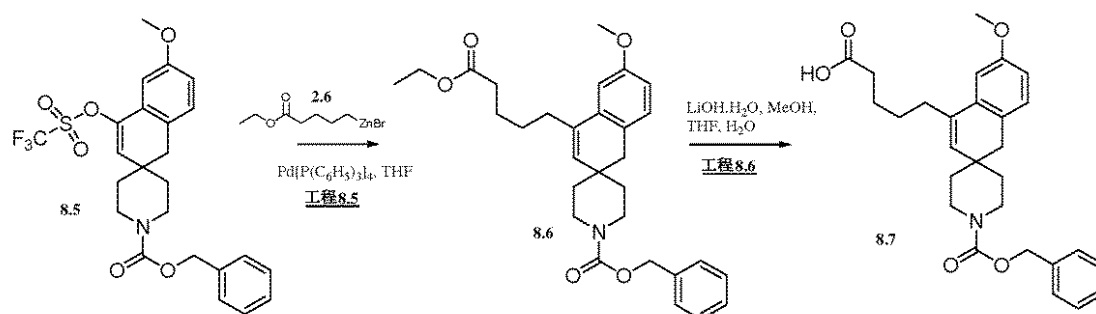
反応図式 8a



10

20

反応図式 8b

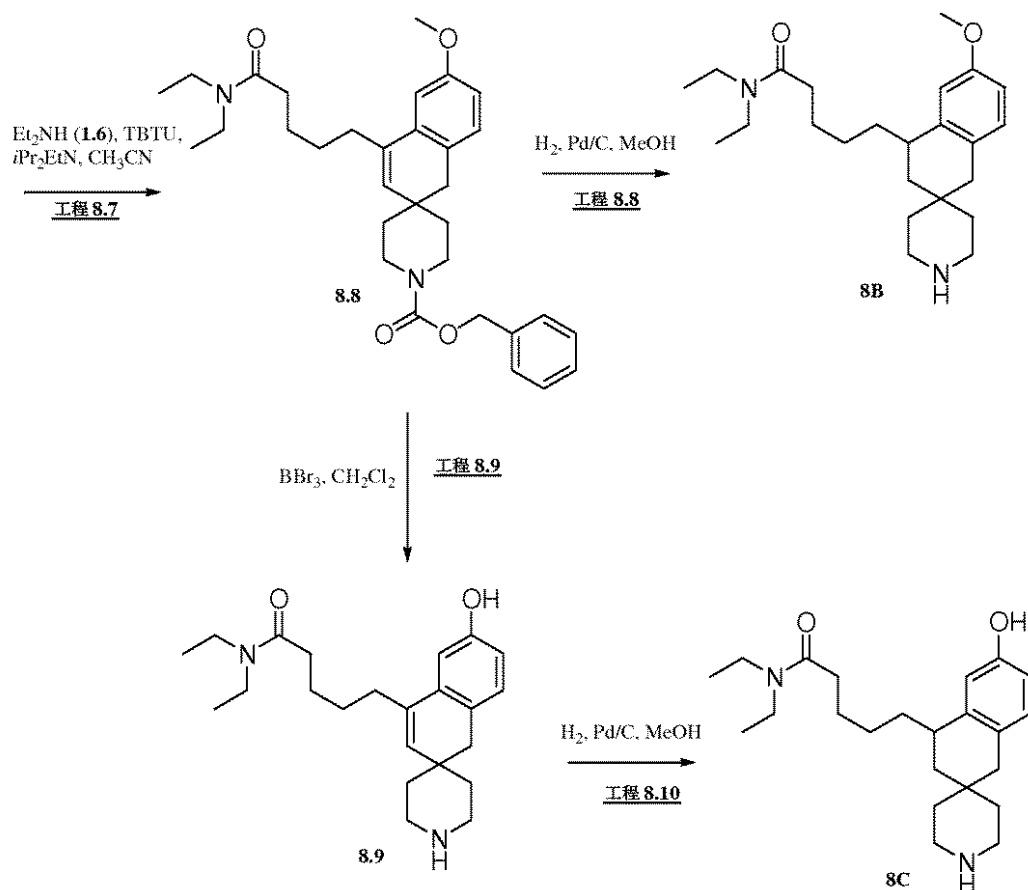


30

【 0 2 1 8 】

【化 2 0】

反応図式 8b (続き):



10

20

【 0 2 1 9】

化合物 9 A - 9 D の合成を反応図式 9 に概説する。ジ - tert - ブチルジカルボナート (7 . 7) での 8 . 9 の処理は Boc 誘導体 9 . 1 を供し、それを水素化により 9 . 2 に変換した。トリフレート誘導体 9 . 3 へのフェノール 9 . 2 の転化は試薬をトリフレート用試薬として N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 7 . 9 を用いて達成した。9 . 3 のパラジウム触媒されたカルボニル化を、パラジウム (II) アセタート、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (dppp) および一酸化炭素を用いて混合物 N , N - ジメチルホルムアミド / メタノール中に行い、メチルエステル 9 . 4 を供し、それを塩基性条件下で加水分解して、カルボン酸誘導体 9 . 5 を得た。カップリング剤として O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いる、種々のアミン (9 . 6 a ; 9 . 6 b または 2 . 3 c) とのカルボン酸 9 . 5 のカップリングは、アミド 9 . 7 を与えた。塩酸でのカルボン酸 9 . 5 の Boc 誘導体および 3 種の 9 . 7 のアミドの処理は、最終化合物 9 A - 9 D を供した。

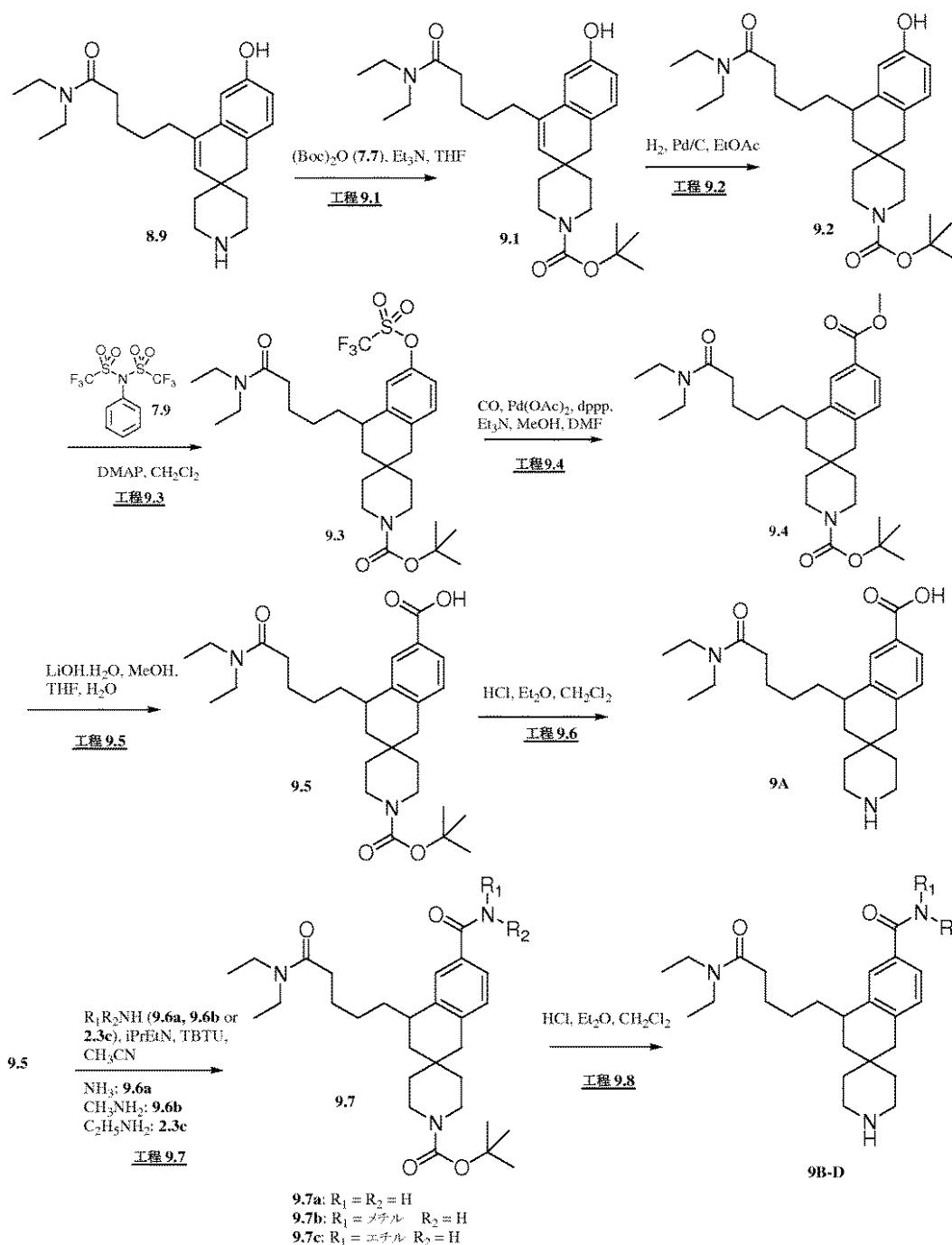
30

40

【 0 2 2 0】

【化 2 1】

反応図式 9



10

20

30

40

50

【 0 2 2 1】

実験手順

実施例 1 A

1.4 a の調製:

乾燥したテトラヒドロフラン (40 mL) 中の 1.1 (2.25 g、5 mmol、1 当量) の溶液に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (290 mg、0.25 mmol、0.05 当量) に続いて、(3-エトキシ-3-オキソプロピル)亜鉛(II)プロミド 1.2 (THF 中の 0.5 M 溶液、16 mL、8 mmol、1.6 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで水性塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチした。生成物をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤: 極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混

合物)により精製した。収率：62.5%

【0222】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.23 - 7.12 (m、2H)、6.95 - 6.83 (m、2H)、5.36 (s、1H)、4.14 (q、2H)、3.82 (m、b、2H)、3.27 (m、b、2H)、2.74 (m、2H)、2.54 (m、2H)、1.93 (m、2H)、1.60 - 1.45 (m、11H) および 1.26 (t、3H)。

質量分光分析 $m/z = 402.0$ ($M + H$)⁺

【0223】

1.5 a の調製：

混合物メタノール (20 mL) / テトラヒドロフラン (20 mL) / 水 (20 mL) 中の 1.4 a (0.92 g、2.3 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化リチウム-水塩 (0.39 g、9.2 mmol、4 当量) を一度に加えた。反応混合物を室温で 10 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水溶液を pH 2 ~ 3 まで 1 N 塩酸で酸性化した。生成物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：98%

【0224】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.17 (s、1H)、7.24 (m、1H)、7.16 (m、1H)、6.92 (m、1H)、6.86 (m、1H)、5.56 (s、1H)、3.65 (m、2H)、3.20 (m、2H)、2.61 (m、2H)、2.43 (m、2H)、1.76 (m、2H)、1.56 (m、2H)、1.40 (s、9H)。

質量分光分析 $m/z = 371.9$ ($M - H$)⁻

【0225】

1.7 a の調製：

テトラフルオロボレートアセトニトリル (30 mL) 中の 1.5 a (0.65 g、1.74 mmol、1 当量) の溶液に、部分的に、室温にてジイソプロピルエチルアミン (0.73 mL、4.18 mmol、2.4 当量)、ジエチルアミン 1.6 (0.54 mL、5.22 mmol、3 当量) をゆっくり添加し、10 分後に 0 にて、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (0.67 g、2.09 mmol、1.2 当量) を添加した。反応混合物を室温にゆっくり暖め、室温で 10 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。有機溶液を 1 M の水性炭酸水素ナトリウム (3 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン / 酢酸エチル混合物) により精製した。収率：91%

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.23 (m、1H)、7.15 (m、1H)、6.94 - 6.84 (m、2H)、5.39 (s、1H)、3.83 (m、2H)、3.38 (q、2H)、3.33 - 3.20 (m、4H)、2.78 (m、2H)、2.49 (m、2H)、1.93 (m、2H)、1.61 - 1.41 (m、11H) および 1.11 (m、6H)。質量分光分析 $m/z = 429.0$ ($M + H$)⁺

【0227】

1 A の調製：

ジクロロメタン (30 mL) 中の 1.7 a (0.52 g、1.2 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン (1.5 mL、6 mmol、5 当量) 中の 4.0 M 塩化水素をゆっくり添加した。その混合物を室温で 10 時間撹拌し、2 種の位置異性体を LC / MS によって検出した。反応混合物を減圧下で濃縮し、100 mg の異性体を分離用液体クロマトグラフィーにより精製して、そのトリフルオロ酢酸塩として 65 mg の純生成物 1 A を供した。

【0228】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.52 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、7.33 - 7.16 (m, 2H)、6.97 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、5.38 (s, 1H)、3.40 (m, 4H)、3.27 (m, 4H)、2.80 (m, 2H)、2.53 (m, 2H)、2.18 (m, 2H)、1.98 (m, 2H) および 1.14 (m, 6H)。質量分光分析 $m/z = 329.0$ ($M+H$)⁺

