

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500373

(P2005-500373A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 489/02
A61K 31/485
A61P 25/04
// C07M 7:00

F I

C O 7 D 489/02
 A 6 1 K 31/485
 A 6 1 P 25/04
 C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 121 頁)

(21) 出願番号 特願2003-519071 (P2003-519071)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月9日 (2002.8.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月9日 (2004.2.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2002/001088
 (87) 国際公開番号 W02003/014122
 (87) 国際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)
 (31) 優先権主張番号 PR 6938
 (32) 優先日 平成13年8月10日 (2001.8.10)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)
 (31) 優先権主張番号 PR 9640
 (32) 優先日 平成13年12月19日 (2001.12.19)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 500350405
 ポリチップ ファーマスーティカルズ プ
 ロプライエタリイ リミテッド
 オーストラリア国、ビクトリア、トーラッ
 ク、ウオリス アベニュー 6-8、テク
 ノロジー ハウス
 (71) 出願人 594202523
 モナシュ ユニバーシティ
 オーストラリア国、ビクトリア 3168
 , クレイトン, クレイトン ロード 24
 6
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇

最終頁に続く

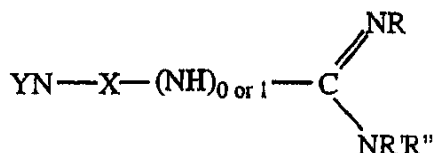
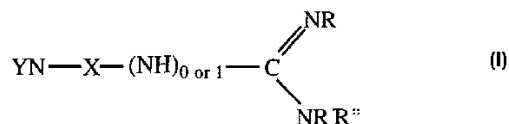
(54) 【発明の名称】 モルヒネ様オピオイド化合物の誘導体

(57) 【要約】

【解決手段】

本発明は、下記式 I の化合物、或いは、その製薬上許容し得る塩、水和物、溶媒和物、その製薬上許容し得る誘導体、プロドラッグ、互換異性体、及び/又は異性体に関するものである：

【化 1】



[式 I 中、

YNは、モルヒネ様オピオイドラジカルであり、

Xは、直接の結合、

1 ~ 6 個の炭素原子を有し、任意に、アルキル鎖の中に

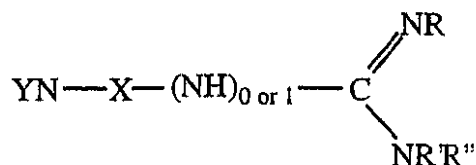
1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む、任意に置換された、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、或いは、その製薬上許容し得る塩、水和物、溶媒和物、その製薬上許容し得る誘導体、プロドラッグ、互換異性体、及びノ又は異性体に関するものである：

【化 1】



10

[式 I 中、

YN は、モルヒネ様オピオイドラジカルであり、

X は、直接の結合、

1 ~ 6 個の炭素原子を有し、任意に、アルキル鎖の中に 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む、任意に置換された、分岐、直鎖状又は環状のアルキレン基；又は任意に置換された、4 ~ 10 個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖状のアルキレン基であり、

20

R、R' 及び R'' は、各独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケン、置換アルケン、アルキン、置換アルキン、アリール、置換アリール、ヘテロ環状、置換ヘテロ環状、又はシアノである（但し、R 及び R' の中の少なくとも 1 つはアリール、置換アリール、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である）]。

【請求項 2】

R が、H、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 3】

R' が、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 又は請求項 2 に記載された化合物。

30

【請求項 4】

R'' が、H、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載された化合物。

【請求項 5】

R' 及び R'' の中の少なくとも一つが H ではない、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載された化合物。

【請求項 6】

ヘテロ環状基又は置換ヘテロ環状基が、それぞれヘテロ芳香族基又は置換ヘテロ芳香族基である、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載された化合物。

【請求項 7】

置換基が、ハロ、アルキル、アルケン、アルキン、アリール、ヘテロ環状基、ハロアルキル、ハロアルケン、ハロアルキン、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ基、ニトロ、チオ、アルキルチオ、カルボキシ、スルホン酸、スルホキシド、スルホンアミド、第 4 級アンモニウム基、及びアルコキシ基の中から選ばれる、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載された化合物。

40

【請求項 8】

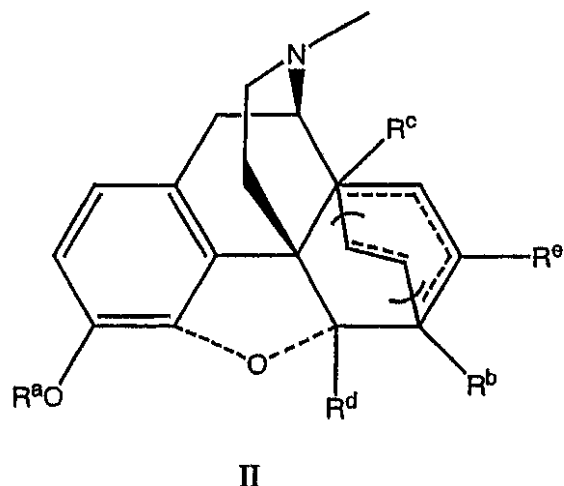
アリール又はヘテロアリール基の上の置換基が、C₁₋₆アルキル基、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ニトロ、アルキルチオ、チオール、又はハロである、請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載された化合物。

【請求項 9】

50

ラジカル Y N - が、式 I I 又は式 I I I のラジカルである、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載された化合物：

【化 1】



10

[式 I I 中、 R^a は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} カルボキシアルキル、又は O - 保護基であり；

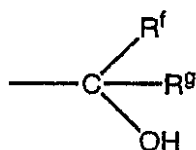
R^b は、H、OH、保護ヒドロキシ、 C_{1-4} アルカノイルオキシ又は C_{1-4} アルコキシであるか；或いは C 6 が C 7 への二重結合を持たず、且つ C 1 4 へのエンドエテノ又はエンドエタノ架橋を持たない場合には、 R^b は = O 又は = CH_2 であり；

R^c は、H、OH、又は保護ヒドロキシであり；

R^d は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

R^e は、H、CN、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-8} アルケニル、

20



30

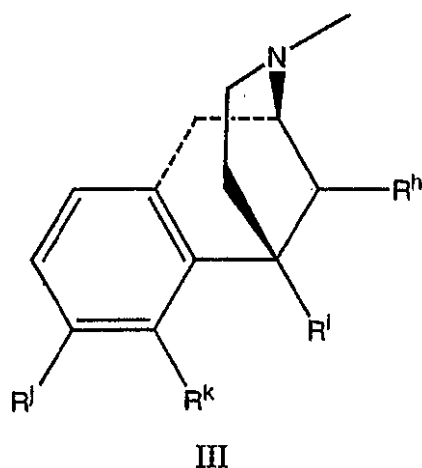
{ 式中、 R^f は、H、アルキル、アリール、又はアルカリールであり； R^g は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルであって、これら 3 種類の基の各々は、任意にアリールで置換されているか；或いは R^g は置換アリール〔当該アリール基上の置換基（単数又は複数）はハロ、アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロアルキルから選ばれる〕、テトラヒドロフラニル、 C_{1-4} アルコキシである}；

であり、

式 I I 中、C 4 と C 5 の間の酸素は、破線で示されているように存在しても存在しなくても良く；式中、C 6 及び C 1 4 の間の基を囲んだ括弧は、当該基が存在しても又は存在しなくても良いことを表しており、存在する場合には、破線で表されているように、この基はエンドエテノ又はエンドエタノ架橋であり；且つ式 I I 中、C 6、C 7、C 8、及び C 1 4 の間の破線は、0、1、または 2 個の二重結合が存在し、その中 1 個の二重結合が C 6 と C 7、又は C 7 と C 8 の間に存在し、これら 2 個の二重結合が C 6 と C 7、及び C 8 と C 1 4 の間に存在することを表している]

40

【化 2】



10

[式 I I I 中、

R^h は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

R^i は H、OH、 C_{1-4} アルカノイル又は C_{1-4} アルキルであり；

R^j は H、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} カルボキシアシルオキシ、又は保護ヒドロキシであり；

R^k は H、OH、又は保護ヒドロキシであり；

式 I I I 中、2 本の破線は、これら 2 本の結合が両方とも存在するか、両方とも存在しないことを表す]

【請求項 10】

ラジカル YN- が、式 I I のラジカルである、請求項 9 に記載された化合物。

【請求項 11】

ラジカル YN- が、モルヒネ、コデイン、ヘロイン、エチルモルヒネ、O-カルボキシメチルモルヒネ、O-アセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、テバイン、メトポン、エトルフィン、アセトルフィン、ケトベミドン、エトヘプタジン、ジブレノルフィン (M5050)、ブブレノルフィン、フェノモルファン、レボルファノール、ペンタゾシン、エプタゾシン、メタゾシン、ジヒドロエトルフィン、及びジヒドロアセトルフィンからなる群から選ばれる化合物のラジカルである、請求項 1 ~ 10 の中の何れか一項に記載された化合物。

30

【請求項 12】

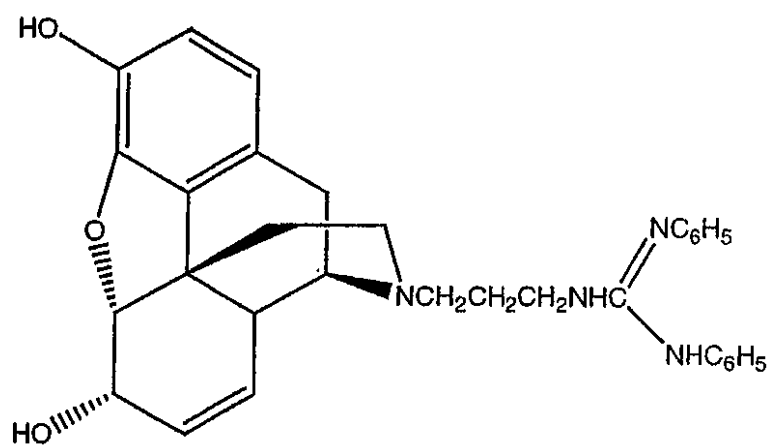
ラジカル YN- が、モルヒネ、コデイン、ブブレノルフィン、又はジブレノルフィンのラジカルである、請求項 1 ~ 11 の中の何れか一項に記載された化合物。

【請求項 13】

下記の化合物である、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載された化合物。

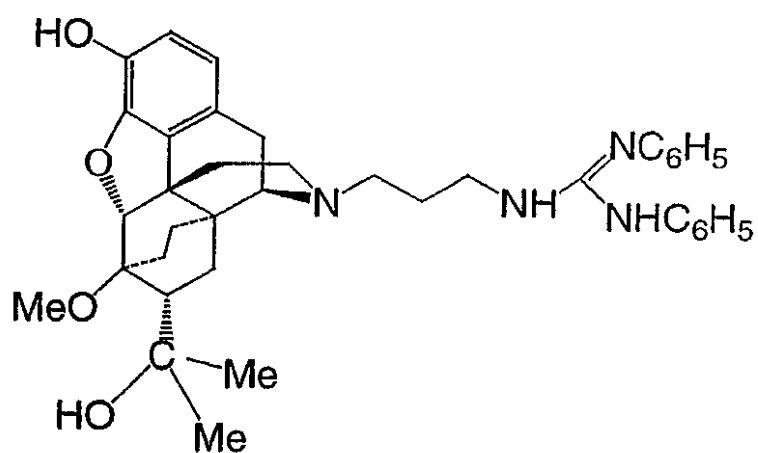
：

40



KRS-5-150

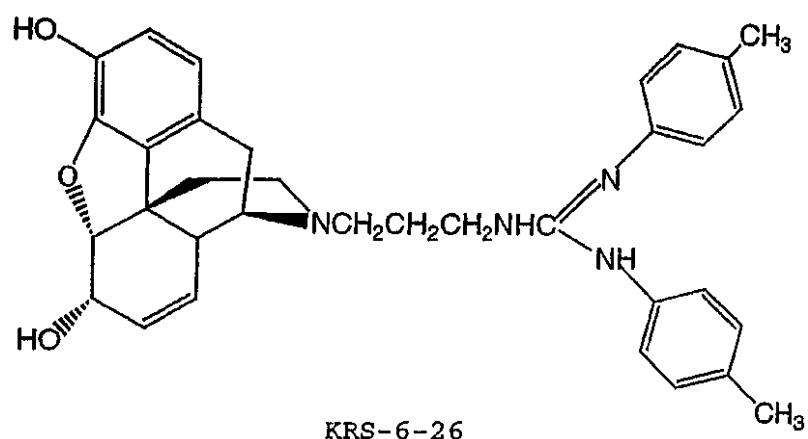
10



KRS-6-79

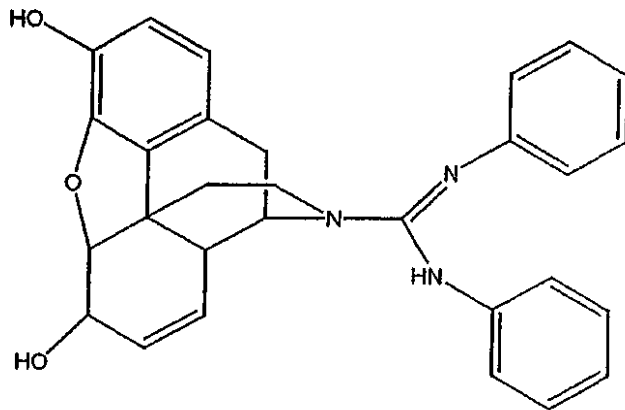
20

30

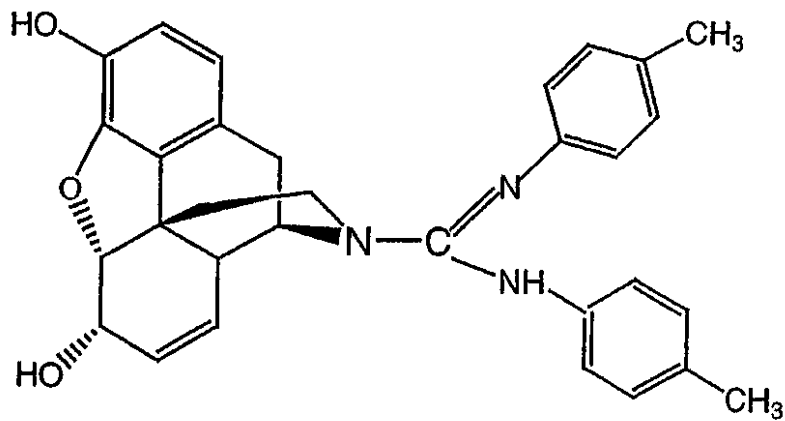


KRS-6-26

40



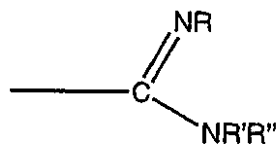
JFY-058



KRS-6-85

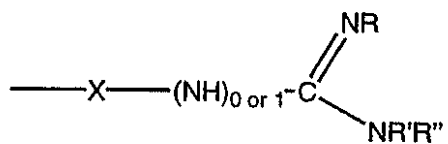
【請求項 14】

(a) ラジカル YN - X - (NH)_{0 or 1} - の前駆体を、ラジカル：



の前駆体と反応させ；

(b) ラジカル YN - の前駆体を、ラジカル：



10

20

30

40

50

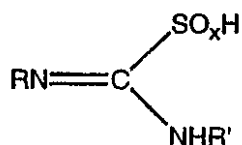
の前駆体と反応させる

[式中、 $YN-$ 、 X 、 R 、 R' 及び R'' は、式 I で定義された通りである]、
 ことを含む、請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義される式 I の化合物の調製方法。

【請求項 15】

前記反応経路 (a) が、

(i) $YN-H$ 又は $YN-X-NH_2$ を、下式：



10

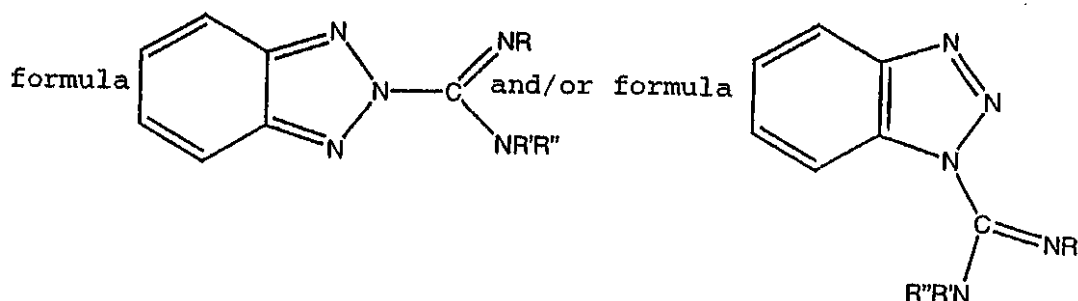
の X が 2 又は 3 である化合物と反応させて、 R'' が H である化合物 I を形成させる工程；

(ii) $YN-H$ 又は $YN-X-NH_2$ を、臭素化シアノゲンと反応させてシアナミド ($YN-CN$ 又は $YN-X-NH-CN$) を生成させ、次に当該シアナミドを Z が酸付加塩である $R'NH_2Z$ と反応させて、 R が H であり、 R'' も H である式 I の化合物を生成させる工程；

(iii) $YN-H$ 又は $YN-X-NH_2$ を $RN=C=NR'$ と反応させて、 R'' が H である式 I の化合物を形成させる工程；或いは

20

(iv) $YN-H$ 又は $YN-X-NH_2$ を、化合物：



30

と反応させる工程

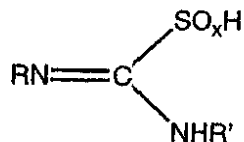
の何れか 1 の工程を含む、請求項 14 に記載された方法。

【請求項 16】

前記反応経路 (b) が、

(1) 化合物 [ヒドロキシ保護基 - $O-X-NH_2$] を

(i) X が 2 又は 3 である下式：

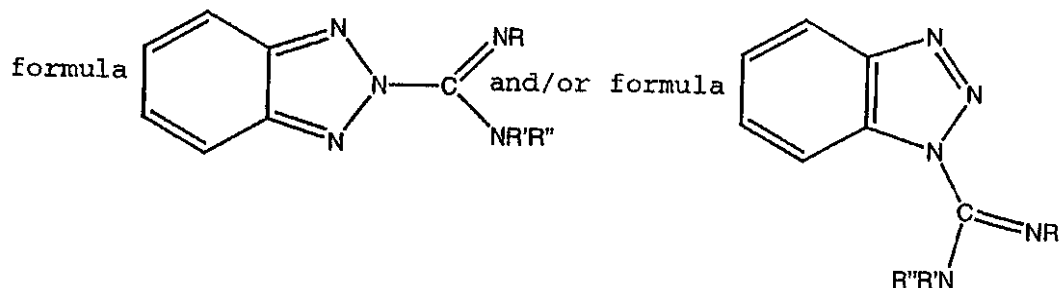


40

の化合物；

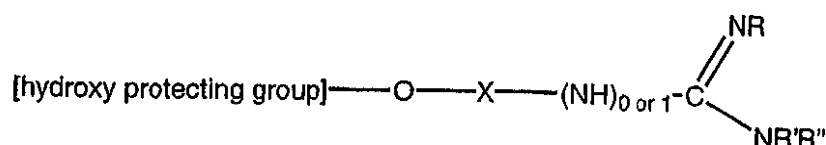
(ii) $RN=C=NR'$ ；又は

(iii) 下式：



10

の化合物と反応させて、式 I V :