【0229】

実施例 1 B

1.4 b の調製：

乾燥したテトラヒドロフラン (40 mL) 中の 1.1 (2.25 g、5 mmol、1 当量) の溶液に、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (290 mg、0.25 mmol、0.05 当量) に続いて、(5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) 亜鉛 (II) プロミド 1.3 (THF 中の 0.5 M 溶液、16 mL、8 mmol、1.6 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで水性塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチした。生成物をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン / 酢酸エチル混合物) により精製した。収率：58%

【0230】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.20 (dd, 1H)、7.14 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.86 (dd, 1H)、5.35 (s, 1H)、4.14 (q, 2H)、3.82 (m, 2H)、3.28 (m, 2H)、2.43 (m, 2H)、2.36 (t, 2H)、1.99 - 1.83 (m, 4H)、1.63 - 1.51 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.26 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 416.0$ ($M+H$)⁺

【0231】

1.5 b の調製：

混合物メタノール (20 mL) / テトラヒドロフラン (20 mL) / 水 (20 mL) 中の 1.4 b (1.05 g、2.5 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化リチウム - 水塩 (0.42 g、10 mmol、4 当量) を一度に添加した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水溶液を pH 2 ~ 3 まで 1 N 塩酸で酸性化した。生成物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：96%

【0232】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.07 (s, 1H)、7.26 (m, 1H)、7.14 (m, 1H)、6.91 (m, 1H)、6.86 (m, 1H)、5.54 (s, 1H)、3.68 (m, 2H)、3.20 (m, 2H)、2.38 (m, 2H)、2.28 (t, 2H)、1.78 (m, 2H)、1.68 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)。質量分光分析 $m/z = 386.0$ ($M-H$)⁻

【0233】

1.7 b の調製：

テトラフルオロボレートアセトニトリル (30 mL) 中の 1.5 b (0.73 g、1.8 mmol、1 当量) の溶液に、部分的に、室温にて、ジイソプロピルエチルアミン (0.8 mL、4.52 mmol、2.4 当量)、ジエチルアミン 1.6 (0.59 mL、5.65 mmol、3 当量)、0 にて 10 分後に、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (0.73 g、2.26 mmol、1.2 当量) をゆっくり添加した。反応混合物を室温にゆっくり暖め、室温で 10 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣は酢酸エチル (200 mL) に溶解した。有機溶液を 1 M の水性炭酸水素ナトリウム (3 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（溶離剤：極性を増加させるヘキサン／酢酸エチル混合物）により精製した。収率：90%

【0234】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.23 (m, 1H)、7.13 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.85 (m, 1H)、5.37 (s, 1H)、3.82 (m, 2H)、3.38 (q, 2H)、3.34 - 3.20 (m, 4H)、2.45 (m, 2H)、2.35 (t, 2H)、1.92 (m, 4H)、1.56 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.15 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 443.0$ ($M+H$)⁺

【0235】

10

1Bの調製：

ジクロロメタン (30 mL) 中の 1.7b (0.65 g, 1.47 mmol, 1当量) の溶液に、ジオキサン (1.8 mL, 7.2 mmol, 5当量) 中の 4.0 M 塩化水素をゆっくり添加した。その混合物を室温で10時間攪拌し、2種の位置異性体を LC/MS によって検出した。反応混合物を減圧下で濃縮し、100 mg の異性体を分離用液体クロマトグラフィーにより精製して、トリフルオロ酢酸塩として 78 mg の純生成物 1B を得た。

【0236】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.48 (s, 1H)、9.04 (s, 1H)、7.32 - 7.14 (m, 2H)、6.95 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、5.38 (s, 1H)、3.46 - 3.22 (m, 8H)、2.52 - 2.35 (m, 4H)、2.17 (m, 2H)、2.03 - 1.84 (m, 4H)、1.25 - 1.09 (m, 6H)

20

。質量分光分析 $m/z = 343.0$ ($M+H$)⁺

【0237】

実施例 1C

1Cの調製：

【0238】

1C (塩酸塩) を以下の例外を除いて 1D (塩酸塩) につき記載されたものと同様の手順により得た：

【0239】

30

工程 1.5：1Bを1Aと置換した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.94 (m, 2H)、7.31 (m, 1H)、7.11 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.83 (m, 1H)、3.32 - 3.20 (m, 6H)、3.11 (m, 1H)、2.90 (m, 2H)、2.31 (m, 3H)、2.03 (m, 1H)、1.88 (m, 3H)、1.68 (m, 2H)、1.50 (m, 1H)、1.08 (t, 3H)、1.00 (t, 3H)。

質量分光分析 $m/z = 331.0$ ($M+H$)⁺

【0240】

実施例 1D

1Dの調製：

40

メタノール (20 mL) 中の 1B (0.42 g, 1.1 mmol, 1当量) の調製の工程 1.4 からの位置異性体の溶液に、パラジウム [84 mg、活性炭上 10 重量% (乾量基準)、20% 重量当量] を添加した。反応混合物を室温で水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で10時間攪拌した。活性炭上のパラジウムはセライトパッドを用いて濾去し、ろ液を減圧下で濃縮して、塩酸塩として 1D を得た。収率：100%

【0241】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.91 (m, 2H)、7.28 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、6.83 (m, 1H)、3.32 - 3.18 (m, 6H)、3.11 (m, 1H)、2.89 (m, 2H)、2.31 (m, 2H)、2.05 - 1.82 (m, 5H)、1.72 (m, 1H)、1.51 (m, 4H)、1

50

. 1 0 (t、3 H)、1 . 0 0 (t、3 H)

質量分光分析 $m/z = 345.0 (M+H)^+$

【0242】

実施例 1 E

1 E の調製：

【0243】

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 1 . 4 b (0 . 3 g、0 . 7 2 m o l、1 当量) の溶液に、ジオキサン (0 . 9 m L、3 . 6 m m o l、5 当量) 中の 4 . 0 M 塩化水素をゆっくり添加した。その混合物を室温で 1 0 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた固体をろ過により集め、エーテル (2 × 1 0 m L) で洗浄して、塩酸塩としての 1 E を得た。

収率：95%

【0244】

1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d_6) 8 . 9 1 (m、2 H)、7 . 3 0 (m、1 H)、7 . 1 9 (m、1 H)、6 . 9 4 (m、2 H)、5 . 5 9 (s、1 H)、4 . 0 6 (q、2 H)、3 . 1 6 (m、4 H)、2 . 5 8 - 2 . 3 3 (m、4 H)、1 . 9 9 (m、2 H)、1 . 8 7 (m、2 H)、1 . 7 3 (m、2 H)、1 . 1 7 (t、3 H)

質量分光分析 $m/z = 316.0 (M+H)^+$

【0245】

実施例 2 A

2 . 1 の調製：

化合物 1 . 4 b (9 . 0 g、2 1 . 7 m m o l) を酢酸エチル (5 0 0 m L) に溶解し、溶液を常圧にて 1 0 % の P d / C (2 . 7 g) の存在下で水素化した。室温にて 2 日後に、反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、飽和エステル 2 . 1 を得た。収率：100%

【0246】

1H NMR (4 0 0 M H z、CDCl₃) 7 . 2 1 (d、1 H)、7 . 1 0 (m、1 H)、6 . 8 8 (m、1 H)、6 . 8 1 (d、1 H)、3 . 8 4 (m、2 H)、3 . 3 5 (m、1 H)、3 . 0 1 (m、1 H)、2 . 9 0 (m、1 H)、2 . 3 5 (m、2 H)、2 . 0 - 1 . 4 0 (m、1 0 H)、1 . 4 8 (s、9 H)、1 . 2 5 (t、3 H)。

【0247】

2 . 2 の調製：

水酸化リチウム-水塩 (5 . 0 4 g、1 2 0 m m o l) を、メタノール (1 5 0 m L)、テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) および水 (1 5 0 m L) の混合溶媒中のエステル 2 . 1 (8 . 3 4 g、2 0 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、次いでジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 N H C l で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、カルボン酸 2 . 2 を得た。収率：93.8%

【0248】

1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO d_6) 1 2 . 0 3 (b r s、1 H)、7 . 2 6 (d、1 H)、7 . 0 8 (t、1 H)、6 . 8 7 (m、1 H)、6 . 7 8 (d、1 H)、3 . 7 0 (m、2 H)、3 . 2 7 (m、1 H)、2 . 9 0 (m、2 H)、2 . 2 5 (m、2 H)、1 . 9 8 (m、2 H)、1 . 6 6 - 1 . 4 5 (m、8 H)、1 . 4 0 (s、9 H)。

【0249】

2 . 5 の調製：

塩化メチレン (6 0 m L) 中のカルボン酸 2 . 2 (7 7 8 m g、2 . 0 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルアミン (2 . 3 a) (0 . 5 6 m L、4 m m o l) に続けて、トリエチルアミン (1 . 1 2 m l、8 m m o l) およびムカイヤマのアシル化試薬 [2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨーヅド] (2 . 4) (6 1 4 m g、2 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 2 日間攪拌し、飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶離剤としてのヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) を用いるシリ

10

20

30

40

50

カゲルでのカラムクロマトグラフィーによる溶媒の蒸発および残渣の精製は、アミド 2.5 a を与えた。収率：53%

【0250】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.22 (d, 1H)、7.10 (t, 1H)、6.85 (m, 2H)、3.96 - 3.78 (m, 3H)、3.40 (m, 2H)、2.98 (m, 2H)、2.30 (m, 2H)、2.05 - 1.40 (m, 10H)、1.48 (s, 9H)、1.38 (m, 6H)、1.19 (m, 6H)。

【0251】

2 A の調製：

塩化メチレン (6 mL) 中の化合物 2.5 a (480 mg, 1.02 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (20 mL, 40 mmol) 中の塩化水素の 2.0 M の無水溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、ジエチルエーテル (50 mL) を反応混合物に添加し、それを室温でさらに 2 時間撹拌した。透明な上部溶液をデカントし、生成物をジエチルエーテルで洗浄した。次いで、生成物を塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を濃縮し、得られた生成物を真空中で乾燥して、その塩酸塩として単離した 2 A を得た。収率：90%

10

【0252】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.12 (br d, 2H)、7.26 (d, 1H)、7.08 (m, 1H)、6.84 (m, 2H)、3.96 (m, 1H)、3.83 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.10 (m, 1H)、2.89 (m, 2H)、2.29 (m, 2H)、1.95 - 1.73 (m, 6H)、1.50 (m, 4H)、1.29 (m, 6H)、1.15 (m, 6H)。

20

質量分光分析 $m/z = 373.4$ ($M+H$)⁺

【0253】

実施例 2 B

2 B の調製：

2 B (塩酸塩) を以下の例外を除いて 2 A (塩酸塩) につき記載したものと同様の手順により得た：

工程 2.3：2.3 a を 2.3 b と置換した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.13 (br d, 2H)、7.30 (m, 5H)、7.10 (m, 1H)、6.85 (m, 2H)、4.88 (d, 1H)、4.80 (d, 1H)、4.68 (d, 1H)、4.60 (d, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.10 (m, 1H)、2.90 (m, 2H)、2.40 (m, 2H)、2.00 - 1.50 (m, 10H)。

30

質量分光分析 $m/z = 391.3$ ($M+H$)⁺

【0254】

実施例 2 C

2 C の調製：

2 C (塩酸塩) を以下の例外を除いて 2 A (塩酸塩) につき記載したものと同様の手順により得た：工程 2.3：2.3 a を 2.3 c と置換した。

40

【0255】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.20 (br s, 2H)、7.84 (br s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.10 (t, 1H)、6.90 (t, 1H)、6.81 (d, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.08 (m, 3H)、2.89 (m, 2H)、2.10 - 1.75 (m, 8H)、1.50 (m, 4H)、1.0 (t, 3H)。

質量分光分析 $m/z = 317.3$ ($M+H$)⁺

【0256】

実施例 2 D

2 D の調製：

2 D (塩酸塩) を以下の例外を除いて 2 A (塩酸塩) につき記載したものと同様の手順に

50

より得た：工程 2.3 : 2.3 a を 2.3 d と置換した。

【0257】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 9.10 (br d、2H)、7.81 (t、1H)、7.23 (d、1H)、7.10 (t、1H)、6.90 (t、1H)、6.84 (d、1H)、3.20 (m、2H)、3.04 (m、3H)、2.89 (m、2H)、2.10 - 1.75 (m、8H)、1.50 - 1.28 (m、8H) および 0.88 (t、3H)。

質量分光分析 $m/z = 317.3$ ($M+H$) $^+$

【0258】

実施例 2 E

10

2.7 の調製：

窒素雰囲気下で、室温の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1.1 (1.85 g、4.12 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (13 mL、6.5 mmol) 中の 5-エトキシ-5-オキソペンチル亜鉛プロミド (2.6) の 0.5 M 溶液に続いて、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (232 mg、0.2 mmol) を添加した。反応混合物を、50 で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよび飽和している水性塩化アンモニウムに分配した。有機質層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる溶媒の蒸発および残渣の精製は、所望の生成物 2.7 を与えた。収率：49%。