の化合物を形成させ ;

20

(2) 式 I V の化合物からヒドロキシ保護基を除去し、得られた脱保護化合物を臭素化し ;

(3) 前工程における臭素化生成物を、Y N - H と反応させて式 I の化合物を形成させる工程を含む、請求項 1 4 に記載された方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項で定義された式 I の化合物を、医薬品又は動物用薬品に使用できる担体と組み合わせた、医薬品又は動物用薬品組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 2 の中の一つで定義された、治療有効量の式 I の化合物を、それを必要とする対象に投与する、オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防する方法。 30

【請求項 1 9】

中枢神経系に対する活性が比較的に少ないか、全く無い状態で末梢神経系の痛みの治療及び / 又は予防を行う、請求項 1 8 に記載された方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項で定義された、有効量の式 I の化合物を、それを必要とする対象に投与して、無痛覚を誘発させる方法。

【請求項 2 1】

式 I の化合物を経口投与又は非経口投与する、請求項 1 8 ~ 2 0 の中の何れか一項に記載された方法。 40

【請求項 2 2】

オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項で定義された、式 I の化合物の使用。

【請求項 2 3】

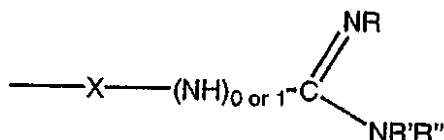
オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される症状又は兆候、例えば痛みの治療及び / 又は予防を目的として使用される、請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項で定義された式 I の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項で定義された式 I の化合物の、鎮痛剤としての使用。 50

【請求項 25】

モルヒネ様オピオイドのチッ素原子を、X、R、R'、及びR"が請求項1～12の何れか一項で定義されたラジカル：



に結合させて、モルヒネ様オピオイドの中樞神経系活性を減少させる方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、鎮痛薬、又はこれに関連する薬理活性など、アヘン剤受容体の作用薬活性又は拮抗薬活性を有する化合物の新規誘導体に関するものである。特に、本発明は、少なくとも1個の芳香族基で置換されたアミジン又はグアニジンがモルヒネ様オピオイド化合物の第3級チッ素原子に結合した、モルヒネ様オピオイド化合物の誘導体に関するものである。

【背景技術】

【0002】

20

本明細書での引用は、何れも、これら引用文献が、先行技術を構成することを認めるものではない。広範囲の治療用化合物が、現在、アレルギー、下痢、偏頭痛、その他の痛み症状の治療、及び心不全の治療に使用されている。これらの化合物には、咳止め、抗うつ剤、局所麻酔薬、抗高血圧薬、抗喘息薬、抗ヒスタミン薬、及び抗セロトニン薬など、鎮痛又はその関連活性を有する化合物などが含まれる。

【0003】

しかし、上記に列挙した治療用化合物の多くには、アヘン剤による呼吸性抑うつ症など、望ましくない副作用を有する。特に、有用な医薬品の中には、末梢神経系への作用の故に中枢神経系における望ましくない副作用を有するものが多い。

【0004】

30

かくして、アヘン剤は現在知られているものの中で最も強力な鎮痛剤ではあるが、激しい呼吸性抑うつ症を含む、その副作用、並びに嗜癮及び身体的な依存症を誘発する効能のために、その有用性は非常に限定されている。

【0005】

鎮痛作用を維持しつつ、中枢神経系及び腸に対して悪影響を及ぼさない、モルヒネ、及びその関連オピオイドの類似体を設計しようと集中的な努力にも拘わらず、これまでに大きな成功を収めることはできなかった。我々は、高度の極性を有する基を分子構造の中に導入することにより、生物学的に活性な化合物の血液脳関門を通過する能力を修飾することを試みている。かくして、グアニジド基を含むミアンセリンの2N原子の誘導体が、中枢神経系の中でH₁及び5-ヒドロキシトリプタミン活性を示すことを我々は証明した。これに対して、ミアンセリンの2N原子が尿素基で置換されている化合物は、依然として著しい中枢神経系活性を示した(Jacksonら; Clin. Ex. Pharmacol. Physiol. 19, 1992, 17-23及び我々の米国特許、第5,049,637号)。

40

【0006】

国際特許出願、PCT/AU00/00062号(WO99/38869号)において、高度に電荷を帯びた基をモルヒネ様オピオイドの第3級チッ素原子にスペーサー基を介して結合させて得られた化合物が中枢副作用を減じるだけでなく、希望する末梢受容体においても活性を維持していることを我々は証明した。このような結果は、当該化合物の脂質親和性が低下し、それによって血液脳関門に浸透する能力が減じたためと思われる。特に

50

、オピオイド受容体において活性を示すこれらの化合物は、これまでに受け入れられた化合物とは反対に、幅広い鎮痛活性を維持した。この事実は、モルヒネ様オピオイドの鎮痛作用はCNSにより仲介されることを教示する。これら化合物の末梢オピオイド受容体に対する選択性は、鎮静効果や嗜癖効果を伴わない痛みの治療に対して、これら化合物を有用なものとするだけでなく、エイズ及びその関連免疫不全症の治療に対しても、これら化合物を有用なものとする。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

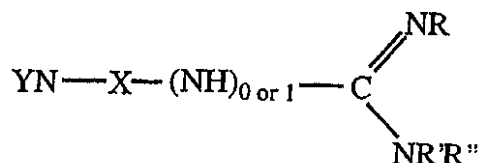
今回、我々は、驚くべき事に、アミジン基又はグアニジン基の中の1個又は両方のチッ素原子がアリール基で置換された、一般的な化合物が、著しく高い鎮痛活性を有し、毒性が減少しているのを見出だした。これらの化合物にまた、血液脳関門への通過能が低下しているという好ましい能力も有していた。

10

【0008】

(発明の概要)

第一の態様において、本発明は式Iの化合物、或いは、その製薬上許容し得る塩、水和物、溶媒和物、製薬上許容し得る誘導体、プロドラッグ、互換異性体、及び/又は異性体を提供するものである：



20

[式I中、

YNは、モルヒネ様オピオイドラジカルであり、

Xは、直接の結合、

1～6個の炭素原子を有し、任意に、アルキル鎖の中に1個又は2個のヘテロ原子を含む、任意に置換された、分岐、直鎖状又は環状のアルキレン基；又は任意に置換された、4～10個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖状のアルキレン基であり、

30

R、R'及びR''は、各独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケン、置換アルケン、アルキン、置換アルキン、アリール、置換アリール、ヘテロ環状、置換ヘテロ環状、又はシアノである。但し、R及びR'の中の少なくとも1つはアリール、置換アリール、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である]。

【0009】

Rは、好ましくはH、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である。

40

【0010】

R'は、好ましくはフェニル、置換フェニル、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である。

【0011】

R''は、好ましくはH、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である。

【0012】

R'及びR''の中の少なくとも1個は、H以外の基であることが好ましい。

【0013】

各例において、ヘテロ環状又は置換ヘテロ環状基は、好ましくはそれぞれヘテロ芳香族又

50

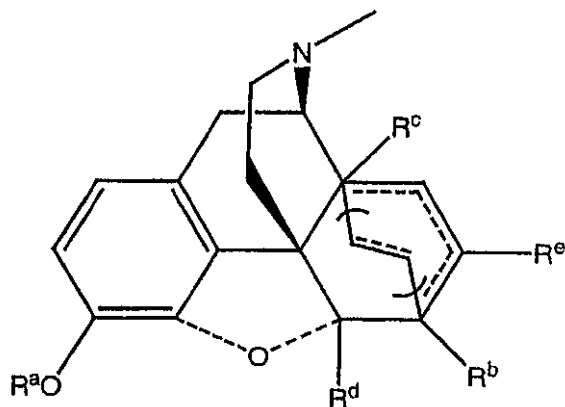
は置換ヘテロ芳香族基である。

【 0 0 1 4 】

アリール又はヘテロアリール基上の置換基は、好ましくはメチル又はエチルなどの C_{1-6} アルキル基、ハロアルキル（ジハロアルキル基、及びトリフルオロメチル基などのトリハロアルキル基を含む）、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ニトロ、アルキルチオ、チオール、又はハロ基である。

【 0 0 1 5 】

ラジカル Y N は、好ましくは式 I I 又は式 I I I のラジカルである：



II

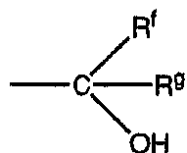
[式 I I 中、 R^a は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} カルボキシアリール、又は O - 保護基であり；

R^b は、H、OH、保護ヒドロキシ、 C_{1-4} アルカノイルオキシ又は C_{1-4} アルコキシであるか；或いは C 6 が C 7 への二重結合を持たず、且つ C 1 4 へのエンドエテノ又はエンドエタノ架橋を持たない場合には、 R^b は = O 又は = CH_2 であり；

R^c は、H、OH、又は保護ヒドロキシであり；

R^d は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

R^e は、H、CN、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{2-8} アルケニル、



{ 式中、 R^f は、H、アルキル、アリール、又はアルカリールであり； R^g は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルであって、これら 3 種類の基の各々は、任意にアリールで置換されているか；或いは R^g は置換アリール〔当該アリール基上の置換基（単数又は複数）はハロ、アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロアルキルから選ばれる〕、テトラヒドロフラニル、 C_{1-4} アルコキシである}；

であり、

式 I I 中、C 4 と C 5 の間の酸素は、破線で示されているように存在しても存在しなくても良く；式中、C 6 及び C 1 4 の間の基を囲んだ括弧は、当該基が存在しても又は存在しなくても良いことを表しており、存在する場合には、破線で表されているように、この基はエンドエテノ又はエンドエタノ架橋であり；且つ式 I I 中、C 6、C 7、C 8、及び C 1 4 の間の破線は、0、1、または 2 個の二重結合が存在し、その中 1 個の二重結合が C

10

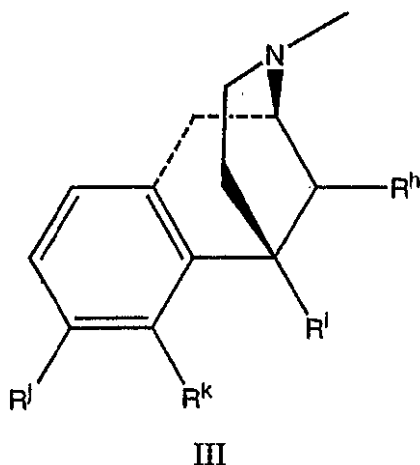
20

30

40

50

6 と C 7、又は C 7 と C 8 の間に存在し、これら 2 個の二重結合が C 6 と C 7、及び C 8 と C 1 4 の間に存在することを表している]



10

[式 I I I 中、

R^h は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

R^i は H、OH、 C_{1-4} アルカノイル又は C_{1-4} アルキルであり；

R^j は H、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} カルボキシアルキルオキシ、又は保護ヒドロキシであり；

R^k は H、OH、又は保護ヒドロキシであり；

式 I I I 中、2 本の破線は、これら 2 本の結合が両方とも存在するか、両方とも存在しないことを表す]

20

【 0 0 1 6 】

本発明の一つの態様において、ラジカル Y N は、式 I I のラジカルである。

【 0 0 1 7 】

ラジカル Y N は、好ましくはモルヒネ、コデイン、ヘロイン、エチルモルヒネ、O - カルボキシメチルモルヒネ、O - アセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、テバイン、メトポン、エトルフィン、アセトルフィン、ケトベミドン、エトヘプタジン、ジブレノルフィン (M 5 0 5 0)、ブプレノルフィン、フェノモルファン、レボルファノール、ペンタゾシン、エプタゾシン、メタゾシン、ジヒドロエトルフィン、及びジヒドロアセトルフィンからなる群から選ばれる化合物のラジカルである。

30

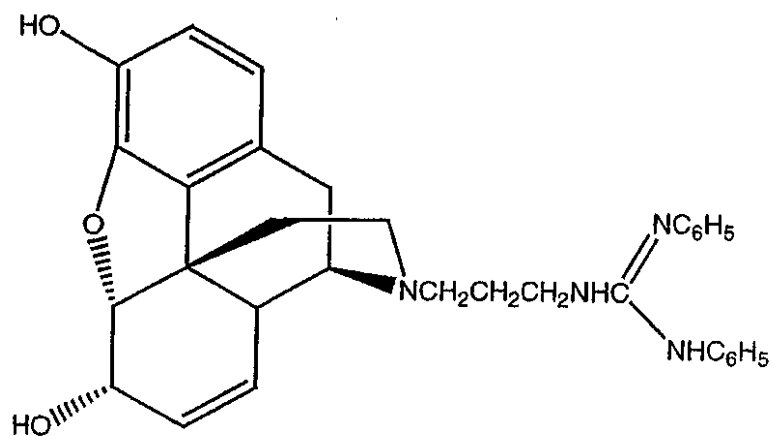
【 0 0 1 8 】

ラジカル Y N は、好ましくはモルヒネ、コデイン、ブプレノルフィン、又はジブレノルフィンのラジカルである。

【 0 0 1 9 】

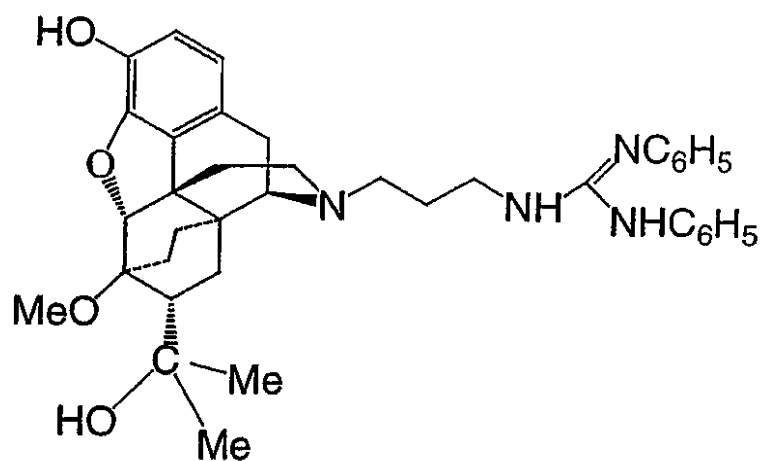
特に好ましい化合物は、下記の化合物である。

40



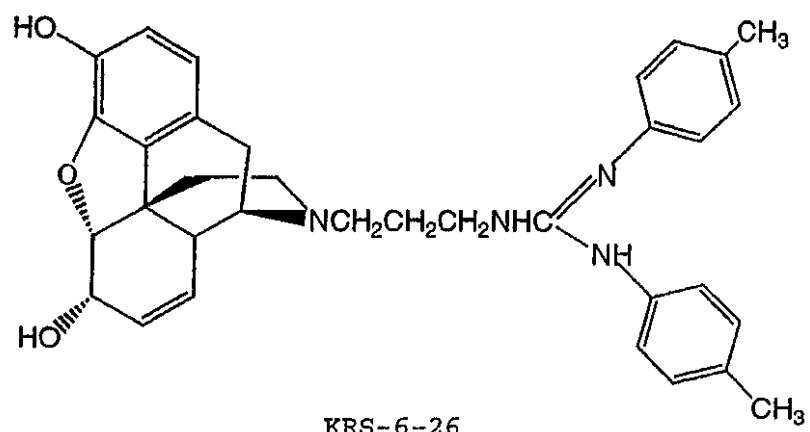
10

KRS-5-150



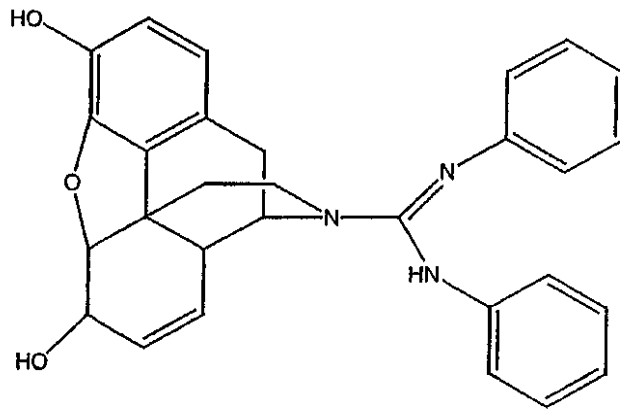
20

KRS-6-79



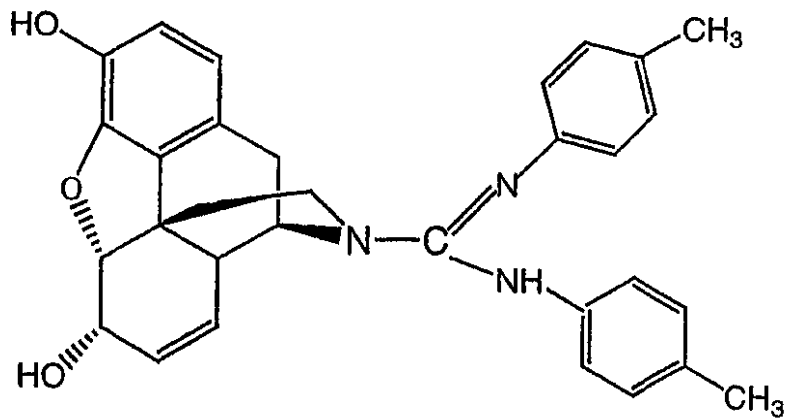
40

KRS-6-26



JFY-058

10



KRS-6-85

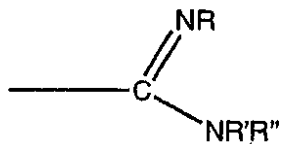
20

30

【 0 0 2 0 】

第二の態様において、本発明は、上記で定義した式 I の化合物を調製する方法であって、下記の工程を含む方法を提供するものである：

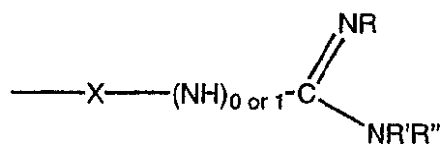
(a) ラジカル Y N - X - (N H) ₀ 又は ₁ - の前駆体を、下記前駆体と反応させるか、