20

【0259】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 7.15 (m、2H)、6.90 (m、2H)、5.32 (s、1H)、4.12 (q、2H)、3.81 (m、2H)、3.29 (m、2H)、2.41 (t、2H)、2.31 (t、2H)、1.95 (m、2H)、1.70 - 1.58 (m、6H)、1.48 (s、9H)、1.28 (t、3H)。

【0260】

2.8 の調製：

化合物 2.7 (830 mg、1.9 mmol) を酢酸エチル (60 mL) に溶解し、室温で 10% の Pd/C (162 mg) の存在下で一晩水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、飽和エステル 2.8 を得た。収率：98.3%。

30

【0261】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 7.22 (d、1H)、7.10 (t、1H)、6.90 (t、1H)、6.83 (d、1H)、4.10 (q、2H)、3.88 (m、2H)、3.38 (m、1H)、2.97 (m、2H)、2.32 (t、2H)、2.0 - 1.38 (m、12H)、1.48 (s、9H)、1.29 (t、3H)。

【0262】

2.9 の調製：

メタノール (15 mL) / テトラヒドロフラン (15 mL) / 水 (15 mL) の混合物中の 2.8 (820 mg、1.9 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水塩 (504 mg、12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層は 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、カルボン酸 2.9 を得た。収率：100%。

40

【0263】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 12.0 (s、1H)、7.29 (d、1H)、7.08 (t、1H)、6.88 (t、1H)、6.79 (d、1H)、3.70 (m、2H)、3.30 (m、1H)、2.90 (m、1H)、2.12 (t、2H)、1.98 (m、2H)、1.62 - 1.30 (m、10H)、1.40 (s、9H)。

【0264】

2.10 の調製：

50

塩化メチレン (60 mL) 中の 2.9 (806 mg、2.0 mmol) の溶液に、ジエチルアミン (1.6) (0.43 mL、4 mmol) に続いて、トリエチルアミン (1.12 mL、8 mmol) およびムカイヤマのアリル化試薬 [2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨード] (2.4) (614 mg、2.4 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる溶媒の蒸発および残渣の精製は、アミド 2.10 を与えた。収率 : 83.7 %。

【 0265 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.22 (d、1H)、7.10 (t、1H)、6.88 (t、1H)、6.80 (d、1H)、3.85 (m、2H)、3.38 - 3.28 (m、5H)、2.95 (m、2H)、2.30 (t、2H)、2.05 - 1.40 (m、12H)、1.47 (s、9H)、1.19 (t、3H)、1.10 (t、3H)。

10

【 0266 】

2 E の調製 :

塩化メチレン (10 mL) 中の 2.10 (740 mg、1.62 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (30 mL、60 mmol) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテル (80 mL) を反応混合物に添加し、それを室温でさらに 2 時間攪拌した。透明な上部溶液をデカントし、生成物をジエチルエーテルで洗浄した。残渣を塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を濃縮し、生成物を真空中で乾燥して、その塩酸塩として単離した 2 E を得た。収率 : 95.8 %。

20

【 0267 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.09 (br s、2H)、7.30 (d、1H)、7.10 (t、1H)、6.90 (t、1H)、6.81 (d、1H)、3.22 (m、6H)、3.10 (m、1H)、2.89 (m、2H)、2.29 (t、2H)、2.0 - 1.30 (m、12H)、1.10 (t、3H)、1.0 (t、3H)。

質量分光分析 $m/z = 359.4$ ($M+H$)⁺

【 0268 】

実施例 2 F

2.12 の調製 :

窒素雰囲気下、室温の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中のエノールトリフレート 1.1 (5.84 g、12 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (13 mL、6.5 mmol) 中の 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル亜鉛プロミド (2.11) の 0.5 M 溶液に続いて、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (925 mg、0.8 mmol) を添加した。反応混合物を、50 °C で一晩攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル (8 : 1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率 : 31 %。

30

【 0269 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.12 (m、2H)、6.88 (m、2H)、5.30 (s、1H)、4.12 (q、2H)、3.81 (m、2H)、3.28 (m、2H)、2.38 (t、2H)、2.30 (t、2H)、1.92 (m、2H)、1.65 - 1.40 (m、8H)、1.48 (s、9H)、1.26 (t、3H)。

40

【 0270 】

2.13 の調製 :

化合物 2.12 (1.6 g、3.61 mmol) を酢酸エチル (120 mL) に溶解し、10 % Pd / C (480 mg) の存在下で水素バルーンを用いて水素化した。室温での 2 日後に、反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、飽和エステル 2.13 を得た。収率 : 約 100 %。

【 0271 】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.21 (d, 1H)、7.10 (t, 1H)、6.88 (t, 1H)、6.82 (d, 1H)、4.11 (q, 2H)、3.84 (m, 2H)、3.36 (m, 1H)、2.92 (m, 2H)、2.30 (t, 2H)、2.0 - 1.38 (m, 14H)、1.48 (s, 9H)、1.29 (t, 3H)。

【0272】

2.14の調製：

水酸化リチウム-水塩 (924 g、22 mmol) をメタノール (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) および水 (30 mL) の混合物中のエステル 2.13 (1.58 g、3.55 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、カルボン酸 2.14 を得た。収率：約 100%。

【0273】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.00 (br s, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.06 (t, 1H)、6.88 (t, 1H)、6.79 (d, 1H)、3.70 (m, 2H)、3.30 (m, 1H)、2.90 (m, 2H)、2.20 (t, 2H)、1.98 (m, 2H)、1.65 - 1.30 (m, 12H)、1.40 (s, 9H)。

【0274】

2.15aの調製：

塩化メチレン (50 mL) 中の 2.14 (700 mg、1.68 mmol) の溶液に、ジエチルアミン (1.6) (0.36 mL、3.36 mmol) に続けて、トリエチルアミン (0.94 mL、6.72 mmol) およびムカイヤマのアリル化試薬 [2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド] (2.4) (516 mg、2.02 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶離剤としてヘキサン/酢酸エチル (1:1) を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる溶媒の蒸発および残渣の精製はアミド 2.15a を与えた。収率：75.7%。

【0275】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.25 (d, 1H)、7.10 (t, 1H)、6.87 (t, 1H)、6.80 (d, 1H)、3.86 (m, 2H)、3.40 - 3.30 (m, 5H)、2.95 (m, 2H)、2.30 (t, 2H)、2.0 - 1.4 (m, 14H)、1.48 (s, 9H)、1.19 (t, 3H)、1.10 (t, 3H)。

【0276】

2Fの調製：

塩化メチレン (10 mL) 中の化合物 2.15a (550 mg、1.17 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (30 mL、60 mmol) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテル (80 mL) を反応混合物に添加し、それを室温でさらに 2 時間攪拌した。透明の上部溶液をデカントし、生成物をジエチルエーテルで洗浄した。生成物を塩化メチレンに溶解し、得られた溶液を真空中で濃縮した。生成物を真空中で乾燥して、その塩酸塩として単離した 2F を得た。収率：約 100%。

【0277】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.06 (br s, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.90 (t, 1H)、6.81 (d, 1H)、3.22 (m, 6H)、3.10 (m, 1H)、2.89 (m, 2H)、2.25 (t, 2H)、1.96 - 1.70 (m, 6H)、1.50 - 1.30 (m, 8H)、1.10 (t, 3H)、1.0 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 373.5$ ($M+H$)⁺

【0278】

実施例 2G

2Gの調製：

10

20

30

40

50

2 G (塩酸塩) を以下の例外を除いて 2 F (塩酸塩) で記載したものと同様の手順により得た：工程 2.13：1.6 を 2.3 a と置換した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 9.12 (br s、2 H)、7.29 (d、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.90 (t、1 H)、6.81 (d、1 H)、4.30 (m、1 H)、3.98 (m、1 H)、3.20 (m、2 H)、3.10 (m、1 H)、2.86 (m、2 H)、2.22 (t、2 H)、1.98 - 1.72 (m、6 H)、1.48 - 1.32 (m、8 H)、1.29 (d、6 H)、1.12 (d、6 H)。

質量分光分析 $m/z = 401.5$ (M + H) $^+$

【0279】

実施例 3 A

10

3.2 の調製：

乾燥したテトラヒドロフラン (100 mL) 中の 3.1 (4.67 g、10 mmol、1 当量) の溶液に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (580 mg、0.5 mmol、0.05 当量) に続いて、テトラヒドロフラン (32 mL、16 mmol、1.6 当量) 中の (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) 亜鉛 (II) ブロミド 2.6 の 0.5 M 溶液を滴下した。反応混合物を 10 時間 45 で攪拌し、室温にて水性塩化アンモニウム (100 mL) でクエンチした。生成物をエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物) により精製した。収率：46%

20

【0280】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 6.89 - 6.76 (m、3 H)、5.39 (s、1 H)、4.13 (q、2 H)、3.83 (m、2 H)、3.25 (m、2 H)、2.34 (m、4 H)、1.92 (m、2 H)、1.70 (m、2 H)、1.62 - 1.44 (m、13 H)、1.25 (t、3 H)。質量分光分析 $m/z = 448.8$ (M + H) $^+$

【0281】

3.3 の調製物：

メタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) および水 (20 mL) の混合物中の 3.2 (2.08 g、4.6 mmol、1 当量) の溶液に、一度に水酸化リチウム一水塩 (0.78 g、18.6 mmol、4 当量) を添加した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水溶液を pH 2 ~ 3 まで 1 N 塩酸で酸性化した。生成物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：98%

30

【0282】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 6.88 - 6.77 (m、3 H)、5.39 (s、1 H)、3.83 (m、2 H)、3.25 (m、2 H)、2.38 (m、4 H)、1.92 (m、2 H)、1.72 (m、2 H)、1.64 - 1.51 (m、4 H)、1.47 (s、9 H) 質量分光分析 $m/z = 418.84$ (M - H) $^-$

【0283】

40

3.4 の調製：

アセトニトリル (50 mL) 中の 3.3 (1.4 g、3.3 mmol、1 当量) の溶液に、部分的に、室温にてジイソプロピルエチルアミン (1.38 mL、7.92 mmol、2.4 当量)、ジエチルアミン 1.6 (0.68 mL、6.6 mmol、2 当量)、その 0 にて 10 分後に、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (1.27 g、3.96 mmol、1.2 当量) をゆっくり添加した。反応混合物を室温にゆっくり暖め、室温で 10 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。得られた溶液を、1 M 水性炭酸水素ナトリウム (5 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離

50

剤：極性を増加させるヘキサン／酢酸エチル混合物）により精製した。収率：80%

【0284】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.90 - 6.76 (m, 3H)、5.40 (s, 1H)、3.82 (m, 2H)、3.37 (q, 2H)、3.33 - 3.16 (m, 4H)、2.34 (m, 4H)、1.91 (m, 2H)、1.73 (m, 2H)、1.63 - 1.51 (m, 4H)、1.46 (s, 9H)、1.16 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)。

質量分光分析 $m/z = 475.85$ ($M + H$)⁺

【0285】

3.5の調製物：

酢酸エチル (30 mL) 中の3.4 (1.25 g、2.6 mmol、1当量) の溶液に、パラジウム [250 mg、活性炭上の10重量% (乾量基準)、20%重量当量] を添加した。反応混合物を水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で室温にて10時間撹拌した。活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル／ヘキサン混合物) により精製した。収率：100%

【0286】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.92 (dd, 1H)、6.83 - 6.78 (m, 2H)、4.01 - 3.69 (m, 2H)、3.43 - 3.25 (m, 5H)、3.08 - 2.80 (m, 2H)、2.32 (m, 2H)、1.95 (m, 1H)、1.86 (m, 1H)、1.82 - 1.60 (m, 5H)、1.57 - 1.31 (m, 14H)、1.17 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 477.86$ ($M + H$)⁺

【0287】

3Aの調製物：

ジクロロメタン (50 mL) 中の3.5 (1.25 g、2.6 mmol、1当量) の溶液に、ジエチルエーテル (7.8 mL、15.6 mmol、6当量) 中の塩化水素の2.0 Mの無水溶液をゆっくり添加した。その混合物を室温で10時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：メタノール／極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した3Aを得た。収率：85%

【0288】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.93 (s, b, 2H)、7.15 (dd, 1H)、6.94 (m, 1H)、6.84 (dd, 1H)、3.32 - 3.15 (m, 6H)、3.09 (m, 1H)、2.87 (m, 2H)、2.28 (t, 2H)、2.03 - 1.80 (m, 5H)、1.70 (m, 1H)、1.63 - 1.39 (m, 4H)、1.32 (m, 2H)、1.09 (t, 3H)、0.99 (t, 3H)