40

又は

(b) ラジカル Y N - の前駆体を、下記ラジカルの前駆体と反応させる工程



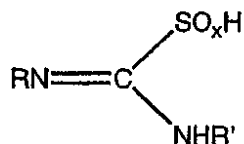
[式中、Y N -、X、R、R'、及びR'' は、式 I の定義の通りである]。

【 0 0 2 1 】

10

この方法が上記に略記したルート (a) を経由して実施される場合、当該反応は、好ましくは下記の各工程の一つを含む：

(i) Y N - H 又は Y N - X - N H₂ を、下式の化合物と反応させる工程；

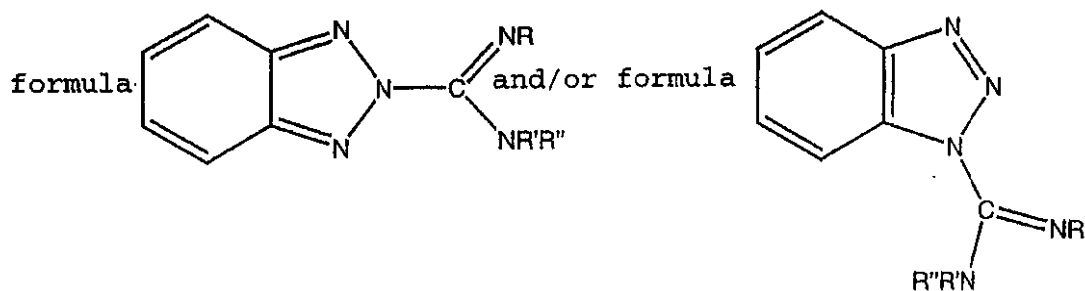


「 式中、X は、R'' が H である式 I の化合物を形成させる場合において、2 又は 3 である 」 20

(i i) Y N - H 又は Y N - X - N H₂ を、臭化シアノゲンと反応させてシアナミド (Y N - C N 又は Y N - X - N H - C N) を生成させ、次にこのシアナミドを R' N H₂ Z (Z は酸付加塩) と反応させて式 I の化合物 (式 I において、R は H であり、R'' も H である) を形成させる工程；

(i i i) Y N - H 又は Y N - X - N H₂ を R N = C = N R' と反応させて式 I の化合物 (式 I において、R'' は H である) を生成させる工程；或いは、

(i v) Y N - H 又は Y N - X - N H₂ を、下記の化合物



30

と反応させる工程。

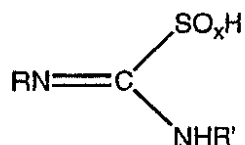
40

【 0 0 2 2 】

この方法を、上記に略記したルート (b) を経由して実施する場合、当該反応は、

(1) 化合物 [ヒドロキシ保護基] - O - X - N H₂ を、

(i)

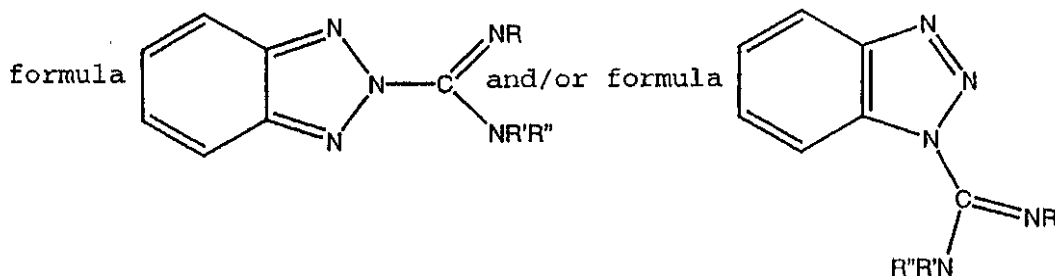


[式中、X は 2 又は 3 である]

(i i) $\text{RN} - \text{C} - \text{NR}'$ 、又は

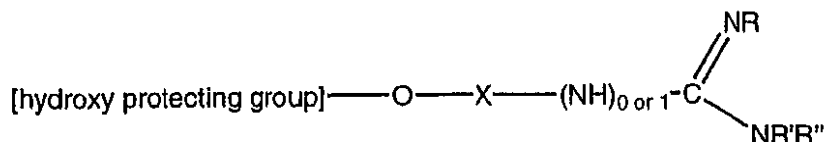
(i i i) 式 X I

10



20

の化合物と反応させて、式 I V の化合物を形成させる工程と、



(2) 式 I V の化合物からヒドロキシ保護基を除去して、脱保護化合物を臭素化する工程と ; 30

(3) 前工程の臭素化化合物を、 $\text{YN} - \text{H}$ と反応させて式 I の化合物を形成させる工程とを含むことが好ましい。

【 0 0 2 3 】

第三の態様によれば、本発明は、式 I の化合物を、製薬上又は獣医薬上許容される担体とともに含む、医薬組成物又は獣医薬組成物を提供するものである。

【 0 0 2 4 】

第四の態様によれば、本発明は、治療有効量の式 I の化合物を、それを必要とする対象に投与することにより、オピオイド受容体の活性化により抑制、軽減、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防する方法を、提供するものである。本方法は、好ましくは、中枢神経系に対する活性が比較的に少ないか全く無い状態で、末梢神経系の痛みを治療及び / 又は予防する。 40

【 0 0 2 5 】

第五の態様によれば、本発明は、有効量の式 I の化合物を、このような治療を必要とする対象に投与することにより、鎮痛効果を誘発させる方法を提供するものである。

【 0 0 2 6 】

第六の態様によれば、本発明は、オピオイド受容体を活性化することにより抑制、軽減、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防するための薬剤を製造するための、式 I の化合物の使用を提供するものである。この態様においても、当該状態又は症状は、好ましくは「痛み」である。 50

【 0 0 2 7 】

本発明は、オピオイド受容体を活性化することにより抑制、軽減、又は緩和される痛みなどの状態又は症状の治療及び／又は予防において使用するための、式 I の化合物を提供するものでもある。

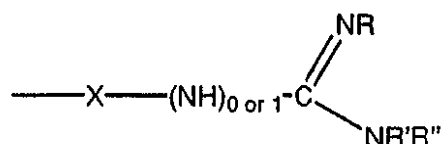
【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、式 I の化合物の鎮痛薬としての使用を、提供するものである。

【 0 0 2 9 】

本発明はさらに、当該モルヒネ様オピオイドのチッ素原子を下記ラジカルに結合させることにより、モルヒネ様オピオイドの中樞神経系に対する活性を軽減する方法を提供するものである。

10



「式中、X、R、R'、及びR''は、前記で定義した通りである」

【 0 0 3 0 】

20

(発明の詳細な説明)

我々は、我々の先の出願、PCT/AU00/00062号の中で説明した好ましい化合物を修飾して、その生物学的利用能を改良したいと考えた。これらの好ましい化合物において、強い塩基性を有する基はグアニジン基である。この基は、生理的pHにおいてプロトン化されるため、非親油性化して血液脳関門を通過できないことが予想された。但し、PCT/AU00/00062号の中で開示した一般式には、グアニジン部分が芳香族基で置換された化合物が含まれていなかった。

【 0 0 3 1 】

芳香族環の中に存在する過剰な炭素原子は、芳香族環の親油性を低下させることが予想されたので、我々の先の研究においては、アリールグアニジンを対象化合物としては考えなかった。さらに、芳香族環置換を行うと塩基性が低下するので、大量の遊離塩基を生じさせるほど塩の生成が減少し、その結果、当該化合物が血液脳関門を通過してしまうと予想された。PCT/AU00/00062号における最も好ましい化合物(我々はこれをグアニジノモルヒネ化合物と呼んでいる)の芳香族環置換が、ID₅₀に及ぼす効果については、まだ知られていない。しかし、当該置換が有益であるとは予想されなかった。

30

【 0 0 3 2 】

芳香族置換基をグアニジン部分に付加すると、当該化合物が中枢神経系(CNS)の中に入り込む様子も無く、鎮痛活性及びID₅₀の両方が増加することを我々は見出したが、これは我々が全く予期しなかったことであった。さらに、芳香族環で置換した当該化合物は、置換前の化合物と比較して毒性が低下していることも明らかになった。

40

【 0 0 3 3 】

本明細書及び請求項の中で多数の技術用語が使用されているが、本発明の適用範囲を完全に理解できるように、これらの用語に関する説明を下記に示すこととする。

【 0 0 3 4 】

「- - - -含む(comprising)」という用語は、「- - - -を含む(including)」を意味し、「(limiting to)に限定される」ことを意味するものではない。また、「comprises」も、同じ意味である。

【 0 0 3 5 】

「アリール基」という用語は、好ましくはフェニル、ピフェニル、ターフェニル、クォーターフェニル、フェノキシフェニル、ナフチル、アントリルなど、6~20個の炭素原子

50

を有する芳香族炭化水素残基の単一残基、多核残基、共役残基、及び縮合残基を意味するものとする。

【0036】

「アルキル基」という用語は、特に他の指定が行われない限り、好ましくは1 - 10個の炭素原子を有し、最も好ましくはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - デシル、n - ドデシル、2 - エチルドデシル、テトラデシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、1 - 6個の炭素原子を有するモノ又はポリ環状飽和炭化水素の直鎖又は分岐鎖を意味するものとする。幾つかの例では、アルキル基は、 C_{1-4} のアルキル基を指す。この用語が、単独、又は「任意に置換され C_{1-4} アルコキシ基」などの化合物名として使用される場合、この用語は、1 - 4個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖、又は環状の炭化水素基を指すものとする。このようなアルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、及び第3級ブチルを挙げることができる。

10

【0037】

「アルケニル基」という用語は、特に他の指定が行われない限り、ビニル、1 - プロペニル、1 - 及び2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、1 - オクテニル、1 - ノネニル、2 - ノネニル、3 - ノネニル、1 - デセニル、3 - デセニル、1, 3 - ブタジエニル、1 - 4, ペンタジエニル、1, 3 - ヘキサジエニル、1, 4 - ヘキサジエニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなど、好ましくは2 - 10個、最も好ましくは2 - 6個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖、モノ又はポリ環状不飽和炭化水素基を意味するものとする。

20

【0038】

「アルキニル基」という用語は、特に他の指定が行われない限り、エチニル、1 - プロピニル、1 - 及び2 - ブチニル、2 - メチル - 2 - プロピニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、10 - ウンデシニル、4 - エチル - 1 - オクチン - 3 - イル、7 - ドデシニル、9 - ドデシニル、10 - ドデシニル、3 - メチル - 1 - ドデシン - 3 - イル、2 - トリデシニル、11 - トリデシニル、3 - テトラデシニル、7 - ヘキサデシニル、3 - オクタデシニルなど、好ましくは2 - 10個の炭素原子を有し、最も好ましくは2 - 6個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖、モノ又はポリ環状不飽和炭化水素基を意味するものとする。

30

【0039】

「アルキレン基」、「アルケニレン基」、及び「アルキニレン基」という用語は、それぞれ「アルキル基」、「アルケニル基」、及び「アルキニル基」の2価ラジカルに相当する用語である。アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレン基を隣接基に結ぶ2本の結合は、当該2価ラジカルの中の同じ炭素原子に由来するものであっても、又は異なる炭素原子に由来するものであっても良い。

【0040】

「ヘテロ環状基」という用語は、1 - 40個の炭素原子を有し、酸素、チッ素、及び硫黄の中から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む環状のアルキル、アルケニル、又はアルキニル基を意味するものとする。

40

その例として、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、又はテトラゾリル基など、1 - 4個のチッ素原子を含む、不飽和の3 - 6員ヘテロモノ環状基；

ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、又はピペラジニル基など、1 - 4個のチッ素原子を含む、飽和3 - 6員ヘテロモノ環状基；

インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、又はテトラゾロピリダジニル基など、1 - 5個のチッ素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環状基；

50

ピラニル又はフルニル基など、酸素原子 1 個を含む不飽和 3 - 6 員ヘテロモノ環状基；
 チエニル基など、1 - 2 個の硫黄原子を含む不飽和 3 - 6 員環状のヘテロモノ環状基；
 オキサゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリル基など、1 - 2 個の酸素原子及び
 1 - 3 個のチッ素原子を含む不飽和 3 - 6 員ヘテロモノ環状基；
 モルホリニル基など、1 - 2 個の酸素原子及び 1 - 3 個のチッ素原子を含む飽和 3 - 6 員
 ヘテロモノ環状基；
 ベンズオキサゾリル又はベンズオキサジアゾリル基など、1 - 2 個の酸素原子及び 1 - 3
 個のチッ素原子を含む不飽和縮合型のヘテロ環状基；
 トリアゾリル又はチアジアゾリル基など、1 - 2 個の硫黄原子及び 1 - 3 個のチッ素原子
 を含む不飽和 3 - 6 員ヘテロモノ環状基；
 チアゾリジニル基など、1 - 2 個の硫黄原子及び 1 - 3 個のチッ素原子を含む飽和 3 - 6
 員ヘテロモノ環状基；及び
 ベンゾチアゾリル又はベンゾチアジアゾリル基など、1 - 2 個の硫黄原子及び 1 - 3 個の
 チッ素原子を含む不飽和縮合型のヘテロ環状基；
 を挙げることができる。ヘテロ原子は、酸素、チッ素、及び硫黄の中から選ばれる。

10

【0041】

「ヘテロ芳香族」という用語は、上記に定義された不飽和ヘテロ環状化合物の中、いずれ
 かの芳香族化合物を意味するものとする。

【0042】

適切な置換基には、ハロ、アルキル、アルケン、アルキン、アリール、ヘテロ環状、ハロ
 アルキル、ハロアルケン、ハロアルキン、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、
 NHアシル基などの置換アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、チオ、アルキルチオ、カルボ
 キシ、スルホン酸、スルホキド、スルホンアミド、第 4 級アンモニウム基、及びメトキシ
 基などのアルコキシ基、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアル
 ケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、及び好ましくは F、Cl、ヒドロキシ、C₁₋₆
 アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、又はカルボキシ基などが含まれる。

20

【0043】

ハロ基は、Cl、F、Br、又は I を意味するものと理解される。

【0044】

「任意に置換され」という用語は、その基をさらにアルキル、アルケニル、アルキニル、
 アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒド
 ロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコ
 キシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアル
 ケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロシクリル、アミノ、アルキ
 ルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、
 ジアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アル
 キニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アル
 キルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクルオ
 キシ、ヘテロシクルアミノ、ハロヘテロシクリル、アルキルスルフェニル、アリールスル
 フェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベン
 ジルチオ、アシルチオ、リン含有基などから選ばれる 1 個又は 2 個以上の基で置換しても
 、又はそのまま置換しなくとも良いことを意味している。本明細書の中で置換基が存在
 しても良いような場合においては、好ましい置換基についても言及した。

30

40

【0045】

保護基は、通常、文献に記載され、又は精通した化学者達に知られている、問題の基を保
 護するのに適したいずれかの基の中からこれを選び、従来の方法でこれを導入することが
 できる。

【0046】

保護基は、文献に記載され、又は問題の保護基の除去に適した方法として当分野に精通し
 た化学者に良く知られている、いずれか便利な方法により、これを除去することができる

50

。このような方法は、同じ分子の中の何処か別の場所に存在する基になるべく影響を与えないようにして、問題の保護基だけを除去するように選ばれる。

【0047】

ヒドロキシ保護基の例には、低級アルキル基（例えば *t*-ブチル基）、低級アルケニル基（例えばアリル基）、低級アルカノイル基（例えばアセチル基）、低級アルコキシカルボニル基（例えば *t*-ブトキシカルボニル基）、低級アルケニルオキシカルボニル基（例えばアリルオキシカルボニル基）、アリール低級アルコキシカルボニル基（例えばベンゾイルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基）、トリ（低級アルキル）シリル（例えばトリメチルシリル）、*t*-ブチルジメチルシリル）、及びアリール低級アルキル基（例えばベンジル基）などが含まれる。この中で、アセチル基の使用が好ましい。

10

【0048】

ヒドロキシ保護基の除去に適した方法には、例えば、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基に対する酸触媒、塩基触媒、金属触媒、又は酵素触媒による加水分解；及び *o*-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基に対する水素化；光分解などが含まれる。

【0049】

「モルヒネ様オピオイド」という用語は、本明細書では最も広い意味で使用され、モルヒネのような作用を有する、天然又は合成の化合物を意味するものとする。この用語には、モルヒネ及びその天然及び半合成誘導体、並びにモルヒネに類似した薬理作用を有するその他化学分類に属する医薬品が含まれている。これらのグループに属する化合物は、アヘン剤受容体の少なくとも一つに、作用薬（競争的又は部分的な作用薬を含む）としての活性を有する。従って、これらの化合物には、不定的に、無痛覚、呼吸低下、胃腸痙攣、及び/又はモルヒネ様の身体依存を起こさせる能力を有する。この範疇に属する化合物のグループには、モルヒナン類（C7からC8への二重結合が一重結合であり、4位と5位の間のエーテル酸素が除かれていても、又は除かれていなくても良い）、モルヒノン類及びジヒドロモルヒノン類（C6位に存在するOHが=Oで置換されており、C7からC8への二重結合が一重結合であっても、又は二重結合のままでも良く、又C4とC5の間のエーテル酸素が存在しない）、テバインのディールス-アルダー付加物（C6とC14の間にエンドエテノ架橋、又はC6とC14の間にエンドエタノ架橋が存在し、C7位が置換されていても、又は置換されていなくても良い）、ベンゾモルファン類（シクロアルケン環及びテトロヒドロフラン環が存在しない）、及びフェニルペリジン類が含まれる。このような化合物は、当技術分野においては良く知られている（例えば、「治療法の薬理学的基礎」、A. G. Gilmanら編；第7版、1985、第22章を参照されたい）。PCT/AU00/00062号、表1の中に記載した全ての化合物が、本発明における使用に適していることは、明確に理解されるであろう。