質量分光分析 $m/z = 377.45$ ($M + H$)⁺

【0289】

実施例3B

3.7の調製：

窒素下の乾燥したテトラヒドロフラン (700 mL) 中の3.6 (74.20 g、153.2 mmol、1当量) の溶液に、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (8.85 g、7.66 mmol、0.05当量)、次いでテトラヒドロフラン (460 mL、230 mmol、1.5当量) 中の5-エトキシ-5-オキソペンチル亜鉛プロミド (2.6) の0.50 M溶液を20分間にわたり添加した。その混合物を45℃で10時間撹拌した。テトラヒドロフラン (150 mL、75 mmol、0.5当量) 中の5-エトキシ-5-オキソペンチル亜鉛プロミド (2.6) の0.50 M溶液のさらなる量を混合物に添加し、それを45℃でさらに10時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を、ジエチルエーテル (800 mL) および飽和塩化アンモニウム (500 mL) の間に分配した。2相を分離し、有機物を水 (3 × 150 mL)、ブラインで洗浄し、硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル／ヘキサン混合物）により精製した。収率：54%

【0290】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.08 (m, 1H)、6.55 (dd, 1H)、6.48 (dd, 1H)、5.30 (s, 1H)、4.10 (q, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.75 (m, 2H)、3.27 (m, 2H)、2.59 (m, 2H)、2.28 (t, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.69 - 1.37 (m, 15H)、1.24 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 460.51$ ($M+H$)⁺

【0291】

10

3.8の調製物：

メタノール (200 mL)、テトラヒドロフラン (200 mL) および水 (200 mL) の混合物中の 3.7 (38.4 g、83.6 mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム水塩 (14.0 g、334 mmol、4当量) を部分的に添加した。その混合物を室温で10時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。水 (500 mL) を混合物に添加し、それをジエチルエーテル (300 mL) で洗浄した。水相を pH 4 まで 1 N 塩酸で酸性化した。次いで、生成物をジクロロメタン (1 × 500 mL、3 × 150 mL) で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：95%

【0292】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.08 (m, 1H)、6.55 (dd, 1H)、6.48 (dd, 1H)、5.31 (s, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.76 (m, 2H)、3.28 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、2.34 (t, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.70 - 1.40 (m, 15H)。

質量分光分析 $m/z = 430.54$ ($M-H$)⁻

【0293】

3.9の調製：

アセトニトリル (200 mL) 中の 3.8 (34.45 g、79.8 mmol、1当量) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (34.76 mL、199.6 mmol、2.5当量) およびジエチルアミン 1.6 (16.52 mL、159.7 mmol、2当量) を添加した。その混合物を 0 に冷却し、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (28.20 g、87.82 mmol、1.1当量) を部分的に添加した。その反応物を室温にて徐々に暖め、室温で10時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル (800 mL) に溶解した。その混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムおよび 1 N 塩酸 (4 × 100 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、次いで、濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：98%

30

【0294】

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.07 (m, 1H)、6.55 (dd, 1H)、6.48 (dd, 1H)、5.32 (s, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.74 (m, 2H)、3.36 (q, 2H)、3.32 - 3.21 (m, 4H)、2.62 (m, 2H)、2.27 (t, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.73 - 1.37 (m, 15H)、1.14 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)

質量分光分析 $m/z = 487.54$ ($M+H$)⁺

【0295】

3.10の調製：

メタノール (300 mL) 中の 3.9 (38 g、78 mmol、1当量) の溶液に、パラジウム [5.78 g、活性炭上の 10 重量% (乾量基準)、15% 重量当量] を添加した。反応混合物を水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で室温にて10時間撹拌した。活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。生成物をさら

50

なる精製なくして次の工程に用いた。収率：100%

【0296】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.05 (m, 1H)、6.49 (dd, 1H)、6.44 (dd, 1H)、3.95 - 3.65 (m, 5H)、3.41 - 3.24 (m, 5H)、2.95 (m, 2H)、2.29 (m, 2H)、2.05 (m, 1H)、1.92 (m, 1H)、1.85 - 1.27 (m, 19H)、1.16 (t, 3H)、1.10 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 489.54$ ($M+H$)⁺

【0297】

3Bの調製物：

塩化メチレン (500 mL) 中の 3.10 (38.0 g、77.8 mmol、1当量) の溶液に、ジエチルエーテル (230 mL、460 mmol、6当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を滴下した。その混合物を室温で10時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空中で乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：メタノール/極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した3Bを得た。

10

【0298】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.91 (s, b, 2H)、7.06 (m, 1H)、6.655 (dd, 1H)、6.48 (dd, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.31 - 3.02 (m, 7H)、2.85 (m, 2H)、2.25 (m, 2H)、2.05 - 1.86 (m, 4H)、1.80 - 1.61 (m, 3H)、1.57 - 1.37 (m, 3H)、1.25 (m, 2H)、1.08 (t, 3H)、0.98 (t, 3H)

20

質量分光分析 $m/z = 389.4$ ($M+H$)⁺

【0299】

実施例 3C

3.12の調製：

窒素下の乾燥したテトラヒドロフラン (70 mL) 中の 3.11 (4.72 g、9.27 mmol、1当量) の溶液に、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.53 g、0.46 mmol、0.05当量)、次いでテトラヒドロフラン (37 mL、18.5 mmol、2当量) 中の 5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル亜鉛ブロミド (2.6) の 0.50 M 溶液をゆっくり添加した。その混合物を 45 で10時間撹拌した。テトラヒドロフラン (18.54 mL、9.27 mmol、1当量) 中の 5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル亜鉛ブロミド (2.6) の 0.50 M 溶液のさらなる量を混合物に添加し、それを 45 でさらに10時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物をジエチルエーテル (300 mL) および飽和塩化アンモニウム (200 mL) 間に分配した。2相を分離し、有機物を水 (3 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル/ヘキサン混合物) により精製した。収率：49%

30

【0300】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.06 (m, 1H)、6.71 (dd, 1H)、6.59 (dd, 1H)、5.33 (s, 1H)、5.17 (s, 2H)、4.10 (q, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.27 (m, 2H)、3.62 (m, 2H)、3.28 (t, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.69 - 1.41 (m, 15H)、1.23 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 490.50$ ($M+H$)⁺

40

【0301】

3.13の調製：

メタノール (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) および水 (30 mL) の混合物中の 3.12 (2.2 g、4.49 mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム-水塩 (0.75 g、18.87 mmol、4当量) を添加した。その混合物を室温で10時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残りの水溶液を pH 4 まで 1 N 塩酸で酸性化した。次いで、生成物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた抽出物を硫酸

50

ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：96%

【0302】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.06 (m, 1H)、6.70 (dd, 1H)、6.59 (dd, 1H)、5.34 (s, 1H)、5.16 (s, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.27 (m, 2H)、2.63 (m, 2H)、2.34 (t, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.70 - 1.40 (m, 15H)。

質量分光分析 $m/z = 460.60$ (M - H)⁻

【0303】

3.14の調製：

アセトニトリル (50 mL) 中の 3.13 (2 g、4.33 mmol、1当量) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.26 mL、13 mmol、3当量) およびジエチルアミン 1.6 (0.9 mL、8.66 mmol、2当量) を添加した。その混合物を 0℃ まで冷却し、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (1.53 g、4.76 mmol、1.1当量) を部分的に添加した。その反応物を室温に徐々に暖め、室温で10時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル (200 mL) に溶解した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム (4 × 100 mL) で洗浄した。次いで、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル/ヘキサン混合物) により精製した。収率：90%

10

20

【0304】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.05 (m, 1H)、6.71 (dd, 1H)、6.59 (dd, 1H)、5.35 (s, 1H)、5.17 (s, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.35 (q, 2H)、3.32 - 3.21 (m, 4H)、2.64 (m, 2H)、2.27 (t, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.72 - 1.42 (m, 15H)、1.14 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)

質量分光分析 $m/z = 517.62$ (M + H)⁺

【0305】

3.15の調製：

メタノール (40 mL) 中の 3.14 (2 g、3.87 mmol、1当量) の溶液に、パラジウム [0.4 g、活性炭上の10重量% (乾量基準)、20%重量当量] を添加した。反応混合物を水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で室温にて10時間撹拌した。活性炭上のパラジウムはセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル/ヘキサン混合物) により精製した。収率：98%

30

【0306】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.02 (m, 1H)、6.65 (dd, 1H)、6.53 (dd, 1H)、5.17 (q, 2H)、3.98 - 3.65 (m, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.40 - 3.25 (m, 5H)、3.99 (m, 2H)、2.29 (m, 2H)、2.06 (m, 1H)、1.92 (m, 1H)、1.86 - 1.54 (m, 7H)、1.46 (s, 9H)、1.44 - 1.31 (m, 3H)、1.16 (t, 3H)、1.10 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 519.65$ (M + H)⁺

40

【0307】

3Cの調製：

メタノール (40 mL) 中の 3.15 (1.98 g、3.82 mmol、1当量) の溶液に、ジオキサン (9.5 mL、38 mmol、10当量) 中の塩化水素の 4.0 M 無水溶液をゆっくり添加した。その混合物を室温で10時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：メタノール/極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離された 3C を得た。収率：94%

50

【0308】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.48 (s、1H)、8.90 - 8.70 (m、2H)、6.87 (m、1H)、6.39 (dd、1H)、6.30 (dd、1H)、3.31 - 3.03 (m、7H)、2.90 - 2.76 (m、2H)、2.25 (m、2H)、2.11 (m、1H)、1.99 (m、1H)、1.93 - 1.35 (m、8H)、1.27 (m、2H)、1.08 (t、3H)、0.98 (t、3H)

質量分光分析 $m/z = 375.8$ (M + H) $^+$

【0309】

実施例 4 A

4.2 の調製：

乾燥したテトラヒドロフラン (300 mL) 中の 1.1 (20 g、44.5 mmol、1 当量) の溶液に、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (2.56 g、2.22 mmol、0.05 当量) に続いて、テトラヒドロフラン (133.5 mL、66.75 mmol、1.5 当量) 中の (2 - シアノエチル) 亜鉛 (II) プロミド 4.1 の 0.5 M 溶液を滴下した。反応混合物を 45 で 10 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (45 mL、22.5 mmol、0.5 当量) 中の (2 - シアノエチル) 亜鉛 (II) プロミド 4.1 の 0.5 M 溶液のさらなる量を反応混合物に添加し、それを 45 でさらに 10 時間攪拌した。反応混合物を飽和している水性塩化アンモニウム (300 mL) でクエンチし、生成物をジエチルエーテル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン / 酢酸エチル混合物) により精製した。収率：78%

10

20

【0310】

^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.13 (m、1H)、7.08 (dd、1H)、6.91 (m、2H)、5.47 (s、1H)、3.84 (m、2H)、3.28 (m、2H)、2.76 (m、2H)、2.59 (t、2H)、1.97 (m、2H)、1.60 (m、2H)、1.47 (s、9H)。質量分光分析 $m/z = 355.36$ (M + H) $^+$

【0311】

4.3 の調製物：

メタノール (200 mL) 中の 4.2 (12.5 g、35 mmol、1 当量) の溶液に、パラジウム [3.75 mg、活性炭上の 10 重量% (乾量基準)、20% 重量当量] を添加した。反応混合物を水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で室温にて 10 時間攪拌した。活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。質量分光分析 $m/z = 357.42$ (M + H) $^+$

30

【0312】

4.4 の調製物：

窒素下の乾燥したテトラヒドロフラン (200 mL) 中の 4.3 (11 g、30.8 mmol、1 当量) の溶液に、テトラヒドロフラン (154 mL、308 mmol、10 当量) 中のボラン硫化メチルの 2.0 M 溶液を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、ゆっくり 90 分間加熱還流した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をメタノール (100 mL) に溶解した。その混合物を 1 時間還流下で加熱し、次いで濃縮して、さらなる精製なくして次の工程に用いた粗生成物を得た。

40

質量分光分析 $m/z = 361.83$ (M + H) $^+$

【0313】

4.6 の調製：

0 の塩化メチレン (30 mL) 中の 4.4 (0.90 g、1.25 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (1.68 mL、12.5 mmol) および N, N - ジエチルカルバモイルクロリド 4.5 (0.64 mL、5 mmol、4 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL)

50

に溶解した。有機溶液を 0.5 N 塩酸 (3 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤: 極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物) により精製した。収率: 30 %

【0314】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.22 (m、1H)、7.10 (m、1H)、6.88 (m、1H)、6.83 (m、1H)、4.37 (m、1H)、4.00 - 3.69 (m、2H)、3.43 - 3.18 (m、7H)、3.11 - 2.87 (m、2H)、2.03 - 1.34 (m、19H)、1.13 (t、6H)。

質量分光分析 $m/z = 460.95$ ($M + H$)⁺

【0315】

4 A の調製:

メタノール (15 mL) 中の 4.6 (200 mg、0.43 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (2.2 mL、4.4 mmol、10 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を滴下した。その反応物を室温で 10 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: メタノール/極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した 4 A を得た。収率: 83.5 %

【0316】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.92 (m、2H)、7.28 (m、1H)、7.10 (m、1H)、6.89 (m、1H)、6.82 (dd、1H)、6.20 (s、b、1H)、3.26 - 2.82 (m、11H)、2.05 - 1.81 (m、5H)、1.71 (m、1H)、1.45 (m、4H)、1.10 (t、6H)。

質量分光分析 $m/z = 360.4$ ($M + H$)⁺

【0317】

実施例 4 B

4.8 の調製:

0 の塩化メチレン (50 mL) 中の 4.4 (1.80 g、2.75 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (1.68 mL、12.5 mmol、4.5 当量) および 2-エチルブチリルクロリド 4.7 (1.06 mL、7.5 mmol、2.7 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。有機溶液を 0.5 N 塩酸 (3 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤: 極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物) により精製した。収率: 87 %

【0318】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.20 (m、1H)、7.10 (m、1H)、6.88 (m、1H)、6.83 (m、1H)、5.46 (m、1H)、4.01 - 3.70 (m、2H)、3.32 (m、3H)、2.96 (m、2H)、2.01 (m、1H)、1.89 - 1.71 (m、4H)、1.69 - 1.35 (m、19H) および 0.89 (m、6H)。

質量分光分析 $m/z = 459.95$ ($M + H$)⁺

【0319】

4 B の調製:

メタノール (20 mL) 中の 4.8 (300 mg、0.65 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (3.3 mL、6.6 mmol、10 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、ろ過により集めて、その塩酸塩として単離した 4 B を得た。収率: 80 %

【0320】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.86 (m、2H)、7.85 (t、1H)、7.27 (m、1H)、7.10 (m、1H)、6.89 (m、1H)、6.82 (m、1H)、3.22 (m、2H)、3.10 (m、3H)、2.88 (m、2H)、2.

10

20

30

40

50

0.3 - 1.81 (m, 6H)、1.71 (m, 1H)、1.51 - 1.27 (m, 8H)、0.78 (m, 6H)。

質量分光分析 $m/z = 359.4 (M+H)^+$

【0321】

実施例 4 C

4.10 の調製：

0 の乾燥したテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 4.8 (0.820 g、1.79 mmol、1 当量) の溶液に、一度に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60%、143 mg、3.58 mmol、2 当量) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル 4.9 (0.15 mL、2.4 mmol、1.3 当量) を滴下した。反応混合物をさらに 30 分間 0 で攪拌した後、70 で 10 時間ゆっくり加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (100 mL) および水 (100 mL) 間に分配した。水相をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物) により精製した。収率：86%

10

【0322】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.20 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.92 - 6.80 (m, 2H)、3.92 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.55 - 3.29 (m, 3H)、3.10 - 2.86 (m, 5H)、2.55 - 2.37 (m, 1H)、2.03 - 1.35 (m, 23H) および 0.87 (m, 6H)。

20

質量分光分析 $m/z = 473.56 (M+H)^+$

【0323】

4 C の調製：

メタノール (15 mL) 中の 4.10 (0.72 g、1.5 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (7.5 mL、15 mmol、10 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：メタノール/極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離された 4 C を得た。収率：77%

【0324】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.98 (m, 2H)、3.10 (m, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.83 (m, 1H)、3.41 - 3.28 (m, 5H)、3.22 (m, 2H)、3.01 および 2.81 (2, 1H)、2.90 (m, 2H)、2.06 - 1.81 (m, 5H)、1.73 (m, 1H)、1.60 - 1.29 (m, 8H)、0.83 - 0.70 (m, 6H)

30

質量分光分析 $m/z = 373.4 (M+H)^+$

【0325】

実施例 4 D

4.12 の調製：

0 の塩化メチレン (100 mL) 中の 4.4 (4.70 g、6.52 mmol、1 当量) の溶液に、ピリジン (2.64 mL、32.6 mmol、5 当量) およびエタンスルホンクロリド 4.11 (1.85 mL、19.6 mmol、3 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) に溶解した。有機溶液を 0.5 N 塩酸 (3 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物) により精製した。収率：37%

40

【0326】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 5.721 (m, 1H)、7.11 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、6.84 (m, 1H)、4.10 (m, 1H)、4.0 - 3.67 (m, 2H)、3.36 (m, 1H)、3.15 (m, 2H)、3.08 - 2.90 (m, 4H)、2.02 (m, 1H)、1.88 - 1.72 (m, 3H)、1.69 - 1.52 (

50

m、6 H)、1.46 (s、9 H)、1.37 (t、3 H)

質量分光分析 $m/z = 453.48$ (M + H)⁺

【0327】

4 D の調製 :

メタノール (15 mL) 中の 4.12 (0.42 g、0.84 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (4.2 mL、8.4 mmol、10 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を滴下した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: メタノール / 極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した 4 D を得た。収率: 74 %

【0328】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.98 (m、2 H)、7.31 (m、1 H)、7.09 (m、2 H)、6.90 (m、1 H)、6.83 (m、1 H)、3.26 - 3.06 (m、3 H)、3.02 - 2.82 (m、6 H)、2.08 - 1.82 (m、5 H)、1.73 (m、1 H)、1.56 - 1.39 (m、4 H)、1.13 (t、3 H)。

質量分光分析 $m/z = 353.3$ (M + H)⁺

【0329】

実施例 4 E

4.13 の調製 :

0 の乾燥したテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 4.12 (0.80 g、1.6 mmol、1 当量) の溶液に、一度に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60%、130 mg、3.2 mmol、2 当量) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル 4.9 (0.13 mL、2.1 mmol、1.3 当量) を滴下した。反応混合物を 0 でさらに 30 分間攪拌した後、70 で 10 時間ゆっくり加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (100 mL) および水 (100 mL) 間に分配した。水相をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤: 極性を増加させるヘキサン / 酢酸エチル混合物) により精製した。収率: 96 %

【0330】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.23 (m、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.89 (m、1 H)、6.83 (dd、1 H)、3.93 (m、1 H)、3.79 (m、1 H)、3.36 (m、1 H)、3.22 (m、2 H)、3.98 (m、4 H)、2.86 (s、3 H)、2.00 (m、1 H)、1.89 - 1.73 (m、3 H)、1.70 - 1.52 (m、5 H)、1.46 (s、9 H)、1.41 (m、1 H)、1.35 (t、3 H)

質量分光分析 $m/z = 467.41$ (M + H)⁺

【0331】

4 E の調製 :

メタノール (30 mL) 中の 4.13 (0.72 g、1.5 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (7.6 mL、15.2 mmol、10 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液をゆっくり添加した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: メタノール / 極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した 4 E を得た。収率: 91 %

【0332】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.76 (m、2 H)、7.29 (m、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.90 (m、1 H)、6.83 (m、1 H)、3.23 (m、2 H)、3.18 - 3.02 (m、5 H)、2.90 (m、2 H)、2.77 (s、3 H)、2.08 - 1.81 (m、5 H)、1.76 - 1.37 (m、5 H)、1.19 (t、3 H)。

質量分光分析 $m/z = 367.7$ (M + H)⁺

【0333】

10

20

30

40

50

実施例 5 A

5.6 の調製 :

0 の THF (300 mL) 中の NaH (2.53 g、95%、0.1 mol) の懸濁液に、ホスホノ酢酸トリエチル (5.2) (20 mL、0.1 mol) を滴下した。次いで、反応混合物を 45 分間室温で撹拌し、次いで、スピロケトン 5.1 (12.68 g、0.03995 mol) を混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を、約 50 で 16 日間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン (1:3) を用いるクロマトグラフィーに付して、3 つの異性体オレフィン 5.3、5.4 および 5.5 に対応する 3 つの非常に接近したスポットの混合物の 14 g を得た。酢酸エチル (450 mL) 中のオレフィン (14 g) の混合物を、10% の Pd/C (4.2 g) の存在下で室温にて 3 日間水素化した。溶媒のろ過後の蒸発は飽和エステル 5.6 を与えた。収率: 90% (2 工程)

10

【0334】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.17 (m、2 H)、6.90 (m、2 H)、4.20 (q、2 H)、3.88 (m、2 H)、3.40 (m、2 H)、3.08 (m、1 H)、3.00 (dd、1 H)、2.40 (dd、1 H)、2.00 (m、1 H)、1.86 - 1.63 (m、4 H)、1.46 (s + m、10 H)、1.29 (t、3 H)。

【0335】

5.7 の調製 :

メタノール (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) および水 (30 mL) の混合物中のエステル 5.6 (2.0 g、5.1 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水塩 (1.35 g、32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮し、水相をジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、所望のカルボン酸を得た。収率: 100%。

20

【0336】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.26 (m、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.86 (m、1 H)、6.90 (m、1 H)、3.75 (m、1 H)、3.63 (m、1 H)、3.22 (m、2 H)、2.93 (m、2 H)、2.32 (dd、1 H)、2.0 (m、1 H)、2.68 - 2.52 (m、4 H)、1.40 (s + m、10 H)。

30

【0337】

5.8 の調製 :

アセトニトリル (15 mL) 中のカルボン酸 5.7 (433 mg、1.2 mmol) の溶液に、N、N - ジイソプロピルエチルアミン (0.86 mL、4.9 mmol) およびジエチルアミン (1.6) (0.36 mL、3.5 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (463 mg、1.44 mmol) を反応混合物に部分的に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。有機溶液を飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は粗生成物を与え、それを溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を用いるクロマトグラフィーに付した。収率: 80%。

40

【0338】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.20 (m、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.88 (m、2 H)、3.81 (m、2 H)、3.56 - 3.30 (m、6 H)、3.08 (m、1 H)、2.92 (dd、1 H)、2.40 (dd、1 H)、2.12 (m、1 H)、1.83 - 1.62 (m、3 H)、1.48 (s + m、11 H)、1.20 (t、3 H)。

【0339】

5 A の調製 :

塩化メチレン (5 mL) 中の 5.8 (380 mg、0.91 mmol) の溶液に、ジエチ

50

ルエーテル (15 mL) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。ジエチルエーテル (80 mL) を反応混合物に添加し、それを室温で 2 日間撹拌した。上部の透明溶液をデカントし、残渣をジエチルエーテルで 3 回洗浄し、塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を真空中で濃縮した。残渣を真空中で乾燥して、その塩酸塩として単離した 5 A を得た。収率 : 93 %。

【 0340 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 9.08 (br s、2 H)、7.28 (m、1 H)、7.10 (m、1 H)、6.85 (m、2 H)、3.32 - 2.95 (m、10 H)、2.40 (m、1 H)、2.02 - 1.72 (m、5 H)、1.50 (m、1 H)、1.10 (m、6 H)。

10

質量分光分析 $m/z = 317.3$ ($M + H$) $^+$

【 0341 】

実施例 5 B

5.10 の調製 :

アセトニトリル (40 mL) 中のカルボン酸 5.7 (866 mg、2.4 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.6 mL、15 mmol) およびグリシンメチルエステル塩酸塩 (5.9) (480 mg、3.8 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (930 mg、2.9 mmol) を反応混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。有機溶液を飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は粗生成物を供し、それを溶離剤として酢酸エチル / ヘキサン (2 : 1) を用いるクロマトグラフィーに付して、生成物 5.10 を得た。収率 : 94 %。

20

【 0342 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 7.20 (m、1 H)、7.12 (m、1 H)、6.90 (m、2 H)、6.00 (br s、1 H)、4.09 (d、2 H)、3.90 (m、1 H)、3.78 (s + m、4 H)、3.48 (m、1 H)、3.33 (m、1 H)、3.03 (m、1 H)、2.96 (dd、1 H)、2.29 (dd、1 H)、2.03 (m、1 H)、2.83 - 2.57 (m、4 H)、1.48 (s + m、10 H)。

【 0343 】

5.11 の調製 :

メタノール (15 mL)、テトラヒドロフラン (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中の 5.10 (970 mg、2.2 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水塩 (588 mg、14 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、所望のカルボン酸を得た。収率 : 100 %。

30

【 0344 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 12.58 (s、1 H)、8.36 (t、1 H)、7.30 (m、1 H)、7.09 (m、1 H)、6.80 (m、2 H)、3.80 - 3.60 (m、4 H)、3.30 (m、2 H)、3.02 (m、1 H)、2.86 (dd、1 H)、2.19 (dd、1 H)、2.05 (m、1 H)、2.65 (m、3 H)、1.40 (s + m、11 H)。

40

【 0345 】

5.12 の調製 :

アセトニトリル (30 mL) 中のカルボン酸 5.11 (920 mg、2.2 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL、9.0 mmol) およびジエチルアミン (1.6) (0.66 mL、6.4 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (850 mg、2.6 mmol) を反応混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。得られた有機溶液を飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