20

30

【0050】

モルヒネ様オピオイドのラジカル形は、モルヒネ様オピオイドのチッ素の上に有る原子又はグループを除去した、モルヒネ様オピオイドにより構成されている。

【0051】

構造的に、モルヒネ様オピオイドのラジカルには、上記で定義した式II及びIIIのラジカルが含まれる。

40

【0052】

図IIの構造に含まれるラジカルは、以下の多数のグループに分類することができる：

(a) C7とC8（又は、疑似コデインの場合にはC6とC8）の間に1個の二重結合が存在し、C6とC14の間に架橋基が存在しないモルヒネ誘導体；

(b) C6、C7、C8、及びC14のいずれかの炭素間に二重結合が存在せず、C6とC14の間に架橋基が存在しないモルヒネ誘導体（R^bがHである一小分類、及びR^bが=CH₂である一小分類を含む）；

(c) R^bが=Oで、C6とC14の間に架橋基が存在しないモルヒノン誘導体（C6、C7、C8、及びC14のいずれか2個の炭素原子の間に二重結合も存在しない、ジヒド

50

ロモルヒノンの小分類を含む)；

(d) エンドエテノ基、又はC 6とC 14の間にエンドエテノ架橋が存在しない、テバイン誘導体〔テバインのディールス-アルダー付加物；R⁶が(図)の通りである特に重要な小分類を含む〕。

【0053】

図IIIの構造に含まれるラジカルは、これを多数の下記グループに分類することができる：

(e) 破線で表した結合が存在する、ベンゾモルファン誘導体；

(f) 破線で表した結合が存在しない、フェニルピペリジン〔R⁷がC₁₋₄アルカノイル基である重要な小分類を含む〕。

10

【0054】

式Iの化合物の合成には、各ラジカル成分の前駆体が使用される。あるラジカルの前駆体は、下記化合物のいずれかである：

- 当該ラジカルを他のラジカルにカップリングするための反応が行われている間に除去される官能基にカップリングさせたラジカルを含む化合物；又は
- 反応を行う間に、原子又は基の当該化合物からの除去を伴って化学的に再配置されてラジカルを形成する化合物。

【0055】

第一の前駆体に関しては、適切な官能基は実施される反応により異なり、例えば水素、アミン、ハロゲン、アルコールなどがこれに当たる。

20

【0056】

医薬品に使用できる誘導体を提供するように、式Iの化合物の中に在るいずれかの官能基はこれを修飾し得ることは、当分野に精通した人達なら誰でも理解できるであろう。特に興味深いのは、このような誘導体は、カルボキシ基、ヒドロキシ基、或いはグアニジノ又はアミノ基の位置で修飾された化合物であることである。従って、問題の化合物には、式Iの化合物のメチル、エチル、プロピル、又はイソプロピルエステルなどのC₁₋₆アルキルエステル；フェニル、ベンゾイルエステルなどのアリールエステル；並びにC₁₋₆アセチルエステルが含まれる。従って、「製薬上許容し得る誘導体」という用語は、式Iの化合物の製薬上許容し得る塩、このようなエステルのエステル又は塩、或いはそれを投与することにより式Iの化合物を(直接的又は間接的に)提供できる他のいずれかの化合物、或いは生物学的に活性な代謝物質又はその残基を意味するものである。

30

【0057】

医薬品に使用できる式Iの化合物の塩には、医薬品に使用できるカチオン、無機及び有機の酸及び塩基から誘導される塩が含まれる。医薬品に使用できる塩の例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びアルキルアンモニウムなど、医薬品に使用できるカチオンの塩；塩化水素酸、オルトリン酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、臭化水素酸など、医薬品に使用できる無機酸の酸付加塩；又は酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、琥珀酸、蔞酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トリハロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニリン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸、及び吉草酸など、医薬品に使用できる有機酸の塩が挙げられる。蔞酸など、上記の酸の中の一部のものは、それ自体は医薬品に使用できないが、本発明の化合物、及びその医薬品に使用できる酸付加塩を得る場合の中間体として有用な塩を調製することができる。

40

【0058】

「プロドラッグ」という用語は、本明細書では生体内で式Iの化合物に変換される化合物を含む、その最も広い意味でこれを使用するものとする。

【0059】

50

「互換異性体」という用語は、本明細書では、2種類の異性体形が平衡状態で存在できるような式Iの化合物(複数)を含む、その最も広い意味でこれを使用するものとする。このような化合物(複数)は、2個の原子又は基を結ぶ結合、及び当該化合物内におけるこれら原子又は基の位置が異なっている可能性が有る。

【0060】

「異性体」という用語は、本明細書では、その最も広い意味でこれを使用するものとし、構造的、幾何学的、及び立体的な異性体を含むものとする。式Iの化合物は1個又は2個以上のキラル中心を有するので、当該化合物は鏡像異性体として存在することができる。

【0061】

本発明の化合物の中の一部のものは光学的に活性であり、このことからラセミ混合物も、単離された立体異性体も、その両方が本発明の適用範囲内に在ることが明確に理解されるであろう。グアニジノ型置換基を有するミアンセリン様化合物の鏡像異性体を分離する方法については、我々の国際特許出願、PCT/AU98/00807号(WO99/16769号)の中で開示されており、本発明の化合物とともにこれを使用することができよう。アミノ化合物を分割するその他の方法については、E. L. Eliel, S. H. Wilen及びL. N. Mander; 有機化合物の立体化学、第7章: 立体異性体の分離: 分割、ラセミ化; Wiley-Interscience, New York, 1994、第297-421頁に要約されている。

【0062】

本発明の組成物は、式Iで代表される少なくとも1種類の化合物を、製薬上許容し得る1種類又は2種類以上の担体とともに含むものであり、任意にその他の治療薬を含む。各担体、希釈剤、補助剤、及び/又は賦形剤は、当該組成物のその他の成分と共存できるという意味で製薬上「許容し得る」ものでなければならず、対象にとって有害なものであってはならない。組成物には、経口、直腸、鼻腔、局所(頬及び舌下を含む)、腔内、又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む)投与に適したものが含まれる。当該組成物は、単位投与形態でこれを提供すると便利であり、医薬品技術で良く知られた方法によりこれを調製することができる。このような方法には、活性成分を、1種類又は2種類以上の補助成分を構成する担体と結合させる段階が含まれる。一般に当該組成物は、活性成分を液状の担体、希釈剤、補助薬、及び/又は賦形剤、或いは微粉碎した固体の担体; もしくはこれら両者と均一且つ緊密に会合させ、次に必要なら当該製品を成形することにより調製される。

【0063】

オピオイド受容体の活性化により抑制、軽減、又は緩和される症状又は兆候は、本発明の化合物を使用してこれを治療することができる。このことは、これらの状態又は症状が、神経系、脈管系、胃腸系、肺系、及び心臓の中の1つ又は2つ以上に関連していることを示唆するものである。このような症状の例として、痛み、肺浮腫、及び下痢を挙げることができる。

【0064】

脳及び脊髄は、主に血液脳関門の内部(中央)に横たわるCNS器官であることが理解されよう。従って、「低CNS活性又はCNS活性が全く無い」薬剤は、主に血液脳関門の外部(周辺部)に横たわる体細胞又は体組織と作用する。「低CNS活性又は無CNS活性」に対する特異性は、薬剤が血液脳関門を横切って循環系からCNSへ通過することを抑制する結果生じていると思われる。

【0065】

本明細書で使用する「対象」という用語は、医薬品活性を有する薬剤で治療する必要のある病気又は症状を持つ動物を意味している。対象は哺乳動物、好ましくはヒトであるが、家庭飼育動物又は愛玩動物であってもよい。本発明の化合物は、特にヒトの医療に適していると考えられるが、イヌ及びネコなどの愛玩動物; 及びウマ、ポニー、ロバ、ラバ、ラマ、アルパカ、ブタ、ウシ、及びヒツジなどの飼育動物; 霊長目動物、ネコ科の動物、イヌ科の動物、ウシ科の動物、及び有蹄動物などの動物園における飼育動物の治療を含む、

10

20

30

40

50

各種動物の治療にもこれを適用することができる。

【0066】

適切な哺乳動物には、霊長目、齧歯目、ウサギ目、クジラ目、食肉目、奇蹄目、及び偶蹄目のメンバーが含まれる。奇蹄目及び偶蹄目のメンバーは、その生物学的特徴が似通っていること、及び経済的な重要性が大きいことから、特に好ましい対象動物である。

【0067】

例えば、偶蹄目は、9つの科：ブタ（イノシシ科）、ペッカリー（ペッカリー科）、カバ（カバ科）、ラクダ（ラクダ科）、マメジカ（マメジカ科）、キリン及びオカピ（キリン科）、シカ（シカ科）、ブロングホーン（アンチロカプリダ工科）、並びにウシ、ヒツジ、ヤギ、及びレイヨウ（ウシ科）に分けられる、約150の生存種で構成されている。これら動物の多くは、種々の諸国で食肉動物として使用されている。さらに重要なのは、ヤギ、ヒツジ、ウシ、及びブタなどの経済的に重要な動物の多くは、非常に似通った生物学的な特徴を持っており、高度の相同性を共有していることである。

10

【0068】

奇蹄目は、ウマ及びロバで構成されている。これらはいずれも経済的に重要な動物であり、且つ互いに密接な関係に有る。実際にウマとロバが異種交配できることは、良く知られた事実でもある。

【0069】

本明細書で使用されているように、「治療有効量」という用語は、希望される治療反応、例えば、無痛覚を誘発するために有効な本発明の化合物の量を意味している。

20

【0070】

特定の「治療有効量」が、治療対象の症状、対象の身体条件、治療を受ける対象の種類、治療の持続期間、（もし治療が行われていれば）その特性、使用される処方、及び化合物又はその誘導体の構造など、種々の要因とともに変動するであろうことは明らかである。

【0071】

本発明の化合物は、複合治療を提供するために、さらに他の薬剤と組み合わせることを使用することができる。当該組み合わせにより式Iの化合物の活性が消失してしまうようなことが無い限り、医薬的に活性な成分との化学的に適合し得る組み合わせを含めることが意図される。本発明の化合物、及びこれと組み合わせる他の薬剤は、別々に投与しても、連続投与しても、又は同時投与しても良いことが理解されるであろう。

30

【0072】

医薬品組成物を調製する方法及び医薬品用の担体については、Remingtonの「医薬品の科学」、第20版、Williams & Wilkins（米国、ペンシルバニア州）などの教科書の中に記載されているように、当分野においては良く知られているところである。

【0073】

本明細書で使用されているように、「医薬品用担体」という用語は、医薬品に使用できる、式Iの化合物を対象に送入するための溶媒、懸濁剤、又はベヒクルを意味する用語である。当該担体は液体であっても、又は固体であっても良く、心に描いた投与計画に基づいて選ばれる。各担体は、当該組成物に含まれる他の成分と混ぜても弊害が無く、対象を傷つけることが無いという意味において、「医薬品に使用できる」ものでなければならない。

40

【0074】

式Iの化合物は、医薬品に使用できる従来から使用されている無毒の担体、補助薬剤、及びベヒクルを含む投与単位処方を使用した、経口投与、局所投与、又は非経口投与することができる。本明細書で使用する「非経口投与」という用語には、皮下注射、肺又は鼻腔投与用のエアロゾル、静脈内、筋肉内、鞘内、頭蓋内への注射又は点滴の手法による投与が含まれる。

【0075】

本発明は、局所投与、経口投与、及び非経口投与に適した、本発明による新規な治療方法

50

で使用するための医薬品処方を、提供するものでもある。本発明の化合物は、錠剤、水性又は油性の懸濁液、薬用ドロップ、トローチ、粉体、顆粒、乳液、カプセル、シラップ、又はエリキシル剤として、これを経口投与することができる。経口投与用の組成物には、医薬品として優美且つ美味な調剤を造りだすために、甘味料、香辛料、着色剤、及び保存剤のグループから選ばれる１種類又は２種類以上の薬剤を添加することもできる。適切な甘味料には、シュクロース、ラクトース、グルコース、アスパルタム、及びサッカリンが含まれる。適切な分解剤には、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンテンガム、ベントナイト、アルギン酸、又は寒天が含まれる。適切な香辛料には、ペパーミント油、冬緑油、チェリー、オレンジ、又はキイチゴの薬味が含まれる。適切な保存剤には、安息香酸ナトリウム、ビタミンE、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、又は重亜硫酸ナトリウムが含まれる。適切な潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、又はタルクが含まれる。適切な時間遅延剤には、グリセリルモノステアレート、又はグリセリルジステアレートが含まれる。錠剤には、活性成分が、無毒の医薬品に使用でき、錠剤の製造に適した賦形剤に混合された状態で添加される。

10

【0076】

これらの賦形剤には、例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；(2)コーンスターチ又はアルギン酸などの顆粒化剤及び分解剤；(3)スターチ、ゼラチン、又はアカシアなどの結合剤；及び(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクなどの潤滑剤などを使用することができる。これらの錠剤は、その分解及び胃腸管への吸収を遅延させてその作用がより長く持続するように、既知の技術によりこれをコーティングしても、又はコーティングしなくても良い。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの時間遅延物質を使用することもできる。米国特許、第4,256,108号；第4,160,452号；及び第4,265,874号に記載されている手法を使用してコーティングを実施し、浸透性の治療用錠剤を形成させて薬剤の放出を制御することもできる。

20

【0077】

本発明の方法で使用する式Iの化合物及び医薬活性剤は、これを注射し、又は時間をかけて漸次灌流して、各独立に又は一括して非経口投与し、生体内でこれを適用することができる。投与は、例えば浸透ポンプにより、静脈内投与法、動脈内投与法、腹腔内投与法、筋肉内投与法、皮下投与法、腔内投与法、経皮投与法、又は点滴法により行うことができる。生体外試験において、これらの薬剤を生物学的に使用可能な適切な緩衝液の中に添加又は溶解させ、細胞又は組織の中へ送入することができる。

30

【0078】

非経口投与用の調剤には、滅菌された水溶液又は非水溶液、懸濁液、及び乳液が含まれる。非水溶媒の例として、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを挙げることができる。水性担体には、食塩水及び緩衝媒体を含む水、アルコール/水溶液、乳液、又は懸濁液などが有る。非経口ベヒクルには、塩化ナトリウム溶液、リンゲルのデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸塩化リンゲルの静脈内ベヒクル〔液及び栄養補給剤、電解質補給剤（リンゲルのデキストロースに基づくもの等）などを含む〕が有る。保存剤、及び例えば抗微生物剤、抗酸化剤、キレート剤、成長因子、及び不活性ガスなど、その他の添加剤も加えることができる。

40

【0079】

一般に、「治療する」、「治療」などの用語は、本明細書では対象又は組織に影響を与えて、希望する医薬的及び/又は生理的な効果を得ることを意味するものとする。この効果は、「痛みの刺激の認識を変えること」であると考えられる。この効果は、完全又は部分的に知覚、状態、症状、又は病気を予防するという見地から、予防的であると云える。「無感覚状態」に関連して、「治療する」という用語は「痛い」という知覚を治療し、又は予防することに対して適用される用語である。本明細書の他の文脈の中で使用される「治

50

療」という用語は、脊椎動物、哺乳動物、特にヒトに起こる状態、症状、又は病気を治療又は予防することを意味し、(a)状態、症状、又は病気が、これらの状態、症状、又は病気に予め罹り易くなっているとしても、まだ「罹った」とは診断されていない対象の中で新たに起こらないように、これを予防すること；(b)病気を抑制すること、即ち、その進行を止めること；或いは(c)病気の影響を軽減又は改善すること、即ち、病気の影響を退行させることを含むものとする。

【0080】

本発明は、(痛みなどの)知覚又は病気を改善するために有用な、種々の医薬品組成物も対象にしている。本発明の態様の一つに基づく医薬品組成物は、式Iの化合物、その類似体、その誘導体、又はその塩；或いは式Iの化合物と、1種類又は2種類以上の医薬品活性を有する化合物とを、担体、賦形剤、及び添加剤又は補助剤を使用して、対象への投与に適した形状に組み合わせて調製される。頻繁に使用される担体又は補助剤には、炭酸マグネシウム；二酸化チタン；ラクトース、マンニトール、及びその他の糖類；タルク；ミルクトンパク質；ゼラチン；スターチ；ビタミン；セルロース及びその誘導体、動植物油；ポリエチレングリコール；及び水、アルコール、グリセリン、及び多価アルコールなどの滅菌溶媒が含まれる。静脈内ベヒクルには、液体及び栄養補給剤が含まれる。保存剤には、抗微生物剤、抗酸化剤、キレート剤、及び不活性ガスが含まれる。

医薬品に使用できるその他担体には、例えばRemingtonの「医薬品の科学」、第20版、Williams及びWilkins(2000)；及び英国国民医薬品集(British National Formulary)第43版(英国医学会、及び大英帝国王室医薬品協会(British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain)、2002；<http://bnf.rhn.net>)の中に記載されているような塩、保存剤、緩衝剤などを含有する水溶液、無毒賦形剤が含まれる。これら文献の内容は、参考のために本明細書の中に引用した。当該医薬品組成物の中に添加される種々の化合物のpH及び正確な濃度には、当分野で使用される日常的な手法に従って調節される。Goodman及びGilmanの「治療法のための薬理学的基礎(第7版、1985)」を参照されたい。

【0081】

当該医薬品組成物は、好ましくは投与単位で調剤され、投与される。固体の投与単位には錠剤、カプセル、及び座薬が使用される。対象の治療を行うためには、当該化合物の活性、投与方法、障害の程度、年齢、及び対象の体重により、毎日の投与量を変化させることができる。しかし、状況によっては、1日当たりの投与量が比較的に高い方が適している場合も有り、比較的に低い方が適している場合も有る。1日当たりの量を決めて投与を行う場合、この量を個々の投与単位の形で一度に投与する方法も有れば、これより小さな幾つかの投与単位に分け、これらを一度に投与する方法も有れば、幾つかに分けた投与単位を一定の間隔を開けて順次投与して行く方法も有る。

【0082】

本発明による医薬品組成物は、その治療有効量を局所投与することもできれば、全身投与することもできる。これら投与方法に対して有効な投与量は、当該対象の病気の程度、体重、及び一般的な状態により変化するのであることは勿論である。一般に、生体外で使用される投与量は、当該医薬品組成物の原位置投与に対する有効量に対して有用な指針を提供するものと考えられており、動物モデルを使用して細胞毒による副作用の治療に対する有効投与量を決定することも可能である。

Langer; Science 249, 1527(1990)の中には、種々の検討結果が記載されている。経口投与用の処方、硬いゼラチンのカプセルの形に調剤することができ、その中で活性成分が不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混じり合っている。これらを軟らかなゼラチンカプセルの形にすることもでき、その中で活性成分は水、ピーナツ油、液状パラフィン、又はオリーブ油などの油性媒体と混じり合っている。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

水性懸濁液には、通常、活性物質が水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混じり合った状態で含まれている。このような賦形剤として、

(1) セルロースカルボキシメチルナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアラビアゴムなどの懸濁剤；

(2) (a) 天然に存在するレシチンなどのホスファチド、(b) 酸化アルキレンと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン；(c) 酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール；(d) 酸化エチレンと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステル縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール；或いは(e) 酸化エチレンと、脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導された部分エステルの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの分散剤又は湿潤剤；

を使用することができる。

【 0 0 8 4 】

当該医薬品組成物は、水性又は油性の注射用滅菌懸濁液の形で調剤することができる。この懸濁液は、既知の方法により、これらの適切な分散剤又は湿潤剤、及び上記の懸濁剤を使用してこれを処方することができる。この注射用滅菌調剤は、無毒非経口投与処方に使用し得る希釈剤又は溶媒中に溶解又は懸濁させた、注射用の滅菌溶液又は懸濁液であっても良い。使用可能なベヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液、及び塩化ナトリウムの等張溶液が有る。さらに、溶媒又は懸濁媒体として、不揮発性の滅菌油を使用すると便利である。

この目的で、合成モノ又はジグリセリドを含む、口当たりの良い不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能な調剤用途に使用されている。

【 0 0 8 5 】

式 I の化合物は、小型単層小胞、大型単層小胞、及び多層小胞など、リポソーム送込系の形でこれを投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンなど、種々のリン脂質から形成することができる。

【 0 0 8 6 】

式 I の化合物は、動物用組成物の形で使用する目的で、これを提供することができる。当該動物用組成物は、例えば、当分野において従来から使用されてきた方法により、これを調製することができる。このような動物用組成物の例として、下記の投与方法に合わせて調製された下記の組成物を挙げることができる。

(a) 経口投与、外部塗布、例えばドレンチ（即ち水溶液、非水溶液、又は懸濁液）；飼料と混ぜる錠剤又は大丸薬、粉体、顆粒、或いはペレット；舌塗布用のペースト；

(b) 非経口投与、例えば皮下、筋肉内、又は静脈内注射、例えば滅菌した溶液又は懸濁液として；或いは（適切な場合）乳房内注射により懸濁液又は溶液を乳首を経由して乳房の中へ導入する；

(c) 局所塗布；例えば、クリーム、軟膏、又はスプレーとして皮膚に塗布する；或いは

(d) 局所塗布；例えば、ベッサリ、クリーム、又は泡として塗布する。

【 0 0 8 7 】

本発明による式 I の化合物の投与水準は、約 0 . 5 m g - 約 2 0 m g / 体重 k g / 日の程度であり、好ましくは約 0 . 5 m g - 約 1 0 m g / 体重 k g / 日（約 5 m g - 約 3 g / 患者 / 日程度であるが、最終看護患者の場合においては約 5 g - 約 1 0 g / 患者 / 日程度）である。単一投与量の調剤を製造するために当該担体物質と組み合わせることのできる活性成分の量は、治療を受ける受容者及び投与方法により異なってくる。

例えば、ヒトへの経口投与のために意図される処方には、約 5 m g - 1 g の活性化合物を、適切且つ便利な量の担体物質（合計組成物量に対して約 5 - 9 5 パーセント）とともに添加することができる。投与単位形態には、通常、約 5 m g - 5 0 0 m g の活性成分が含

10

20

30

40

50

まれている。

【0088】

本発明の化合物は、スケジュールの中で少なくとも合計2回に分けて投与を行うように分割投与スケジュールに沿って投与しても、又はこのような投与スケジュールを取らなくても良い。投与は、好ましくは、少なくとも2時間毎、乃至最長4時間以上毎に行われる。例えば、当該化合物は、1時間毎、又は半時間毎に行うこともできる。一つの優先的態様において、当該分割投与治療法は、第一投与後における血液中の活性化合物濃度が最高血漿濃度に対して約5 - 30%の水準に到達するのに十分な間隔を第一投与から置いて、その後における当該活性成分の有効血中量を維持するために本発明の化合物の第二投与を行うことにより構成される。その後において、各先行投与から、好ましくは血漿濃度がその直前の先行最高値に対して約10 - 50%に減少したときに、対応する間隔を置いて1回又は2回以上の投与を行うこともできる。

10

【0089】

しかし、特定の患者に対する特定の投与水準は、使用する化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性、食餌、投与時間、投与経路、排泄速度、医薬品の組み合わせ、及び治療対象の病気の程度など、種々の要因により変化するであろうことは、容易に理解されるところである。

【実施例】

【0090】

次に、下記の非限定例及び図面を参照しながら、本発明を詳細に説明する。

20

【0091】

例1：Xが直鎖アルキルである場合の前駆体 $YN - X - NH_2$ の調製

直鎖アルキル基を含む化合物のアミン前駆体の合成方法において、スペーサー基「X」はPCT/AU00/00062の中で既に開示されているので、その完全開示を本文書の中へ参考文献の形で引用した。その1例について下記に述べる。

【0092】

例1a：3, 6 - ビス(t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (2 - シアノエチル) モルヒナンの調製

参考文献：J. A. Bell 及び C. Kenworthy Synthesis, 650 - 652, 1971

30

3, 6 - ビス(t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシモヒナン(0.26g、0.52mmol)を絶対アルコール(3mL)の中に溶解させ、アクリロニトリル(0.07mL、1.0mmol)を室温でこれに滴加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で溶媒を蒸発させ、白色の固体(収量：0.26g、90%)を得た。

【0093】

例1b：(5, 6) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N - アミノイミノメチルアミノプロピル) モルヒナン - 3, 6 - ジオール(KRS - 2 - 47)の合成

3, 6 - ビス(t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (アミノプロピルモルヒナン)の調製

40

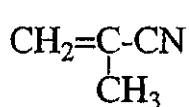
3, 6 - ビス(t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - シアノエチルモルヒナン(200mg、0.36mmol)の乾燥エチルエーテル(5mL)溶液を、水素化リチウムアルミニウム(0.13g、3.6mmol)の乾燥エチルエーテル(5mL)懸濁液に滴加した。室温で3時間攪拌した後、この反応混合物に湿潤エーテルを添加し、さらに10%水酸化ナトリウム(1.5mL)を添加した。この溶液を濾過し、得られた白色沈殿物をエーテルで洗浄した。エーテル層を減圧下で蒸発させ、無色透明の液体として当該アミンを得た(収量：0.2g、99%)。

【0094】

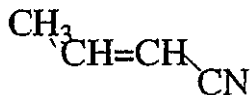
例2：Xが分岐鎖アルキルである場合における前駆体 $YN - X - NH_2$ の調製

50

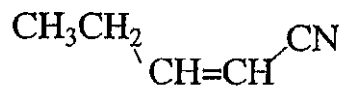
アクリロニトリルの代わりに容易に入手できる下記の化合物を使用して、例 1 a 及び 1 b を繰り返し実施し、対応するアミン前駆体 $Y-N-X-NH_2$ (X は対応する分岐鎖アルキル) を得た。



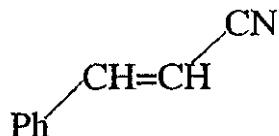
メタアクリロニトリル



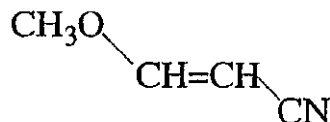
クロトノニトリル



シス-ペント-2-インニトリル



3-フェニルアクリロニトリル



メトキシアクリロニトリル

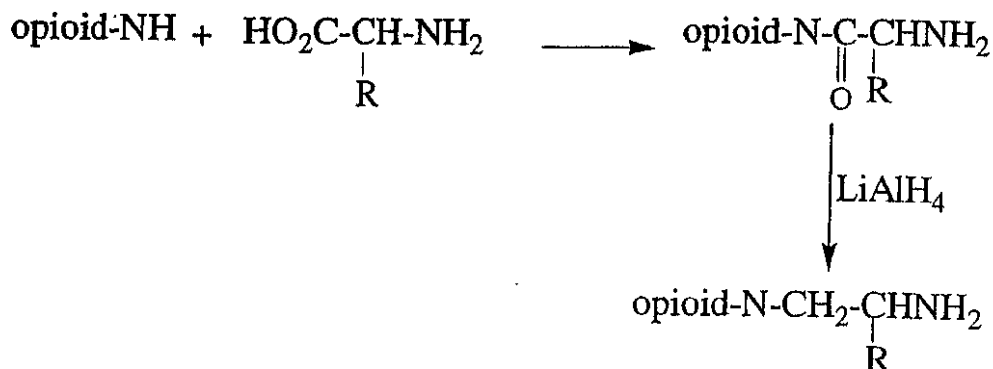
10

20

【0095】

例 3 : X が分岐鎖アルキルである場合における前駆体 $Y-N-X-NH_2$ の調製

例 2 の代替例として、脱メチル化オピオイドを - アミノ酸と反応させることにより、先ずアミドを生成させ、次にこれをスペーサー中に 1 個の炭素原子を持つ分岐鎖を含むアミンに還元して、前駆体 $Y-N-X-NH_2$ を調製した。 - アミノ酸は、広い範囲のものが市販されている。

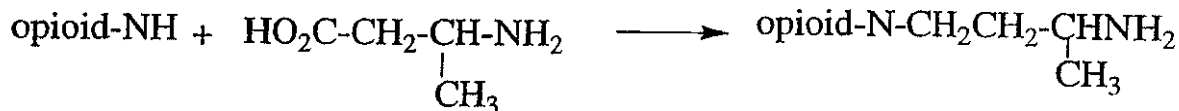


30

【0096】

例 2 のもう一つの代替例として、 - アミノ酸 (例えば、3 - アミノブタン酸) を使用して、その主鎖の中に 3 個の炭素原子を持った分岐鎖基を有する化合物を造ることができる。

40



【0097】

例 4 : X がアルキニレンである場合における前駆体 $Y-N-X-NH_2$ の調製

一端に保護アミノ基、もう一端にヒドロキシ基を含む化合物の調製には、Albeck ,

50

A.ら、Tetrahedron, 2000, 56, 1505-1516の中で開示されている下記の方法が使用される。次に、D. Poirierら、Tet. Lett., Vol 35, 7, 1051, 1995記載の方法を使用し、その注意事項を考慮に入れて、この化合物を臭素化(ステップ1)する。下記3件の参考文献の一つに記載されている条件及び方法を使用して、当該臭素化物を当該オピオイドと反応させた。

1. NaOH/イソプロパノール - Limanov, V. E., Myazina, N. Y. Zh, Prikl Khim. 1988, 61(10), 2365-8

2. KOH/トリエチルアミン - Mohri, K. Suzuki, K. Usui, M, I sobe, K, Tsuda, Y. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1995, 43(1), 195-61

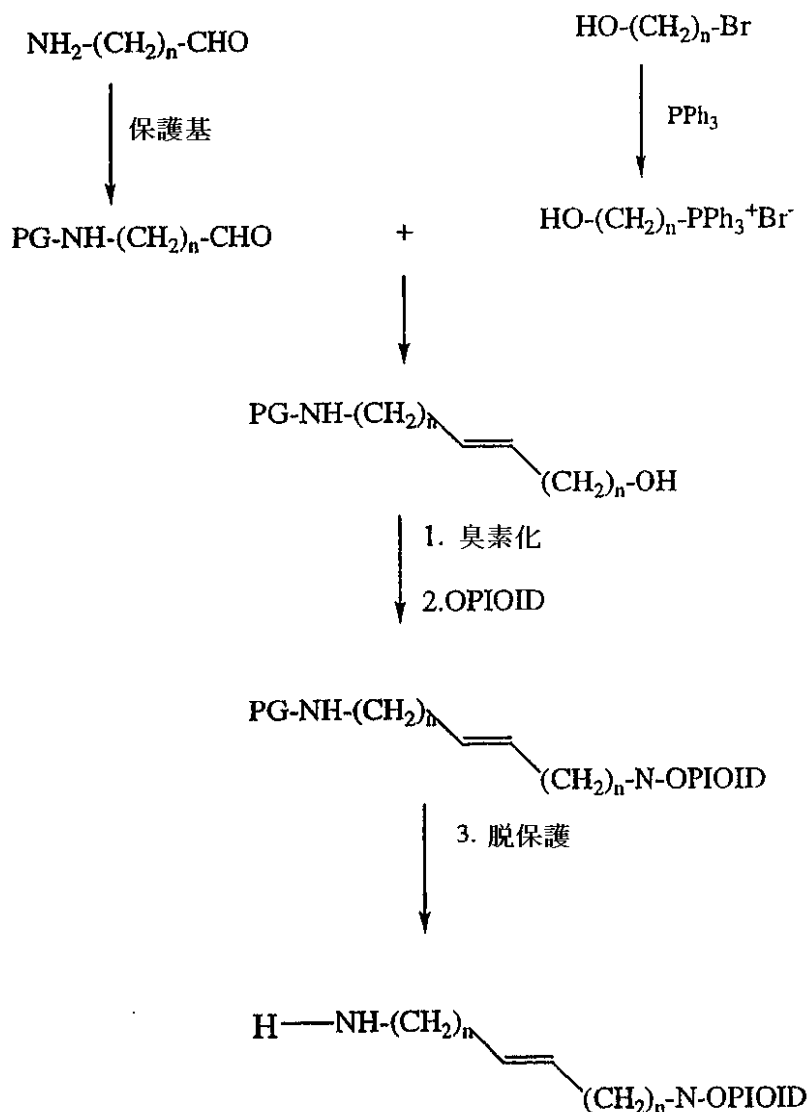
10

3. CsOH - Salvatore, R. Nagle, A. Schmidt, S. Jung, K. Organic Letters, 1999, 1(12), 1893-96

その後、Albeckらの論文の中にその概要が述べられている方法及び条件に従ってこのアミンを脱保護し、YN-X-NH₂(Xはアルケニレン基)を得る。

【0098】

例5：式Iのモノアリアル置換化合物を前駆体YN-X-NH₂又はYN-Hから調製する方法



20

30

40

【0099】

50

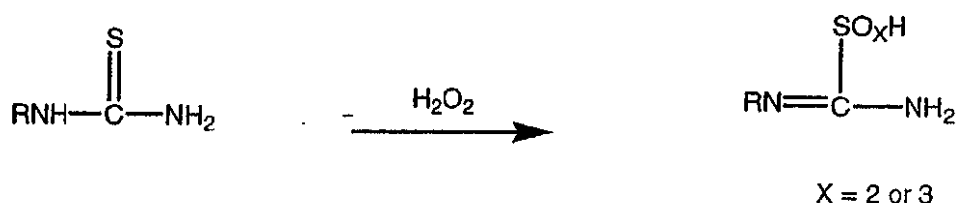
モノアリール基で置換されたグアニジンは、上記にその概要を記したアミンから、種々の手法でこれを合成することができる。

【 0 1 0 0 】

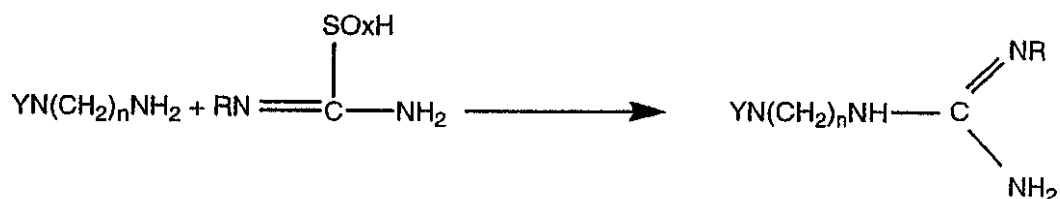
モノアリール置換したグアニジンは、種々の方法で調製することができる。例えば

(a) 対応するアミン〔 $YN - X - NH_2$ 又は $YN - H$ 、例えば $YN - (CH_2)_n - NH_2$ 〕をモノ置換チオ尿素のスルホン酸と反応させる方法。

当該スルホン酸は、当該チオ尿素を、 $H_2O_2 / NaMOO_4$ などの酸化剤と反応させて調製する (Maryanoff ら、1986)。



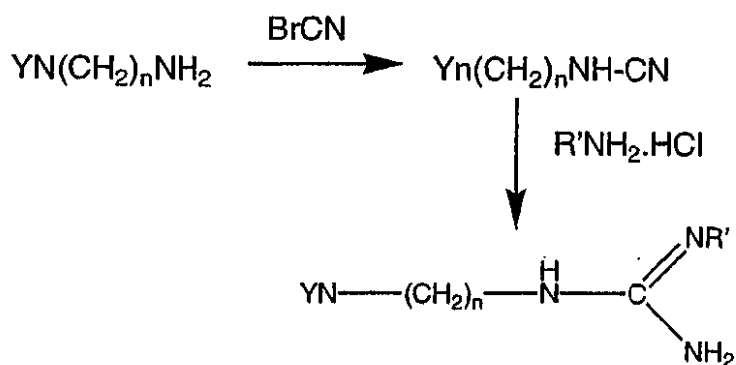
10



20

R は、式 I において定義した通りである。

(b) 当該アミンを臭素化シアノゲンと反応させてシアナミドを調製し、次にこれを適切なアミン ($R'NH_2$) と反応させる方法 (Reddy L. N. ら 1994)。