50

溶媒の蒸発は粗生成物を供し、それを溶離剤としてアセトン／ヘキサン（１：２）を用いるクロマトグラフィーに付した。収率：８７％。

【０３４６】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ７．２０（m、１H）、７．１０（m、１H）、６．８９（m、２H）、６．７６（m、１H）、４．１５（d、１H）、４．０８（d、１H）、３．８０（m、２H）、３．４０－３．３０（m、６H）、３．０（m、２H）、２．２８（dd、１H）、２．０（m、１H）、１．７８（m、２H）、１．５８（m、２H）、１．４７（s+m、１０H）、１．２１（t、３H）、１．１２（t、３H）。

【０３４７】

５Ｂの調製：

塩化メチレン（１０mL）中の化合物５．１２（８８０mg、１．８mmol）の溶液に、ジエチルエーテル（３０mL）中の塩化水素の２．０M無水溶液を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。ジエチルエーテル（１２０mL）を反応混合物に添加し、それを室温で２日間撹拌した。上部の透明溶液をデカントし、残渣をジエチルエーテルで３回洗浄し、塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を真空中で濃縮した。次いで、生成物を真空中で乾燥して、その塩酸塩として単離した５Ｂを得た。収率：９６％。

【０３４８】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） ９．１０（br s、２H）、８．１８（t、１H）、７．３１（m、１H）、７．１０（m、１H）、６．８８（m、２H）、３．９８（m、２H）、３．５０－３．１０（m、８H）、２．９０（m、２H）、２．２０（dd、１H）、２．０－１．７０（m、５H）、１．５２（t、１H）、１．１２（t、３H）、１．０２（t、３H）。

質量分光分析 $m/z = 374.3$ （ $M+H$ ） $^+$

【０３４９】

実施例６Ａ

６．１の調製

テトラヒドロフラン（１２０mL）中のエステル５．６（２．５g、６．４mmol）の溶液に、テトラヒドロホウ酸リチウム（４５０mg、２０mmol）を添加した。反応混合物を一晩還流し、水でクエンチし、１N HClでpH 3－４に調整した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、さらなる精製なくして次の工程に用いたアルコール６．１を得た。収率：１００％。

【０３５０】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ７．２４（m、１H）、７．１０（m、１H）、６．８３（m、２H）、３．９０－３．８０（m、４H）、３．３７（m、１H）、３．１８（m、２H）、２．３３（m、１H）、１．９６－１．５８（m、６H）、１．４７（s+m、１１H）。

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） ７．５１（s、１H）、７．２９（t、１H）、７．２２（s、４H）、７．１０（d、１H）、７．０５（d、１H）、６．９７（s、１H）、５．９０（s、１H）、３．６３（m、２H）、３．４１（m、２H）、３．３２（m、２H）、３．２０（m、２H）、１．８０（m、４H）、１．４２（s、９H）、１．１０（m、６H）。

【０３５１】

６．３の調製：

塩化メチレン（１０mL）中のジアゾ酢酸エチル（６．２）（１．２２mL、１１．６mmol）の溶液を、室温で塩化メチレン（２０mL）中のアルコール６．１（１．１５g、３．３１mmol）およびロジウム（II）アセタート二量体（１６mg、０．０３６mmol）の溶液に滴下した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を溶離剤として酢酸エチル／ヘキサン（１：４）を用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製して、エステル６．３を得た。収率：６０％。

【０３５２】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.26 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.86 (m, 2H)、4.21 (q, 2H)、4.11 (d, 1H)、4.04 (d, 1H)、3.88 (m, 2H)、3.65 (m, 2H)、3.38 (m, 1H)、3.10 (m, 2H)、2.43 (m, 1H)、2.01 (dd, 1H)、1.83 - 1.58 (m, 4H)、1.48 (s + m, 11H)。

【0353】

6.4の調製：

メタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) および水 (20 mL) の混合物中のエステル 6.3 (1.12 g、2.58 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水塩 (672 mg、16 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、さらなる精製なくして次の工程に用いたカルボン酸 6.4 を得た。収率：99.3%。

10

【0354】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.60 (s, 1H)、7.30 (m, 1H)、7.08 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.79 (m, 1H)、4.07 (d, 1H)、3.99 (d, 1H)、3.70 (m, 1H)、3.58 (m, 3H)、3.30 (m, 1H)、3.0 (m, 2H)、2.32 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、1.60 (m, 4H)、1.40 (s + m, 11H)。

20

【0355】

6.5の調製：

アセトニトリル (25 mL) 中のカルボン酸 6.4 (609 mg、1.5 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL、6.2 mmol) およびジエチルアミン (1.6) (0.45 mL、4.4 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (580 mg、0.0018 mol) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し；残渣を酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を、飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は粗生成物を供し、それを溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) を用いるクロマトグラフィーに付した。収率：68%。

30

【0356】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.26 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.85 (m, 2H)、4.07 (d, 1H)、4.0 (d, 1H)、3.86 (m, 2H)、3.62 (m, 2H)、3.40 - 3.30 (m, 5H)、3.05 (m, 2H)、2.42 (m, 1H)、1.98 (m, 1H)、1.77 (m, 3H)、1.56 (t, 1H)、1.43 (s + m, 11H)、1.20 (t, 3H)、1.13 (t, 3H)。

【0357】

6Aの調製：

塩化メチレン (6 mL) 中の 6.5 (450 mg、0.98 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (20 mL) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。その反応物を室温で6時間攪拌した。ジエチルエーテル (80 mL) を反応混合物に添加し、それを室温で2日間攪拌した。上部の透明溶液をデカントし、残渣を塩化メチレンに溶解して、ジエチルエーテルで3回洗浄し、得られた溶液を真空中で濃縮し、乾燥して、その塩酸塩として単離した6Aを得た。収率：94%。

40

【0358】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.04 (br s, 2H)、7.30 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.80 (m, 1H)、4.15 (d, 1H)、4.1 (d, 1H)、3.53 (m, 2H)、3.22 - 2.90 (m, 9H)、2.36 (m, 1H)、2.13 (m, 1H)、1.90 - 1.50 (m, 6H)、1.10 (t, 3H)、1.02 (t, 3H)。

質量分光分析 $m/z = 361.4$ ($M + H$)⁺

50

【0359】

実施例7A

7.2の調製:

乾燥したテトラヒドロフラン(90 mL)中の7.1(4 g、8.6 mmol、1当量)の溶液に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)(497 mg、0.43 mmol、0.05当量)に続いて、テトラヒドロフラン(27.5 mL、13.7 mmol、1.6当量)中の(5-エトキシ-5-オキソペンチル)亜鉛(II)ブロミド2.6の0.5 M溶液を滴下した。反応混合物を45℃で10時間攪拌し、次いで室温で水性塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチした。生成物をジエチルエーテル(3×100 mL)で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、ろ過し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(溶離剤:極性を増加させるヘキサン/酢酸エチル混合物)により精製した。収率:58%。

10

【0360】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.06 (m, 1H)、6.92 (m, 1H)、6.83 (m, 1H)、5.79 (s, 1H)、4.13 (q, 2H)、3.64 - 3.28 (m, 4H)、2.64 (s, 2H)、2.41 (t, 2H)、2.33 (t, 2H)、1.74 - 1.35 (m, 17H)、1.25 (t, 3H)。質量分光分析 $m/z = 446.85$ (M+H) $^+$

【0361】

7.3の調製物:

酢酸エチル(50 mL)中の7.2(2.2 g、4.9 mmol、1当量)の溶液に、パラジウム[440 mg、活性炭上の10重量%(乾量基準)、20%重量当量]を添加した。反応混合物を水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で室温にて10時間攪拌した。活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(溶離剤:極性を増加させる酢酸エチル/ヘキサン混合物)により精製した。収率:73%

20

【0362】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.01 - 6.92 (m, 2H)、6.80 (m, 1H)、4.13 (q, 2H)、3.52 (m, 1H)、3.41 (m, 2H)、3.29 (m, 1H)、2.79 (m, 1H)、2.66 (m, 1H)、2.47 (m, 1H)、2.32 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、1.76 - 1.29 (m, 19H)、1.25 (t, 3H)。

30

質量分光分析 $m/z = 448.86$ (M+H) $^+$

【0363】

7.4の調製:

メタノール(20 mL)、テトラヒドロフラン(20 mL)および水(20 mL)の混合物中の7.3(1.6 g、3.6 mmol、1当量)の溶液に、一度に、水酸化リチウム一水塩(0.61 g、14.5 mmol、4当量)を添加した。反応混合物を室温で10時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残りの水溶液を1 N塩酸でpH 2~3まで酸性化した。生成物をジクロロメタン(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率:80%

40

【0364】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.00 - 6.89 (m, 2H)、6.78 (m, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.39 (m, 2H)、3.28 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.64 (m, 1H)、2.46 (m, 1H)、2.31 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、1.73 - 1.12 (m, 19H)。

質量分光分析 $m/z = 418.87$ (M-H) $^-$

【0365】

7Aの調製:

50

ジクロロメタン (15 mL) 中の 7.4 (0.3 g、0.7 mmol、1 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (2.1 mL、4.2 mmol、6 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液をゆっくり添加した。その混合物を室温で 10 時間攪拌し、ジエチルエーテル (2 mL、4 mmol、5.7 当量) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液のさらなる量を反応混合物に添加した。その混合物を室温でさらに 10 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、酸として粗生成物を得た。粗製の酸をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：メタノール / 極性を増加させるジクロロメタン混合物) により精製した。精製および乾燥工程中に、酸をその塩酸塩として単離したメチルエステル 7 A に変換した。収率：81%

【0366】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 8.60 (s、b、2 H)、7.10 (m、2 H)、6.93 (m、1 H)、3.58 (s、3 H)、3.11 (m、2 H)、2.98 (m、2 H)、2.75 (m、2 H)、2.48 (m、1 H)、2.33 (m、2 H)、1.88 (m、2 H)、1.65 - 1.13 (m、10 H)。

10

質量分光分析 $m/z = 334.3$ ($M+H$)⁺

【0367】

実施例 7 B

7.5 の調製：

アセトニトリル (30 mL) 中の 7.4 (1.2 g、2.86 mmol、1 当量) の溶液に、室温にて、ジイソプロピルエチルアミン (1.09 mL、6.3 mmol、2.2 当量)、ジエチルアミン 1.6 (0.6 mL、5.72 mmol、2 当量)、0 にて 10 分後に O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を部分的にゆっくり添加した。反応混合物を室温にゆっくり暖め、室温で 10 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。得られた溶液を、ろ過し、1 M 水性炭酸水素ナトリウム (3 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させるヘキサン / 酢酸エチル混合物) により精製した。収率：88%

20

【0368】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 6.97 (m、2 H)、6.79 (m、1 H)、3.57 - 3.24 (m、8 H)、2.79 (m、1 H)、2.65 (m、1 H)、2.48 (m、1 H)、2.31 (m、2 H)、1.90 (m、2 H)、1.80 - 1.53 (m、3 H)、1.50 - 1.19 (m、16 H)、1.17 (t、3 H)、1.11 (t、3 H)。

30

質量分光分析 $m/z = 475.53$ ($M+H$)⁺

【0369】

7 B の調製：

反応混合物を室温で水素バルーンを用いて、水素雰囲気下で 10 時間攪拌した。活性炭上のパラジウムをセライトパッドで濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：極性を増加させる酢酸エチル / ヘキサン混合物) により精製して、その塩酸塩として単離した 8 A を得た。収率：53%

40

【0370】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 6.92、6.83 - 6.78 (m、2 H)、4.01 - 3.69 (m、2 H)、3.43 - 3.25 (m、5 H)、3.08 - 2.80 (m、2 H)、2.32 (m、2 H)、1.95 (m、1 H)、1.86 (m、1 H)、1.82 - 1.60 (m、5 H)、1.57 - 1.31 (m、14 H)、1.17 (t、3 H)、1.11 (t、3 H) (dd、1 H)。

質量分光分析 $m/z = 357.4$ ($M+H$)⁺

【0371】

実施例 8 B

8.6 の調製：

50

室温のテトラヒドロフラン (300 mL) 中のエノールトリフレート 8.5 (40.0 g、78.2 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (200 mL、100 mmol) 中の 5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル亜鉛ブロミド (2.6) の 0.5 M 溶液に続いて、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (4.1 g、3.5 mmol) を添加した。反応混合物を 50 で一晩撹拌した。テトラヒドロフラン (160 mL、80 mmol) 中の 5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル亜鉛ブロミド (2.6) の 0.5 M 溶液のさらなる量を反応混合物に添加し、それを 50 でさらに 24 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を溶離剤としての酢酸エチル：ヘキサン (1：3) を用いるクロマトグラフィに付した。収率：78.3%。

10

【0372】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.26 (m、7.35 (m、5 H)、7.02 (d、1 H)、6.80 (d、1 H)、6.68 (dd、1 H)、5.72 (s、1 H)、5.13 (s、2 H)、4.10 (q、2 H)、3.80 (s、3 H)、3.58 (m、2 H)、3.43 (m、2 H)、2.60 (s、2 H)、2.43 (t、2 H)、2.30 (t、2 H)、1.70 - 1.40 (m、8 H)、1.23 (t、3 H)。