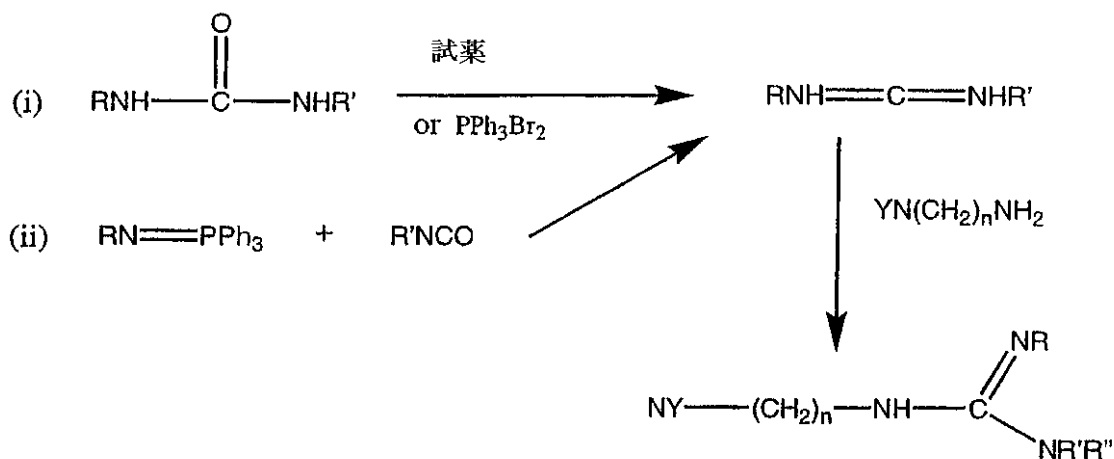
30

【 0 1 0 1 】

例 6 : 式 I におけるジアリール置換化合物の調製

40

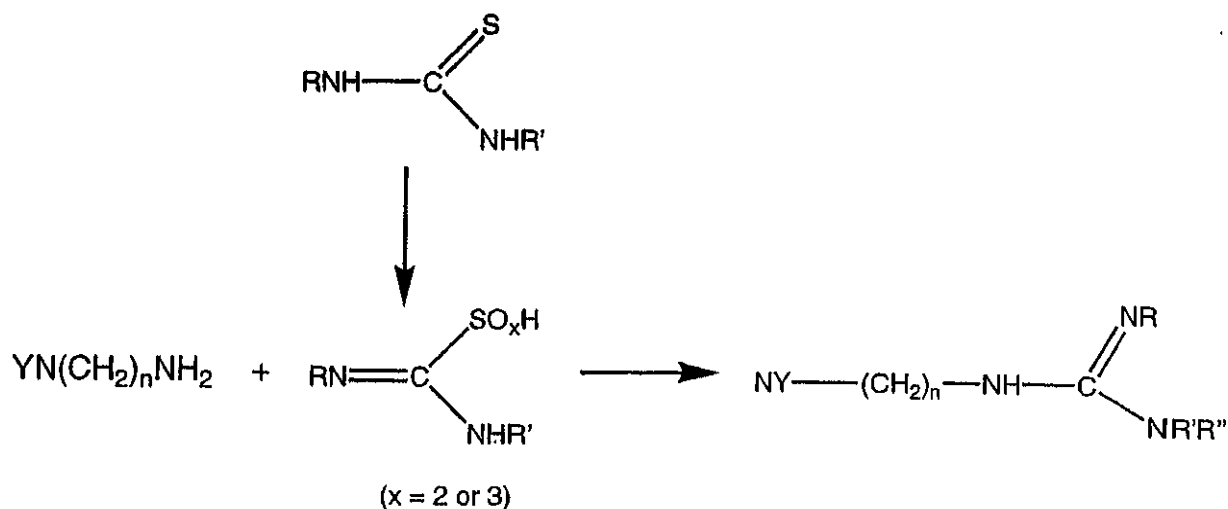
対応するアミン $YN - X - NH_2$ から、これをカルボジイミドと反応させることにより、ジアリール置換グアニジンを合成することができる。カルボジイミドは、対応する尿素から、これを Burgess 試薬などの脱水剤と反応させる (Barvian ら、1997) か、又は下記の反応式 (i) に示したように二臭素化トリフェニルホスフィンと反応させる (Palomo ら、1981) ことにより調製される。又下記の反応式 (ii) に示したように、イソシアネートを市販の N - (トリフェニルホスホラニリデン) アニンと反応させることにより、カルボジイミドを調製することもできる。カルボジイミドの中にも、市販されているものが有る。フェニル基上には広範囲の置換基が存在する可能性があり、R 及び R' は同じ基であっても、又は異なる基であっても良い。



10

(b) 二置換グアニジンは、当該アミンを酸化ジアリールチオ尿素と反応させることにより、これを合成することができる。ジアリールチオ尿素は、過マンガン酸ベンジルトリエチルアンモニウムなどの酸化剤を使用して酸化することができる (Ramadasら、2001)。

20



30

【0102】

例7：式Iのトリアリール置換化合物の調製

式Iのトリアリール置換化合物は、3個のアリール基を含むカルボキシイミドアミド前駆体から調製される。当該カルボキシイミドアミド前駆体は、その1種類又は両方の異性体形で存在し、Katritzky, A. R. ら、J. Org. Chem., 2001, 66, 2854-2857記載の方法及び条件を使用して合成される。ベンゾトリアゾール-1-カルボキシイミドアミドの合成に使用されるこれらの方法は、参考文献としてここに引用した。

40

【0103】

上記にその概要を述べた方法の一つにより調製された化合物YN-H又はYN-X-NH₂は、R、R'、及びR''を含むベンゾトリアゾール-1-カルボキシイミドアミドと反応させると式Iの化合物が得られる。

【0104】

例8：ラジカル-X-(NH)_{0又は1}-C(=NR)-NR'R''の前駆体からの式Iの化合物の調製

特に、基X中の酸素など、ヘテロ原子を含む場合、ラジカル-X-(NH)_{0又は1}-C(

50

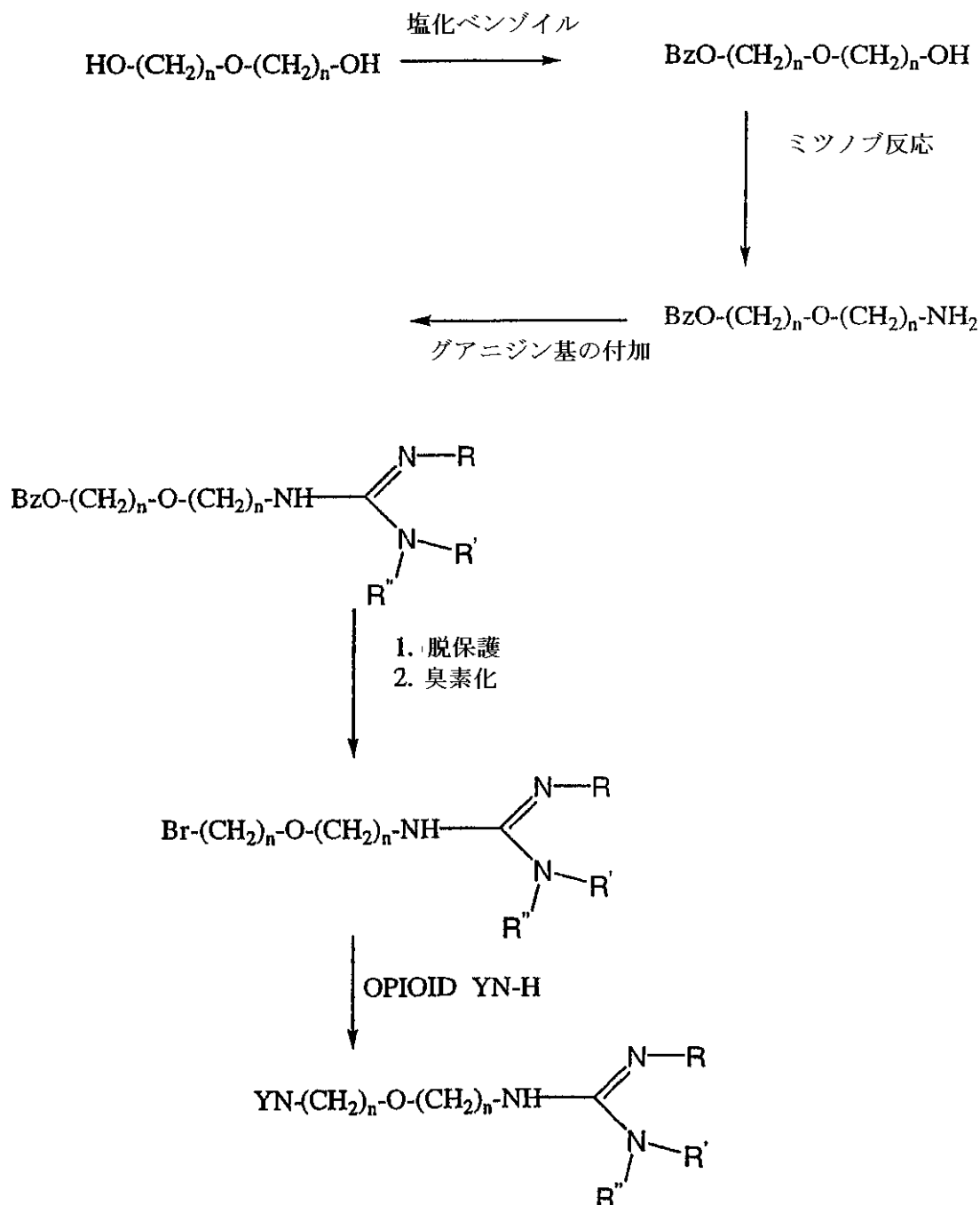
= NR) - NR' R" の前駆体から式 I の化合物を合成することができる。

【 0 1 0 5 】

基 X の中でエーテルを形成させるために、下記の反応機構を使用して式 I の化合物を調製する。

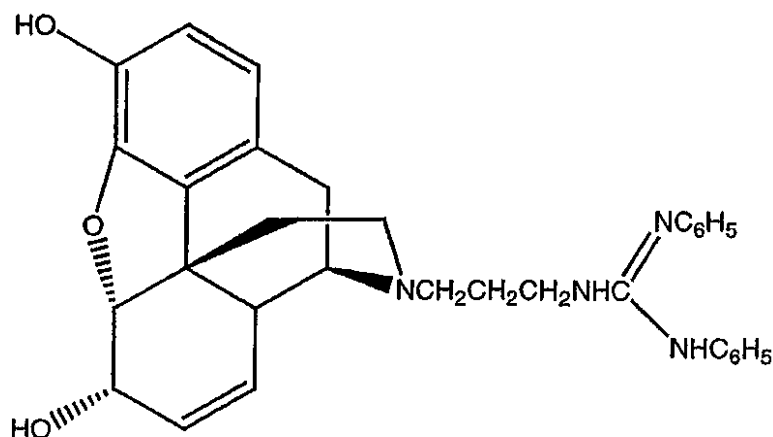
【 0 1 0 6 】

グアニジン基の付加には、上記例 5、6、及び 7 で概説した一般的な手順に、使用するアミンをオピオイド含有アミンではなく、下記機構の中で概説するアミンとする修飾を加えた方法の一つが使用される。その他全ての点において、当該反応に変わりはない。



【 0 1 0 7 】

例 9 : (5 、 6) - 7 , 8 ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 17 - (N , N ' - ビスフェニルカルボキサミジノ 3 - アミノプロピル) モルヒナン , 3 , 6 - ジオール (K R S - 5 - 1 5 0) の合成



KRS-5-150

10

KRS-5-150の合成反応機構

6 (t-ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N, N' - ビスフェニルカルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) モルヒナン - 3 - オールの調製

20

Barvianら(1997)の方法に従ってN, N' - ビス(フェニル)カルボジイミドを調製し、さらに精製を行うことなく、これをそのまま使用した。3, 6 - ビス(t-ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (3 - アミノプロピル) モルヒナン(187 mg、0.336 mmol)を、NaH(60%油溶液、0.016 g、0.403 mmol)の無水DMF(2 ml)懸濁液に、攪拌しながらチッ素雰囲気下で添加した。10分間攪拌を行った後、N, N' - ビス(フェニル)カルボジイミド(97.7 mg、0.504 mmol)のDMF(2 ml)溶液を、10分間かけて滴加した。室温で4時間攪拌した後、当該反応混合物を塩化アンモニウム水溶液(15 ml)で希釈し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウム上で乾燥、濃縮した。塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム = 9 : 2 : 0.2 混合溶媒を使用して粗濃縮物をシリカゲル上でクロマトグラフ精製し、グアニジンの白色固体を得た(収量 = 104 mg、48%)。

30

【0108】

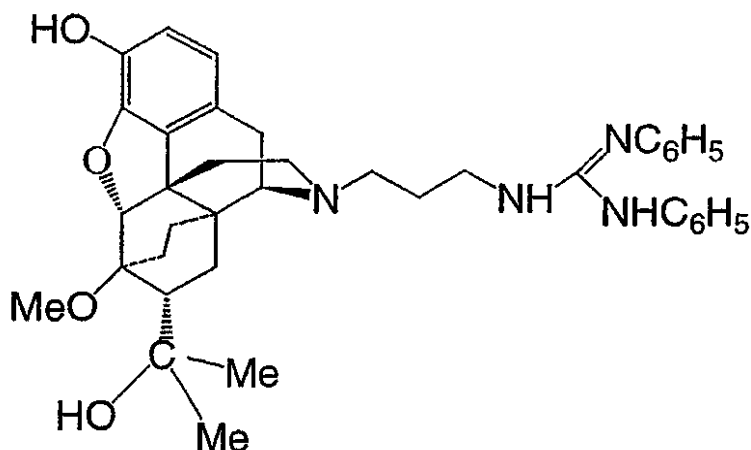
(5, 6) - 7, 8ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N, N' - ビスフェニルカルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) モルヒナン - 3, 6 - ジオール(KRS-5-150)の調製

HFのアセトニトリル/テトラヒドロフラン = 10 : 2の48%混合溶媒溶液0.05 mlを使用して、6 - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N, N' - ビスフェニルカルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) モルヒナン - 3 - オールを脱保護した。この反応混合物を蒸発させ、塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム = 9 : 2 : 0.2の混合溶媒を使用して、得られた白色の固体をシリカゲル上でクロマトグラフ精製し、KRS-5-150の白色固体を得た(収率 = 78%)。M.p. 130 - 132。

40

【0109】

例10: 17 - (N, N' - ビスフェニルカルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 6, 14 - エンド - エタノテトラヒドロノロリパビン(KRS-6-79)の合成



KRS-6-79

10

3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 17 - (N , N ' - ビスフェニルカルボキサミジ
ノ - 3 - アミノプロピル) - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 6 , 14 -
エンド - エタノテトラヒドロノロリパピンの調製

1 , 3 - ジフェニル尿素から、これを臭素化プロモトリフェニルホスフォニウムとトリエ
チルアミンをジクロロメタン中で反応させて、N , N ' - ビスフェニルカルボジイミドを
調製した。臭素化プロモトリフェニルホスフォニウムは、ジクロロメタン中、0 で臭素
をトリフェニルホスフィンの溶液に加えて調製した。

20

参考文献：Palomo, C. Mestres, R. Synthesis 373, 1981

【0110】

無水ジメチルホルムアミド (2 ml) 中の 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 17 -
アミノプロピル - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 6 , 14 - エンド - エ
タノテトラヒドロノロリパピン (250 mg , 0.461 mmol) に、2 mL のジメチ
ルホルムアミド中の N , N ' - ビスフェニルカルボジイミド (0.134 g , 0.691
mmol) を添加し、この反応混合物を一晩、室温で攪拌した。ジメチルホルムアミドを
減圧下で除去し、ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウム = 9 : 1 : 0.1 の
混合溶媒を使用して、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトフラフ精製し、白色の
固体としてグアニジンを得た (収量 : 230 mg , 68%) 。

30

【0111】

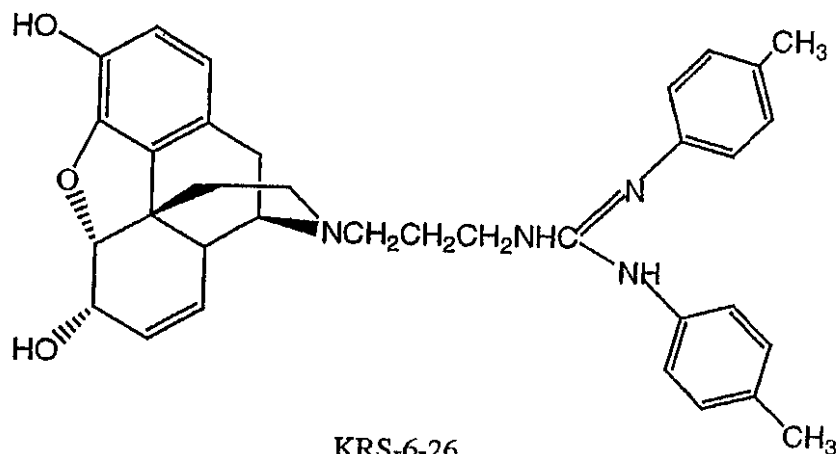
17 - (N , N ' - ビスフェニルカルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) - 7 - (1
- ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 6 , 14 - エンド - エタノテトラヒドロノロリパピ
ン (KRS - 6 - 79) の調製

メタノール中の 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 17 - (N , N ' - ビスフェニル
カルボキサミジノ - 3 - アミノプロピル) - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル
)- 6 , 14 - エンド - エタノテトラヒドロノロリパピン (220 mg , 0.3 mmol) に、フッ化アンモニウム (0.12 g , 3.125 mmol) を添加し、室温で一晩攪
拌した。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウム = 9 : 1 :
0.1 の混合溶媒を使用して、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフ精製し
、白色の固体として KRS - 6 - 79 を得た (収量 : 0.181 g , 96%) 。

40

【0112】

例 11 : (5 , 6) - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 17 - (N , N ' -
ビス - p - トリルカルボキサミジノ 3 - アミノプロピル) モルヒナン - 3 , 6 - ジオール
(KRS - 6 - 26) の合成



10

(5、6)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N,N'-ビス-p-トリルカルボキサミジノ3-アミノプロピル)モルヒナン-3,6-ジオール(KRS-6-26)の調製。

3,6-ビス(t-ブチルジメチルシロキシ)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N-3-アミノプロピル)モルヒナン(223mg, 0.4mmol)を、NaH(60%油溶液、0.0176g, 0.44mmol)の無水DMF(2mL)懸濁液を攪拌しながら、これにチッ素雰囲気下で添加した。10分間攪拌を続けた後、N,N'-ビス-p-トリルカルボジイミド(0.092mg, 0.4mmol)のDMF(2mL)溶液を滴加した。室温で3時間攪拌を続けた後、この反応混合物を塩化アンモニウム水溶液(25mL)で希釈し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を乾燥し、塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム=9:2:0.2の混合溶媒を使用して粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフ精製し、ジシリル保護グアニジン56mg(0.072mmol)とモノシリル保護グアニジン43mg(0.064mmol)の混合物を得た(収率:33%)。

20

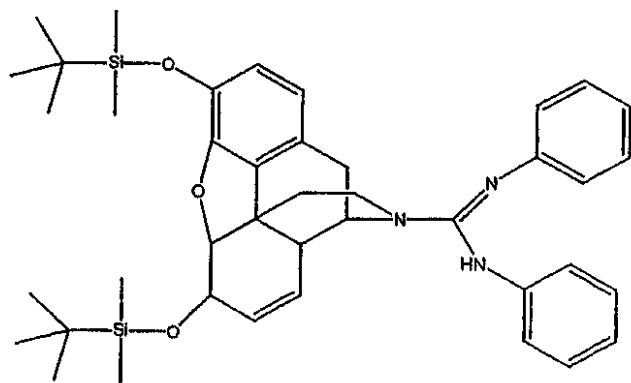
【0113】

HFの48%アセトニトリル/テトラヒドロフラン=10:2の混合溶媒溶液を使用して、保護グアニジン(複数)の混合物を脱保護した。塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム=9:1:0.1の混合溶媒を使用して粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフ精製し、白色固体としてKRS-6-26を得た(収量:65mg, 86%)。M.p. 128-130

30

【0114】

例12: 3,6-ビス(t-ブチルジメチルシロキシ)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N,N'-ビスフェニルカルボキサミジノ)モルヒナン(JFY-050)の合成

JFY-050

10

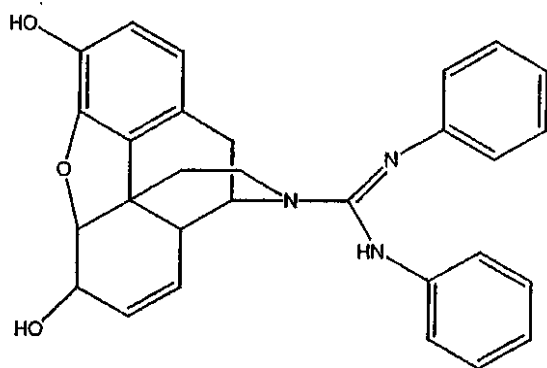
3, 6 - ビス (t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ
 モルヒナン (250 mg、0.5176 mmol) を 2 ml の無水 DMF 中に溶解させ、
 チッ素下で攪拌した。ジフェニルカルボジイミド (150 mg、0.7764 mmol)
 を 1 ml の無水 DMF 中に溶解させ、攪拌下の溶液にゆっくりと添加し、黄色溶液を得た。
 この黄色溶液を攪拌しながら室温で 5 時間放置し、5.2 ml の飽和塩化アンモニウム
 溶液をゆっくりと加えた。生成物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾
 燥させ、減圧下で溶媒を除去した。得られた生成物をさらに真空ポンプを作動させて 4 時
 間乾燥し、黄橙色、粘性の油状物質を得た。何種類かのカラムにより、先ず 90 : 10 :
 1 のジクロロメタン : MeOH : NH₄OH の混合溶媒を溶出液として使用し、次に酢酸
 エチル : ヘキサン = 1 : 1、次に 4 : 1 の混合溶媒を溶出液として使用して、この生成物
 を精製した。得られた生成物は、無色透明の油状物質であった (0.3031 g、86 %)。

20

【 0 1 1 5 】

例 13 : (5、6) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N, N' -
 ビスフェニルカルボキサミジノ) モルヒナン - 3, 6 - ジオール (JFY - 058) の合
 成

30

JFY-058

40

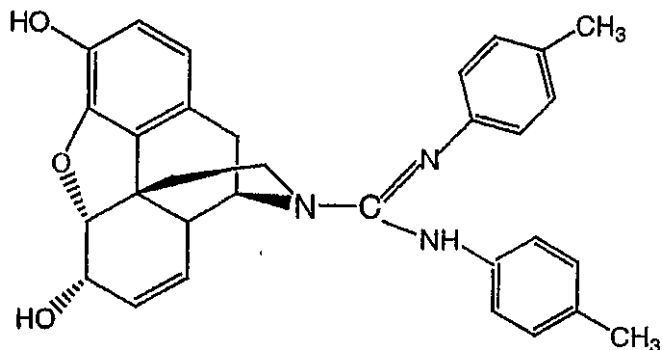
3, 6 - ビス (t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ
 - 17 - (N, N' - ビスフェニルカルボキサミジノ) モルヒナン (0.1739 g、0.
 251 mmol) を 5 ml のメタノールに溶解させ、チッ素雰囲気下で 10 分間攪拌し
 た。次にこの溶液に NH₄F を添加し、チッ素雰囲気下、室温で一晩攪拌を続けた。18
 . 5 時間後に反応を停止させ、減圧下で溶媒を除去した。得られた固体を少量の CH₂Cl
 2 / MeOH / NH₄OH = 90 : 10 : 1 混合溶媒中に一部溶解させ、小型のシリカカ

50

ラムの中へ移し、同じ溶出液の中で操作した。このカラムで繰り返し生成物を処理した。この繰り返しステップは、大型のカラムを使用すれば、恐らくは避けることができたものと思われる。溶媒を減圧下で再び除去し、細かい白色の粉体を得た（0.1475 g、18.2%、73%）。

【0116】

例14：(5、6)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N,N'-ビス-p-トリル-カルボキサミジノ)モルヒナン-3,6-ジオール(KRS-6-85)の合成



KRS-6-85

10

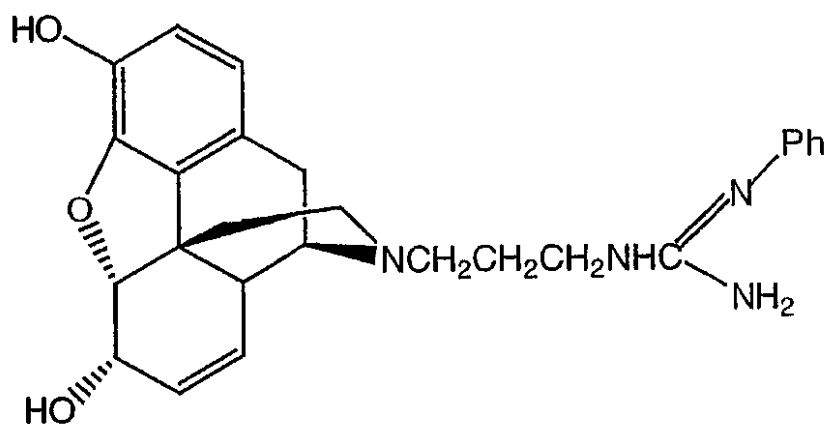
20

1,3-ジ-p-トリルカルボジイミド(0.122 g、0.55 mmol)の無水ジメチルホルムアミド懸濁液を3,6-ビス(t-ブチルジメチルシロキシ)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(3-アミノプロピル)モルヒナン(250 mg、0.5 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に添加した。チッ素雰囲気下、室温で一晩攪拌を続けた後、減圧下でジメチルホルムアミドを除去した。得られた粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン=1:1の混合溶媒を使用してシリカゲル上でクロマトグラフ精製を行い、粘稠な無色の液体として、3,6-ビス-(t-ブチルジメチルシロキシ)-7,8-デヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N,N'-ビス-p-トリルカルボキサミジノ)モルヒナン(0.356 g、0.504 mmol)を得た。フッ化アンモニウムのメタノール溶液(10当量)を使用して、この物質を脱保護した。ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム=9:1:0.1の混合溶媒を使用してシリカゲル上で得られた生成物のクロマトグラフ精製を行い、白色の固体としてKRS-6-85(0.247 g、0.5 mmol、収率:93%)を得た。M.p. 156-158。

30

【0117】

例15：(5、6)-7,8-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-17-(N-フェニル-カルボキサミジノ3-アミノプロピル)モルヒナン-3,6-ジオール(KRS-6-22)の合成



KRS-6-22

10

3, 6 - ビス - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N - フェニルカルボキサミジノ 3 - アミノプロピル) モルヒナンの調製

3, 6 - ビス - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (3 - アミノプロピル) モルヒナン (137 mg、0.246 mmol) のアセトニトリル (1 ml) / テトラヒドロフラン (2 ml) 混合溶媒溶液を、N - フェニルアミノイミノメタンスルホン酸 (0.05 g、0.246 mmol) に添加した。室温で一晩攪拌を続けた後、1 N NaOH で pH を 12 に調節した。溶媒を蒸発させ、10 ml の水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、蒸発させて粗生成物を得た。当該粗生成物をカラムクロマトグラフィにより、ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウム = 9 : 2 : 0.2 次いで 4 : 2 : 2 の混合溶媒を使用してシリカゲル上で精製し、白色の固体としてグアニジン (119 mg、0.176 mmol、収率 : 77%) を得た。

20

【0118】

Maryanoff、C. A. ら、J. Org. Chem. 1986, 51, 1882 - 1884 に従って、N - フェニルアミノイミノメタンスルホン酸を調製した。

30

【0119】

(5, 6) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N - フェニル - カルボキサミジノ 3 - アミノプロピル) モルヒナン - 3, 6 - ジオール (KRS - 6 - 22) の調製

10 当量の HF の 48% アセトニトリル / テトラヒドロフラン = 4 : 1 混合溶媒溶液を使用して、3, 6 - ビス (t - ブチルジメチルシロキシ) - 7, 8 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - (N - フェニルカルボキサミジノ 3 - アミノプロピル) モルヒナンを脱保護した。この反応混合物を蒸発乾固させ、塩化メチレン / メタノール / 水酸化アンモニウム = 9 : 2 : 0.2 の混合溶媒を使用して、得られた粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフ精製した。白色の固体として、KRS - 6 - 22 (81 mg、94%、M. p. = 128) が得られた。

40

【0120】

例 16 : KRS - 5 - 150 の鎮痛活性

マウスのフェニルキノン誘発苦悶モデル (Siegmund ら、1957) を使用して、KRS - 5 - 150 が有する可能性の有る鎮痛活性を評価した。このテストでは、128 mg / kg から 1 mg / kg まで連続 2 倍投与量変動法 (合計投与回数 : 8) を使用して評価を行った。オス又はメスの ICR マウス (体重 : 22 ± 2 g) 3 匹から成るグループを使用してテストを実施した。本テストにおいては、連続 2 倍投与量変動法 (合計投与回数 : 8) を使用した。変動投与量 (1、2、4、8、16、32、64、及び 128 mg / kg) のテスト物質を腹腔内 (IP) 投与した。Tween 80 の 2% 0.9% -

50

N a C l 溶液をベヒクルとして使用し、腹腔内に注射した。比較対照グループにはベヒクルだけを注射した。テスト物質の注射を行ってから 3 0 分後に、1 回当たり 2 m g / k g のフェニルキノン (P Q) を腹腔内 (I P) 注射し、それに続く 5 ~ 1 0 分間に示された苦悶数を記録した。苦悶数がベヒクル処理のグループに対して 5 0 % 以上 (5 0 %) 減少した場合には、鎮痛活性が存在することを示すものとした。

【 0 1 2 1 】

K R S - 5 - 1 5 0

K R S - 5 - 1 5 0 には、6 4、3 2、1 6、8、4、及び 2 m g / k g の投与量において、顕著な活性が見いだされた。これらの結果の概要を表 1 に示す。K R S - 5 - 1 5 0 は、これらの投与量において S t r a u b テール挙動を示すことは無かった。S t r a u b テストは、C N S 活性の指標である。この発見とは対照的に、3 m g / k g のモルヒネに対しては、3 回のテストの中の 1 回で、動物が S t r a u b テールの現象を示した。この事実は、K R S - 5 - 1 5 0 が中枢神経系に対して中枢的な影響を与えること無く、鎮痛効果を示し得ることを示すものである。

表 1

フェニルキノン苦悶モデルにおける鎮痛効果

投与	ルート	投与量	N	苦悶数 個別	平均	% 抑制
ベヒクル (2% Tween 80/0.9%NaCl) (KRS-5-150)	IP	20ml/kg	1	19		
			2	9		
			3	17	15	---
	IP	1mg/kg	1	16		
			2	14		
			3	0	10	33
	IP	2mg/kg	1	8		
			2	1		
			3	4	4	73
	IP	4mg/kg	1	0		
			2	7		
			3	3	3	80
モルヒネ塩酸塩	IP	8mg/kg	1	4		
			2	0		
			3	2	2	87
	IP	16mg/kg	1	0		
			2	4		
			3	5	3	80
	IP	32mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	1	0	100
	IP	64mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
	IP	128mg/kg	1	0		2/3 死亡
			2			
			3			
モルヒネ塩酸塩	IP	3mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0		100

10

20

30

40

50

【0122】

例17: KRS-5-150の鎮痛活性に関するその他試験結果

化合物KRS-5-150に関するその他試験を、MDS Pharma Services-Taiwan Ltd.と契約して実施した。この試験は、鎮痛剤としての当該化合物の効果を、マウスにおけるフェニルキノン誘発苦悶検定（この前の例で説明済）及び放射熱誘発テールフリック反応検定（D'Amourら、1941）で評価するように設計した。

【0123】

フェニルキノン苦悶テストにおいては、3匹のオス又はメスのICR-誘導マウス（体重 22 ± 2 g）で構成されるグループを使用した。フェニルキノン苦悶テストにおいては、腹腔内投与の場合は1、2、4、8、16、32、64、及び128 mg/kgのKRS

- 5 - 1 5 0 (2 % T w e e n 8 0 / 0 . 9 % N a C l 溶液、又は 2 % T w e e n 8 0 溶液) を投与し、経口投与の場合は 1、2、4、8、16、32、又は 64 mg / kg の K R S - 5 - 1 5 0 (上記と同じベヒクルを使用) を投与した。比較対照動物にはベヒクルだけを投与した。腹腔内投与の場合にはテスト物質を投与してから 30 分後に 2 mg / kg のフェニルキノンを経口投与し、経口投与の場合にはテスト物質を投与してから 60 分後に 2 mg / kg のフェニルキノンを経口投与した。いずれの場合においても、投与が終了してから 5 ~ 10 分間後に現れた苦悶回数を記録した。苦悶回数がベヒクル処理を行ったグループに対して 50 % 以上 (50 %) の減少を示した場合、鎮痛活性が存在したものと判定した。

【 0 1 2 4 】

テールフリック検定において、4匹のオス又はメスの I C R マウス (体重 : 22 ± 2 g) を使用し、2 % T w e e n 8 0 / 0 . 9 % N a C l の中に溶解させたテスト化合物を腹腔内投与した。当該化合物は、2 % T w e e n 8 0 - 0 . 9 % N a C l をベヒクルとして使用し、4、8、16、又は 32 mg / kg の投与量で腹腔内に投与した。比較対照動物にはベヒクルだけを投与した。10 mg / kg のモルヒネ - H C l を投与した動物を、正の比較対照として使用した。前処理点 (0 分) において、テールフリック反応を引き出すために、放射熱の焦点光を尾の背面中央部分に当てた。前処理動物においては、フリック反応が 6 ~ 7 . 5 秒以内に現れた。最大カットオフ時間を 15 秒に設定した。各動物について、テスト化合物を投与してから 30 分後に、「痛み」の反応が現れるまでに必要な時間の記録を開始した。テールフリック反応が現れるまでに必要な時間が 50 %

10

20

【 0 1 2 5 】

これらのテスト結果を、表 2 及び 3 にそれぞれ示した。

表 2
フェニルキノン苦悶モデルにおける鎮痛効果

投与	ルート	投与量	N	苦悶数		% 抑制	
				個別	平均		
ベヒクル 2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	20 ml/kg	1	19			
			2	12			
			3	16	16	--	10
KRS-5-150	IP	1mg/kg	1	16			
			2	13			
			3	14	14	13	
	IP	2 mg/kg	1	13			
			2	11			
			3	8	11	31	
	IP	4 mg/kg	1	2			
			2	11			
			3	8	7	(56)	20
	IP	8 mg/kg	1	0			
			2	4			
			3	2	2	(88)	
	IP	16 mg/kg	1	4			
			2	2			
			3	9	5	(69)	
	IP	32 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	(100)	30
	IP	64 mg/kg	1	死亡			
			2	0			
			3	0		1/3 死亡	
	IP	128 mg/kg	1	0			
			2	死亡			
			3	死亡		2/3 死亡	

表 2 (続き)

投与	ルート	投与量	N	苦悶数		% 抑制
				個別	平均	
ベヒクル (2% Tween 80)	oral	20 ml/kg	1	15		
			2	13		
			3	14	14	--
KRS-5-150	oral	1 mg/kg	1	25		
			2	8		
			3	14	16	0
	oral	2 mg/kg	1	9		
			2	21		
			3	11	14	0
	oral	4 mg/kg	1	9		
			2	15		
			3	17	14	0
	oral	8 mg/kg	1	17		
			2	21		
			3	6	15	0
	oral	16 mg/kg	1	6		
			2	17		
			3	18	14	0
	oral	32 mg/kg	1	12		
			2	14		
			3	18	15	0
	oral	64 mg/kg	1	12		
			2	5		
			3	18	12	14

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

KRS - 5 - 150 は、I P 投与を行った場合には活性を示したが、経口投与を行った場合には活性を示さなかった。128 mg / kg の KRS - 5 - 150 を I P 投与した場合には、3 匹のテスト動物の中 3 匹が軽度の震えを示し、3 匹のテスト動物の中 3 匹が呼吸深度の増加を示し、3 匹のテスト動物の中 3 匹が軽度の酸素欠乏症の発症を示し、腹腔内投与を行った後 30 分以内に 3 匹のテスト動物の中 2 匹が死亡した。

【 0 1 2 7 】

64 mg / kg の KRS - 5 - 150 を I P 投与した場合、腹腔内投与を行ってから 30 分以内に、3 匹のテスト動物の中 1 匹が死亡した。

表 3
テールフリックモデルにおける鎮痛効果

投与	ルート	投与量	N	反応時間 (秒)		% 抑制
				0 タイム	30 分	
ベヒクル (2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	20 ml/kg	1	6.4	6.3	10
			2	6.2	6.4	
			3	6.4	6.3	
			4	6.3	6.4	
			平均	6.3	6.4	
KRS-5-150	IP	4mg/kg	1	6.3	6.2	5
			2	6.4	6.4	
			3	6.2	7.4	
			4	6.3	6.2	
			平均	6.3	6.6	
	IP	8mg/kg	1	6.3	6.4	20
			2	6.5	6.8	
			3	6.3	6.5	
			4	6.4	6.7	
			平均	6.4	6.6	
	IP	16mg/kg	1	6.2	6.3	2
			2	6.3	6.5	
			3	6.2	6.2	
			4	6.4	6.4	
			平均	6.3	6.4	
	IP	32mg/kg	1	6.5	6.7	30
			2	6.3	8.7	
			3	6.3	6.5	
			4	6.4	8.4	
			平均	6.4	7.6	
モルヒネ塩酸塩	IP	10mg/kg	1	6.3	>15.0	(100)
			2	6.2	>15.0	
			3	6.5	>15.0	
			4	6.3	9.4	
			平均	6.3	13.6	

40

【 0 1 2 8 】

表 2 に示したように、フェニルキノン誘発苦悶検定において、4、8、16、及び32 mg / kg を腹腔内投与することにより顕著な活性が観察されたが、経口投与を行った場合においては当該活性が認められなかった。さらに、腹腔内投与後において、投与量 64 mg / kg において 1 / 3 の死亡率が、又投与量 128 mg / kg において 2 / 3 の死亡率が観察された。テールフリック検定において、使用した 4 水準の投与量の中で腹腔内注射後に顕著な活性を示したものは存在しなかった。但し、32 mg / kg の投与量において、テールフリック反応が軽度の延長 (19 %) を示した。このように、当該化合物はモルヒネと比較して活性は低い。KRS - 5 - 150 を投与したマウスの中で、Straub テール挙動を示したものは存在しなかった。