【0373】

8.7 の調製：

メタノール - テトラヒドロフラン - 水 (300 mL - 300 mL - 300 mL) の混合物中の 8.6 (30.0 g (61.02 mmol) の溶液に、水酸化リチウム - 水塩 (16 g、38 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カルボン酸 8.7 を得、さらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：98.8%。

20

【0374】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.0 (br s、1 H)、7.32 (m、5 H)、7.10 (d、1 H)、6.80 (d、1 H)、6.71 (dd、1 H)、5.82 (s、1 H)、5.08 (s、2 H)、3.73 (s、3 H)、3.48 - 3.38 (m、4 H)、2.60 (s、2 H)、2.40 (t、2 H)、2.25 (t、2 H)、1.53 - 1.32 (m、8 H)。

30

【0375】

アセトニトリル (600 mL) 中のカルボン酸 8.7 (27.96 g、60.32 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (41.0 mL、233 mmol) およびジエチルアミン (17.0 mL、163.5 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (25.2 g、78.5 mmol) を反応混合物に少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。得られた溶液を、飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は粗生成物を供し、それを溶離剤としての酢酸エチル / ヘキサン (2：1) を用いるクロマトグラフィで分離して、アミド 8.8 を得た。収率：96.5%。

【0376】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.33 (m、5 H)、7.03 (d、1 H)、6.82 (d、1 H)、6.70 (dd、1 H)、5.72 (s、1 H)、5.12 (s、2 H)、3.80 (s、3 H)、3.60 (m、2 H)、3.42 - 3.30 (m、6 H)、2.60 (s、2 H)、2.45 (t、2 H)、2.30 (t、2 H)、2.70 (m、2 H)、1.58 - 1.42 (m、6 H)、1.15 (t、3 H)、1.10 (t、3 H)。

40

【0377】

8B の調製：

化合物 8.8 (569 mg、1.1 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、その溶液を 10% の Pd / C (180 mg) の存在下で室温にて 2 日間水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣を、溶離剤としての塩化メチレン / メタノール

50

／水酸化アンモニウム（１０：１：１）を用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製して、８Ｂを得た。収率：１００％。

【０３７８】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ６．９７（d、１H）、６．８０（d、１H）、６．６８（dd、１H）、３．７９（s、３H）、３．３８（q、２H）、３．３０（q、２H）、２．９０－２．７０（m、６H）、２．４２（d、１H）、２．３０（m、２H）、１．９２（m、２H）、１．６８（m、４H）、１．３８（m、７H）、１．１８（t、３H）、１．１０（t、３H）。

質量分光分析 $m/z = 387.4$ （ $M + H$ ）⁺

【０３７９】

10

実施例８Ｃ

８Ｃの調製：

- ５０ の塩化メチレン中の化合物 ８．８ の溶液に、塩化メチレン（１２mL、１２mmol）中の三臭化ホウ素の１．０M溶液を滴下した。反応混合物を - ５０ ～ - １０ の間で１時間、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物を ０ まで冷却し、１N HCl でクエンチし、混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層を 3N 水酸化ナトリウムで約 pH 9 に塩基化し、塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗化合物 ８．９ をメタノール（５０mL）に溶解し、溶液を、１０％の Pd / C（２００mg）の存在下で２日間水素化した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣を、溶離剤として塩化メチレン／メタノール／アンモニア・ヒドロキシド（８：１：１）を用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製して、８Ｃを得た。収率：５３．５％（２工程）。

20

【０３８０】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ６．９０（d、１H）、６．７８（d、１H）、６．６０（dd、１H）、４．７０（br s、１H）、３．３８（q、２H）、３．３０（q、２H）、２．９０（m、２H）、２．７７（m、３H）、２．６３（d、１H）、２．４０（d、１H）、２．３０（t、２H）、１．９０（m、２H）、１．６５（m、３H）、１．４０（m、６H）、１．１８－１．１０（m、８H）。

質量分光分析 $m/z = 373.4$ （ $M + H$ ）⁺

【０３８１】

30

実施例９Ａ

９．１の調製：

８．８ から調製した粗製 ８．９（３０．２g、５８．２mmol）を塩化メチレン（６００mL）に溶解し、この溶液にトリエチルアミン（１３mL、９３mmol）に続いて、ジ-tert-ブチルジカルボナート（１２．８g、５８．８mmol）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を溶離剤として酢酸エチル／塩化メチレン（１：１）を用いるクロマトグラフィーに付して、フェノール ９．１ を得た。収率：６６．４％（２工程）。

【０３８２】

40

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ６．９８（d、１H）、６．８７（d、１H）、６．７３（s、１H）、６．６８（dd、１H）、５．７０（s、１H）、３．４６－３．３０（m、８H）、２．６０（s、２H）、２．４０（t、２H）、２．３２（t、２H）、１．７３（m、２H）、１．５８－１．４０（m、１５H）、１．１８（t、３H）、１．１０（t、３H）。

【０３８３】

９．２の調製：

酢酸エチル（６００mL）中の化合物 ９．１（１５．０g、３１．８７mmol）の溶液を１０％の Pd / C（４．５g）の存在下で室温にて２日間水素化した。その混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で蒸発した。粗生成物を溶離剤としての酢酸エチル：ヘキサン（１：１）を用いるクロマトグラフィーにより精製した。収率：９５％。

50

【0384】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.98 (d, 1H)、6.87 (d, 1H)、6.73 (s, 1H)、6.68 (dd, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.82 (d, 1H)、6.62 (dd, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.35 (m, 7H)、2.72 (m, 1H)、2.60 (d, 1H)、2.40 (d, 1H)、2.31 (t, 2H)、1.85 - 1.56 (m, 6H)、1.46 (s, 9H)、1.40 - 1.30 (m, 6H)、1.20 (t, 3H)、1.12 (t, 3H)。

【0385】

9.3の調製：

塩化メチレン (100 mL) 中のフェノール 9.2 (3.21 g, 6.8 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.37 mL, 17 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) (83 mg, 0.68 mmol) に続いて、N - フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (7.9) (3.3 g, 9.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン (1 : 1) を用いるクロマトグラフィーに付して、トリフレート 9.3 を得た。収率：92.5 %。

10

【0386】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.10 (m, 1H)、7.0 (dd, 1H)、3.50 - 3.27 (m, 8H)、2.82 (m, 1H)、2.70 (d, 1H)、2.50 (d, 1H)、2.30 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.62 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)、1.38 - 1.28 (m, 6H)、1.20 (t, 3H)、1.10 (t, 3H)。

20

【0387】

9.4の調製：

N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) 中のトリフレート 9.3 (3.75 g, 6.2 mmol) の溶液に、メタノール (10 mL)、トリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol)、1, 3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (207 mg, 0.502 mmol) に続けて、酢酸パラジウム (113 mg, 0.503 mmol) を添加した。反応混合物を、約 65 °C に加熱し、一酸化炭素を反応溶液を介して4時間通気した。次いで、反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥し、水、ブラインで洗浄し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン (2 : 1) を用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチルエステル 9.4 を得た。収率：84.6 %。

30

【0388】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.93 (d, 1H)、7.73 (dd, 1H)、7.10 (d, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.50 - 3.30 (m, 8H)、2.85 (m, 1H)、2.72 (d, 1H)、2.58 (d, 1H)、2.31 (m, 2H)、2.00 (m, 2H)、1.68 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)、1.40 - 1.28 (m, 6H)、1.19 (t, 3H)、1.11 (t, 3H)。

40

【0389】

9.5の調製：

メタノール (40 mL)、テトラヒドロフラン (40 mL) および水 (40 mL) の混合物中の化合物 9.4 (2.6 g, 5.05 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水塩 (1.35 g, 32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N HCl で約 pH 4 に酸性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、カルボン酸 9.5 を得、これをさらなる精製なくして次の工程に用いた。収率：93.7 %。

【0390】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.0 (d, 1H)、7.8 (dd, 1H

50

)、7.10 (d、1H)、3.50 - 3.30 (m、8H)、2.82 (m、1H)、2.71 (d、1H)、2.58 (d、1H)、2.35 (m、2H)、2.00 (m、2H)、1.70 (m、4H)、1.44 (s、9H)、1.40 - 1.28 (m、6H)、1.20 (t、3H)、1.10 (t、3H)。

【0391】

9Aの調製：

塩化メチレン (5 mL) 中の化合物 9.5 (420 mg、0.84 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (15 mL) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。その反応物を、室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテルで希釈した。上部の透明溶液をデカントし、残渣をジエチルエーテルで3回洗浄し、塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を真空中で濃縮して、その塩酸塩として単離した9Aを得た。収率：100%。

10

【0392】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 12.80 (s、1H)、8.78 (brs、2H)、7.89 (d、1H)、7.69 (dd、1H)、7.20 (d、1H)、3.28 (m、4H)、3.10 (m、2H)、3.0 (m、2H)、2.81 (m、2H)、2.60 (d、1H)、2.30 (t、2H)、1.91 (m、2H)、1.60 - 1.20 (m、10H)、1.10 (t、3H)、1.10 (t、3H)。

質量分光分析 $m/z = 401.5$ (M + H) $^+$

【0393】

実施例 9B

20

9.7aの調製：

アセトニトリル (35 mL) 中のカルボン酸 9.5 (500 mg、1.0 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.18 mL、6.71 mmol) および 1, 4 - ジオキサン (9.6a) (20 mL、10 mmol) 中のアンモニアの 0.5 M 溶液を添加した。反応混合物を氷浴で冷却し、TBTU (389 mg、0.00121 mol) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。その溶液を飽和している水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は粗生成物を供し、それを溶離剤としてアセトン / ヘキサン (1 : 1) を用いるクロマトグラフィーに付して、アミド 9.7a を得た。収率：90%

30

【0394】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) 7.80 (d、1H)、7.60 (dd、1H)、7.10 (d、1H)、7.0 (brs、1H)、5.56 (brs、1H)、3.46 - 3.30 (m、8H)、2.88 (m、1H)、2.72 (d、1H)、2.57 (d、1H)、2.37 (t、2H)、1.89 (m、3H)、1.70 (m、2H)、1.46 (s、9H)、1.40 - 1.28 (m、7H)、1.18 (t、3H)、1.09 (t、3H)。

【0395】

9Bの調製：

塩化メチレン (5 mL) 中のアミド 9.7a (450 mg、0.9 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (15 mL) 中の塩化水素の 2.0 M 無水溶液を添加した。その反応物を室温で6時間攪拌した。ジエチルエーテル (80 mL) を反応混合物に添加し、それを室温で2日間攪拌した。上部の透明溶液をデカントし、残渣をジエチルエーテルで3回洗浄し、塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を真空中で濃縮して、その塩酸塩として単離した9Bを得た。収率：93%。

40

【0396】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 8.80 (brs、2H)、7.92 (s、1H)、7.80 (d、1H)、7.60 (dd、1H)、7.29 (s、1H)、7.12 (d、1H)、3.30 (m、4H)、3.15 (m、2H)、3.0 (m、2H)、2.80 (m、2H)、2.58 (d、1H)、2.30 (t、2H)、1.98 (m、2H)

50

)、1.60 - 1.20 (m、10H)、1.10 (t、3H)、1.0 (t、3H)。

質量分光分析 $m/z = 400.5 (M+H)^+$

【0397】

実施例 9C

9Cの調製：

9C (塩酸塩) を以下の例外を除いて9B (塩酸塩) につき記載したものと同様の手順により得た：工程9.7：9.6aは9.6bと置換した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 8.88 (brs、2H)、8.40 (brs、1H)、7.79 (d、1H)、7.58 (dd、1H)、7.12 (d、1H)、3.28 (m、4H)、3.11 (m、2H)、3.0 (m、2H)、2.80 (m、5H)、2.60 (d、1H)、2.30 (t、2H)、1.98 (m、2H)、1.60 - 1.20 (m、10H)、1.10 (t、3H)、1.0 (t、3H)。

10

質量分光分析 $m/z = 414.5 (M+H)^+$

【0398】

実施例 9D

9Dの調製：

9D (塩酸塩) を以下の例外を除いて9B (塩酸塩) につき記載したものと同様の手順により得た：工程9.7：9.6aは2.3cと置換した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO d_6) 8.80 (brs、2H)、8.40 (t、1H)、7.80 (d、1H)、7.60 (dd、1H)、7.12 (d、1H)、3.28 (m、6H)、3.10 (m、2H)、3.0 (m、2H)、2.80 (m、2H)、2.56 (d、1H)、2.30 (t、2H)、1.98 (m、2H)、1.60 - 1.20 (m、10H)、1.10 (m、6H)、1.0 (t、3H)。

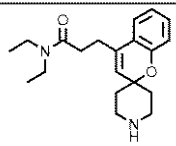
20

質量分光分析 $m/z = 428.5 (M+H)^+$

【0399】

【表 1】

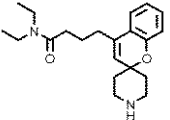
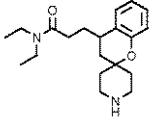
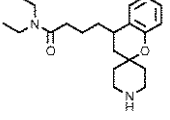
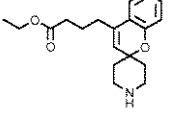
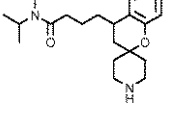
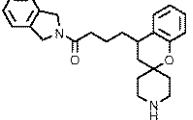
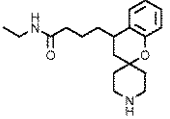
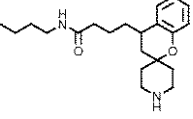
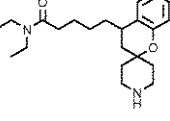
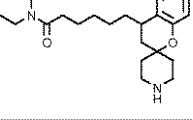
表A

実施例	構造	[M+H] ⁺
1A		329.0

30

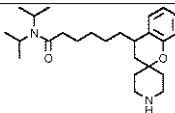
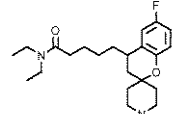
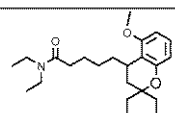
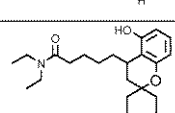
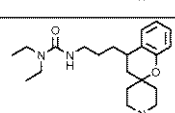
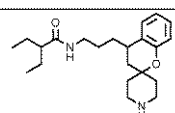
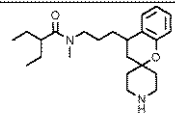
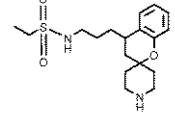
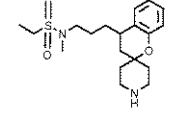
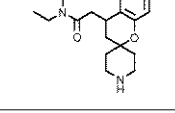
【0400】

【表 2】

実施例	構造	[M+H] ⁺
1B		343.0
1C		331.0
1D		345.0
1E		316.0
2A		373.4
2B		391.3
2C		317.3
2D		345
2E		359.4
2F		373.5

【 0 4 0 1 】

【表 3】

実施例	構造	[M+H] ⁺
2G		401.5
3A		377.4
3B		389.4
3C		375.8
4A		360.4
4B		359.4
4C		373.4
4D		353.3
4E		367.7
5A		317.3

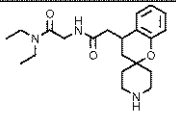
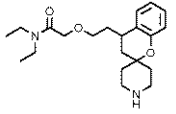
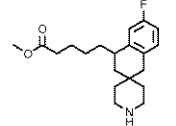
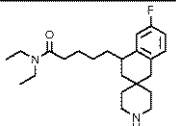
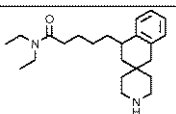
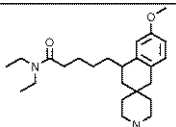
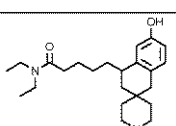
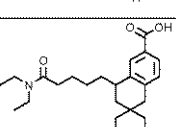
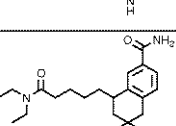
【 0 4 0 2 】

10

20

30

【表 4】

実施例	構造	[M+H] ⁺
5B		374.3
6A		361.4
7A		334.3
7B		375.4
8A		357.4
8B		387.4
8C		373.4
9A		401.5
9B		400.5

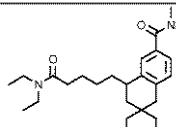
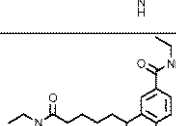
10

20

30

【 0 4 0 3 】

【表 5】

実施例	構造	[M+H] ⁺
9C		414.5
9D		428.5

40

【 0 4 0 4 】

50

E. 生物学的方法

1 A - 9 Dにおいて見出された最終化合物の効力を、別々の細胞系において発現したクローン化したヒトμ、およびオピオイド受容体に対する非選択的なオピオイドアンタゴニスト [³H]ジブレノルフィンの結合を阻害するある範囲の濃度の各化合物の能力をテストすることにより決定した。IC₅₀値をGraphPad Prism version 3.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego)を用いるデータの非線形分析により得た。K_i値はIC₅₀値のCheng-Prusoff補正により得た。

【0405】

受容体結合

受容体結合方法 (DeHavenおよびDeHaven-Hudkins、1998) はRaynorら (1994) の方法の修飾であった。従来どおり、緩衝液A中の希釈および均質化後に、250 μL中の膜蛋白質 (10 ~ 80 μg) を96 - ウェルの深いウェルのポリスチレンタイタプレート (Beckman) 中の250 μLの緩衝液A中に試験化合物および [³H]ジブレノルフィン (0.5 ~ 1.0 nM (40,000 ~ 50,000 dpm)) を含有する混合物に添加した。1時間の室温でのインキュベーション後に、試料を水中の0.5% (w/v) ポリエチレンイミンおよび0.1% (w/v) ウシ血清アルブミンの溶液で予め浸したGF/Bフィルターを介してろ過した。フィルターをpH 7.8の1 mLの50 mM冷トリスHClで4回濯いで、フィルター上に残る放射能をシンチレーション分光法により決定した。非特異的結合を滴定曲線の最小値により決定し、10 μMナロキソンを含有する別々のアッセイウェルにより確認した。K_i値は、GraphPad Prism^R version 3.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA)を用いる12ポイントの滴定曲線の非線形フィットに由来したIC₅₀値のCheng-Prusoff補正により決定した。

【0406】

阻害剤についての平衡解離定数 (K_i) を決定するために、種々の濃度の試験化合物の存在下で結合した放射リガンド (cpm) を測定した。結合する放射リガンドの半分最大阻害 (EC₅₀) を与える濃度は、以下の式、

【0407】

【数1】

(頂部-底部)

$$Y = \text{底部} + \frac{\text{頂部} - \text{底部}}{1 + 10^{X - \text{Log EC}_{50}}}$$

【0408】

[式中、Yは、各濃度の試験化合物での結合した放射リガンドの量であり、底部は、試験化合物の無限濃度の存在下で結合した放射リガンドの計算量であり、頂部は、試験化合物の不存在下での結合した放射リガンドの計算量であり、Xは試験化合物の濃度の対数であり、また、Log EC₅₀は、結合した放射リガンドの量が頂部および底部の中間にある試験化合物の濃度の対数である]に適合する最良の非線形回帰から決定した。非線形回帰適合は、プログラムPrism^R (GraphPad Software, San Diego, CA)を用いて行った。次いで、そのK_i値は以下の式、

【0409】

【数 2】

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[リガンド]}{K_d}}$$

【0410】

[式中、[リガンド]は、放射リガンドの濃度であり、 K_d は、放射リガンドについての平衡解離定数である]によって EC_{50} 値から決定した。 10

【0411】

受容体を媒介した $[^3H]GTP$ S結合

各受容体での化合物の作用強度および効力は、受容体結合を測定するのに用いた同一の膜調製物における受容体を媒介した $[^3H]GTP$ S結合を用いるSelleey,ら, 1997 ならびに TraynorおよびNahorski, 1995の方法の修飾により評価する。アッセイは、96ウェルFlashPlates^R (Perkin Elmer Life Sciences, Inc, Boston, MA)中で実施する。適当な受容体(蛋白質の50~100 μ g)を発現しているCHO細胞から調製した膜を、pH7.8の50mMトリス-HCl緩衝液中の、アンタゴニスト有無にてのアゴニスト、100pM $[^3H]GTP$ S(約100,000dpm)、3.0 μ M GDP、75mM NaCl、15mM MgCl₂、1.0mMエチルレングリコール-ビス(-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸、1.1mMジチオスレイトール、10 μ g/mLロイペプチン、10 μ g/mLペプスタチンA、200 μ g/mLバシトラシンおよび0.5 μ g/mLアプロチニンを含むアッセイ混合物に添加する。1時間の室温でのインキュベーション後、プレートを密閉し、スインギングバケットローター中で800 \times gで5分間遠心し、結合した放射能をTopCountマイクロプレート・シンチレーションカウンター(Packard Instrument Co., Meriden, CT)で測定した。 20 30

【0412】

アゴニストについての EC_{50} 値は、GraphPad Prism^R version 3.00 for Windows(GraphPad Software, San Diego, CA)を用いて、1.0の勾配因子を持つS字形の用量応答についての4パラメーター方程式に対する8または12ポイントの滴定曲線の非線形回帰適合から決定する。 30

【0413】

アゴニスト刺激した $[^3H]GTP$ S結合の半分最大阻害を与える濃度の IC_{50} 値を決定するために、アゴニストの一定濃度およびアンタゴニストの種々の濃度の存在下で結合した $[^3H]GTP$ S量を測定した。一定濃度のアゴニストは、 $[^3H]GTP$ S結合の相対的な最大刺激の80%を与える濃度の EC_{80} であった。アゴニストのロペラミド(100nM)、U50,488(50nM)およびBW373U86(2.0nM)を用いて、各々、 μ 、およびオピオイド受容体を介する $[^3H]GTP$ S結合を刺激した。 IC_{50} 値は、GraphPad Prism^R version 3.00 for Windows(GraphPad Software, San Diego, CA)を用いて、1.0の勾配因子を持つS字形の用量応答についての4パラメーター方程式に対するデータの最良の非線形回帰適合から決定した。 40

【0414】

F. 生物学的結果

化合物の潜在能力を、別々の細胞系で発現したクローン化したヒト μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体に対する、非選択的なオピオイドアンタゴニスト $[^3H]$ ジブレノルフィンの結 50

合を阻害する各化合物のある濃度範囲の能力をテストすることにより決定した。テストしたすべての化合物（実施例 1 A - 9 D）は、ヒトクロン化 オピオイド受容体に高親和性で結合する。これらの化合物は高選択率 / および / μ を示す。リガンドの効力は、クロン化ヒト オピオイド受容体を含む膜に対する $[^3H]GTP-S$ 結合を刺激するそれらの能力により評価した。テストした化合物のすべてが、ナノモラー範囲の EC_{50} 値を持つ オピオイド受容体にてアゴニストであった。実施例 9 D（ADC02066447）（表 1）は、 μ 、および オピオイド受容体に結合し、各々、親和性（ K_i 値として表現された）は、632 nM、0.47 nM および 696 nM であった。さらに、実施例 9 D は強力な *in vitro* の アゴニスト活性（ $EC_{50} = 8.1$ nM）を示した。

10

【0415】

炭素の範囲または用量範囲のごとき範囲を本明細書に用いた場合、本明細書中の範囲のすべての組合せおよびサブコンビネーション、ならびに特定の具体例が含まれることを意図する。

【0416】

本文書に引用または記載された各特許、特許出願および刊行物の開示はここに出典明示してそれによりそのすべてを本明細書の一部とみなす。

【0417】

当業者ならば、多数の変更および修飾を本発明の好ましい実施例に行なうことができ、かかる変更および修飾を本発明の精神から逸脱せずに行なうことができることを認識するであろう。従って、添付した特許請求の範囲は本発明の真の精神および範囲内にあるすべてのかかる等価な変更をカバーすると意図される。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/66071
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/438(2006.01);C07D 221/20(2006.01) USPC: 546/15,18,184,196,202;514/278,315,317 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) U.S. : 546/15,18,184,196,202;514/278,315,317 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 practicable, search terms used) EAST, STN CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,645,973 B1 (GIBSON et al) 11 November 2003 (11.11.2003).	1-72
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 22 April 2008 (22.04.2008)		Date of mailing of the international search report 02 MAY 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Golam M. M. Shameem, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	A
	A 6 1 K 49/02	C

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . W I N D O W S

(72)発明者 ローランド・イー・ドール
アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州キング・オブ・プルシア、エリオット・ドライブ 5 3
6 番

(72)発明者 ベルトラン・ルブールドネク
アメリカ合衆国 1 9 3 2 0 ペンシルベニア州イースト・ファロウフィールド、アイビー・レイン 3
1 7 番

(72)発明者 チュ・グオ - フア

アメリカ合衆国 1 9 3 4 1 ペンシルベニア州エクストン、ケンブリッジ・チェイス 2 2 8 番

F ターム(参考) 4C034 CK02

4C050	AA04	AA07	BB07	CC18	EE01	FF02	GG01	GG02	GG03	HH01
4C084	AA19	NA14	ZA021	ZA051	ZA061	ZA081	ZA121	ZA241	ZA331	ZA361
	ZA421	ZA591	ZA621	ZA661	ZA811	ZA891	ZA941	ZA961	ZB071	ZB111
	ZC391	ZC421								
4C085	HH03	KA29	KB56	LL13						
4C086	AA01	AA02	AA03	BC27	CB22	MA02	MA05	NA14	ZA02	ZA05
	ZA06	ZA08	ZA12	ZA24	ZA33	ZA36	ZA42	ZA59	ZA62	ZA66
	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZB07	ZB11	ZC39	ZC42		