50

【0129】

テールフリックテストは、中枢神経系に対する活性を含むものと考えられ、従ってStraubテールテストの結果を確認する手段でもある。

【0130】

例18：KRS - 6 - 26及びJFY - 058の鎮痛活性

MDS Services - Taiwan Ltd. と契約を結び、化合物KRS - 6 - 26及びJFY - 058に関する試験を実施した。この試験は、実施例13において詳しく説明したフェニルキノン誘発苦悶検定(Siegmundら、1957)における鎮痛剤として、当該化合物の効果を評価するように設計した。

【0131】

各場合について、連続2倍投与量変動法を使用して、128mg/kgから1mg/kgまで試験を実施した(合計投与量数：8)。3匹のオス又はメスのICRマウス(体重 22 ± 2 g)のグループを使用した。テストには、連続2倍投与量変動法を使用した(合計投与量数：8)。テスト物質の変量(1、2、4、8、16、32、64、及び128mg/kg)を腹腔(IP)投与した。0.9% NaClを溶媒とするTween 80の2%溶液をベヒクルとして使用し、腹腔内に注射した。比較対照グループにはベヒクルだけを投与した。テスト物質を腹腔内注射した30分後に2mg/kgのフェニルキノン(PQ)を腹腔内(IP)注射し、その後5～10分の間に現れた苦悶の回数を記録した。苦悶回数がベヒクルだけで処理したグループに対して50パーセント以上(50%)減少した場合、鎮痛活性が有るものと判断した。

【0132】

KRS - 2 - 26

腹腔内注射により投与を行った後、投与量128、64、32、16、8、4、2、及び1mg/kgにおいて、KRS - 2 - 26に顕著な活性が見いだされた。これらの結果の概要を表4に示す。128、64、及び32mg/kgというKRS - 6 - 26の比較的に高い投与量において、3匹のテスト動物中2匹が軽度のStraubテール挙動及び立毛を示した。16mg/kgにおいて、軽度のStraubテール挙動を示したテスト動物は、1匹だけであった。8mg/kgを投与した動物では苦悶回数の92%が抑制され、これより高い投与量においては100%が抑制され、死亡した動物は1匹も存在しなかった。これらの結果は、モルヒネと比較して非常に好ましいものであり、KRS - 2 - 26が、中枢神経系に対して重大な影響を及ぼすことなく鎮痛効果を発揮できる能力を有することを示している。

【0133】

JFY - 058

128、64、32、及び16mg/kgのJFY - 058を腹腔注射して投与したところ、顕著な活性が見いだされた。これらの結果の概要を表5に示す。投与後40分間の観察時間中に、Straubテール挙動を示したテスト動物は1匹も居なかった。この事実は、JFY - 058に、中枢神経系に対して重大な影響を及ぼすことなく鎮痛効果を発揮し得る能力が備わっていることを示している。モルヒネ-HClを3mg/kgを投与した場合、3匹のテスト動物の中の2匹に、軽度のStraubテール現象が認められた。モルヒネ-HClだけを投与した場合と比較して、JFY - 058の効果は非常に優れたものであることが分かる。

表 4
フェニルキノン苦悶モデルにおけるKRS-6-26の鎮痛効果

投与	ルート	投与量	N	苦悶数		% 抑制	
				個別	平均		
ベヒクル 2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	10 ml/kg	1	10			
			2	15			
			3	12	12	--	10
KRS-6-26	IP	1mg/kg	1	0			
			2	13			
			3	4	6	50	
	IP	2 mg/kg	1	13			
			2	2			
			3	4	6	50	
	IP	4 mg/kg	1	0			
			2	7			
			3	2	3	75	20
	IP	8 mg/kg	1	1			
			2	0			
			3	2	1	92	
	IP	16 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	
	IP	32 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	1	0	100	30
	IP	64 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	
	IP	128 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	
モルヒネ	IP	3mg/kg	1	1			40
			2	0			
			3	0	0	100	

表 5
フェニルキノン苦悶モデルにおける JFY-058 の鎮痛効果

投与	ルート	投与量	N	苦悶数		% 抑制	
				個別	平均		
ベヒクル 2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	10 ml/kg	1	17			
			2	29			
			3	22	23	--	10
JFY-058	IP	1mg/kg	1	17			
			2	19			
			3	10	15	17	
	IP	2 mg/kg	1	15			
			2	13			
			3	8	12	33	
	IP	4 mg/kg	1	15			
			2	6			
			3	11	11	39	20
	IP	8 mg/kg	1	3			
			2	15			
			3	14	11	39	
	IP	16 mg/kg	1	2			
			2	1			
			3	8	4	78	
	IP	32 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	1	0	100	30
	IP	64 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	
	IP	128 mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	
モルヒネ	IP	3mg/kg	1	0			
			2	0			
			3	0	0	100	40

【 0 1 3 4 】

例 19 : *in vitro* におけるアヘン剤受容体結合検定

KRS - 5 - 150 及び KRS - 6 - 26 の標的特異性の特徴を明らかにするために、放射リガンドとヒトの - 、 - 、又は μ - アヘン剤受容体との結合を当該化合物が抑制する能力を、商業的に実施されている検定 (MDS Pharma Services 社 ; 検定カタログ番号 : それぞれ 260110、260210、及び 260410) を使用し

て、*in vitro*において10 μ Mの濃度でテストした。

【0135】

これら検定の結果を下記に示す。

ヒトのアヘン剤受容体への放射リガンド結合のテスト化合物による生体外抑制率(10 μ m)

	試験化合物	
	KRS-5- 150	KRS-6- 26
δ -アヘン剤 受容体	79	95
κ -アヘン剤 受容体	79	94
μ -アヘン剤 受容体	98	99

10

20

【0136】

本発明の内容を解き明かし、その理解を深める目的で、これまでにある程度詳細にその内容を説明してきたが、ここで説明した態様及び方法には、本明細書の中で開示した発明概念の範囲から逸脱すること無く、これに種々の修飾及び変更を加えることが可能であり、このことは当分野に精通した人にとって明らかであろう。

【0137】

本明細書の本文中及び下記に挙げた参考文献は、このことを考慮してここに引用したものである。これら参考文献の議論はその著者が確信するところを述べたものではあるが、本出願人はこれら引用文書の正確さ及び適切さに挑む権利を保有するものである。多くの従来技術に関する出版物をここで引用したが、この引用が、オーストラリアにおいても、又は他の如何なる国においても、これらの文書を引用することが、その内容が当該技術に共通する一般知識の一部を形成するものと認めたことを意味しないことは、明確に理解されるところであろう。

30

【0138】

参考文献

REFERENCES

Barvian, M.R et al

Tetrahedron Letters, 38 6799-6802, 1997.

D'Amour, F.E. and Smith, D.L. A method for determining
loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-
79, 1941.

10

Maryanoff, C.A. et al

J. Org. Chem., 51, 1882-1884, 1986.

Palomo C. and Mestres R., *Synthesis* 373, 1981.

Reddy L. N. et al

J. Med. Chem. 37, 260-267, 1994

20

Ramadas K. et al , *Tetrahedron Letters* 42, 343-346, 2001.

Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G.

A method for evaluating both non-narcotic and narcotic
analgesics.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729-731, 1957.

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/014122 A1(51) International Patent Classification: C07D 489/02,
489/04, 489/12, 221/28, 223/06, 211/32, 211/64, 223/14,
221/26, A61K 31/485, A61P 25/04(74) Agent: GRIFFITH HACK; 509 St Kilda Road, Mel-
bourne, VIC 3004 (AU).

(21) International Application Number: PCT/AU02/01088

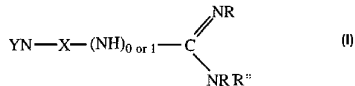
(22) International Filing Date: 9 August 2002 (09.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PR 6938 10 August 2001 (10.08.2001) AU
PR 9640 19 December 2001 (19.12.2001) AU(71) Applicants (for all designated States except US): POLY-
CHIP PHARMACEUTICALS PTY LTD [AU/AU];
Technology House, 6-8 Wallace Avenue, Toorak, VIC 3142
(AU). MONASH UNIVERSITY [AU/AU]; Wellington
Road, Clayton, VIC 3800 (AU).(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:
with international search report(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): JACKSON,
William, Roy [AU/AU]; 30 Through Road, Camberwell,
VIC 3125 (AU). SUBASINGHE, Kamani, Rupika
[AU/AU]; 11 Ilora Court, Glen Waverley, VIC 3150 (AU).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DERIVATIVES OF MORPHINE-LIKE OPIOID COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I) in which YN is a morphine-like opioid radical; X is - a direct bond, an optionally substituted, branched, straight-chained or cyclic alkylene having from 1 to 6 carbon atoms, optionally containing one or two heteroatoms in the alkyl chain, or an optionally substituted, branched or straight-chained alkenylene having from 4 to 10 carbon atoms; and R, R' and R'' are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkene, substituted alkene, alkyne, substituted alkyne, aryl, substituted aryl, heterocycle, substituted heterocycle or cyano provided that at least one of R and R' is aryl, substituted aryl, heterocycle or substituted heterocycle; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, pharmaceutically acceptable derivative, pro-drug, tautomer and/or isomer thereof. The invention also relates to processes for the preparation of the compound of formula (I), pharmaceutical or veterinary compositions containing them or methods of treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation involving them.

WO 03/014122 A1

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

Derivatives of Morphine-like Opioid Compounds

This invention relates to novel derivatives of compounds with opiate receptor agonist or antagonist activity, such as analgesic or related pharmacological activity. In particular, the invention relates to derivatives of morphine-like opioid compounds in which an amidine or guanidine substituted with at least one aromatic group is linked to the tertiary nitrogen atom of the morphine-like opioid.

BACKGROUND OF THE INVENTION

No admission is made that any reference constitutes prior art. A large range of therapeutic compounds is currently used in the treatment of conditions such as allergies, diarrhoea, migraine and other pain conditions, and in the treatment of congestive heart failure. These compounds include compounds with analgesic or related activities, such as anti-tussives, anti-depressants, local anaesthetics, anti-hypertensives, anti-asthmatics, anti-histamines, and anti-serotonins.

However, many of the therapeutic compounds of the types enumerated above have undesirable side-effects, such as the respiratory depression caused by opiates. In particular, many drugs which are useful for their action on the peripheral nervous system have undesirable effects in the central nervous system.

Thus opiates are the most powerful analgesics known, but their usefulness is greatly limited by their side-effects, including severe respiratory depression, and ability to induce addiction and physical dependence.

Despite intensive efforts to design analogues of morphine and related opioids which retain the analgesic activity, but which do not have a deleterious effect on the central nervous system and the bowel, success has been limited. We have attempted to modify the ability of

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 2 -

biologically-active compounds to cross the blood-brain barrier by incorporating a highly polar group into the molecular structure. Thus we have shown that derivatives of the 2N atom of mianserin comprising a guanidino group show H₁ and 5-hydroxytryptamine activity, but show no detectable activity in the central nervous system. In contrast, a compound in which the 2N atom of mianserin was substituted with a urea group still showed pronounced central nervous system activity (Jackson et al; Clin. Ex. Pharmacol. Physiol., 1992 19 17-23 and our U.S. Patent No. 5,049,637).

In our International patent application No. PCT/AU00/00062 (WO99/38869), we showed that compounds obtained by linking a highly charged group to the tertiary nitrogen atom of a morphine-like opioid via a spacer group not only have reduced central side-effects, but retain activity at desired peripheral receptors. We believe that this is a result of the decreased lipophilicity of the compounds, and their resulting decreased ability to penetrate the blood-brain barrier. In particular, those compounds which show activities at opioid receptors retained broad analgesic activity, contrary to the previously accepted state of the art, which teaches that the analgesic effects of morphine-like opioids are mediated from the CNS. The selectivity of these compounds for peripheral opioid receptors not only makes them useful for the treatment of pain without sedative or addictive effects, but also may make them useful for treatment of AIDS and related immune deficiency diseases.

We have now surprisingly found that compounds of this general type in which one or both nitrogen atoms in the amidine or guanidine group are substituted with an aryl group have remarkably high analgesic activity, accompanied by reduced toxicity. These compounds also have the desired decreased ability to penetrate the blood-brain barrier.

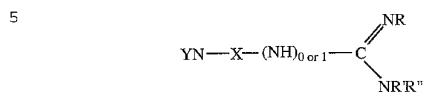
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 3 -

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, the invention provides a compound of formula I



10 in which

YN is a morphine-like opioid radical;

X is - a direct bond,

- an optionally substituted, branched, straight-chained or cyclic alkylene

15 having from 1 to 6 carbon atoms,

optionally containing one or two heteroatoms in the alkyl chain, or

- an optionally substituted, branched or straight-chained alkenylene having from 4 to 10 carbon atoms; and

20 R, R' and R'' are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkene, substituted alkene, alkyne, substituted alkyne, aryl, substituted aryl, heterocycle, substituted heterocycle or cyano provided that at least one

25 of R and R' is aryl, substituted aryl, heterocycle or substituted heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, pharmaceutically acceptable derivative, pro-drug, tautomer and/or isomer thereof.

30 Preferably R is H, alkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle or substituted heterocycle.

Preferably R' is phenyl, substituted phenyl, heterocycle or substituted heterocycle.

35 Preferably, R'' is H, alkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle or substituted heterocycle.

It is preferred that at least one of R' and R'' is not H.

WO 03/014122

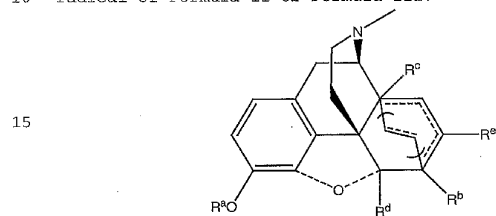
PCT/AU02/01088

- 4 -

Preferably, at each instance, the heterocycle or substituted heterocycle is heteroaromatic or substituted heteroaromatic, respectively.

Preferably the substituent on the aryl or heteroaryl group is a C₁₋₆ alkyl group such as methyl or ethyl, haloalkyl (including di- and tri- haloalkyls, such as trifluoromethyl), hydroxy, amino, alkoxy, haloalkoxy, nitro, alkylthio, thiol or halo.

Preferably, the radical YN- is a radical of Formula II or Formula III:



20

II

wherein:

R^a is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄carboxyalkyl, or an O-protecting group;

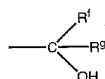
R^b is H, OH, protected hydroxy,

25 C₁₋₄alkanoyloxy or C₁₋₄alkoxy; or, when C6 does not have a double bond to C7, and does not have an *endoetheno* or *endoethano* bridge to C14, R^b may be =O or =CH₂;

R^c is H, OH or protected hydroxy;

R^d is H or C₁₋₄ alkyl;

30 R^e is H, CN, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₂₋₈ alkenyl,



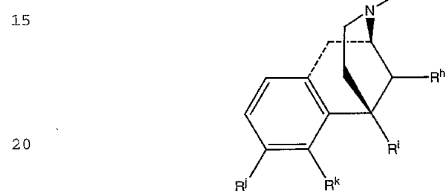
35 in which R^f is H, alkyl, aryl, or alkaryl, and R^g is C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, each of these three groups being optionally substituted by aryl, or R^g is substituted

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 5 -

aryl (the substituent(s) on the aryl group being chosen from halo, alkyl, C₁₋₄alkoxy, haloalkyl), tetrahydrofuranyl, C₁₋₄ alkoxy;
 wherein the oxygen between C4 and C5 may or may not be present, as represented by the broken lines; wherein the brackets around the group between C6 and C14 represents that the group may or may not be present, and when present the group may be an *endoetheno* or an *endoethano* bridge, as represented by the broken line; and wherein the dashed line between C6, C7, C8 and C14 represents that there is or are either zero, one or two double bonds, with the one double bond being either between C6 and C7, or C7 and C8, and the two double bonds being between C6 and C7, and C8 and C14;



wherein
 R^h is H or C₁₋₄ alkyl;
 Rⁱ is H, OH, C₁₋₄ alkanoyl or C₁₋₄alkyl;
 R^j is H, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ alkanoyloxy; C₁₋₄ carboxyalkyloxy or protected hydroxy; and
 R^k is H, OH, or protected hydroxy;
 and wherein the two dashed lines represent that the two bonds may be both present or both absent.

In one embodiment of the invention, the radical YN- is a radical of formula II.

Preferably, the radical YN- is a radical of a compound selected from the group consisting of morphine, codeine, heroin, ethylmorphine, O-carboxymethylmorphine, O-acetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, oxymorphone,

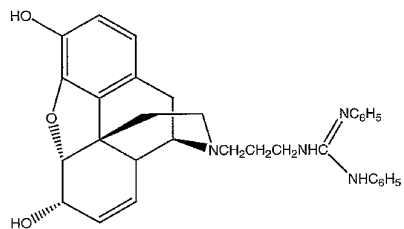
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 6 -

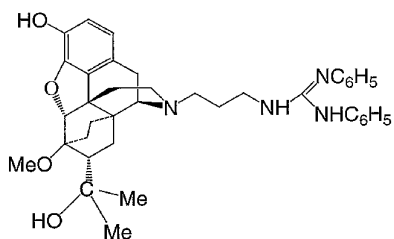
oxycodone, dihydrocodeine, thebaine, metopon, etorphine, acetorphine, ketobemidone, ethoheptazine, diprenorphine (M5050), buprenorphine, phenomorphan, levorphanol, pentazocine, eptazocine, metazocine, dihydroetorphine and dihydroacetorphine.

5 Preferably the radical YN- is a radical of morphine, codeine, buprenorphine or diprenorphine. Particularly preferred compounds are as follows:



10

KRS-5-150

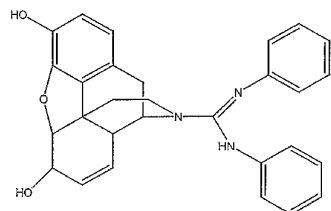
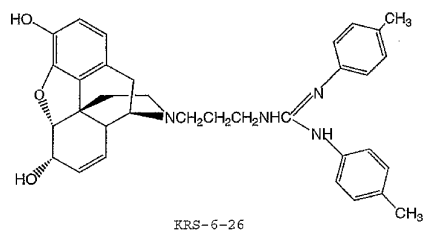


KRS-6-79

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

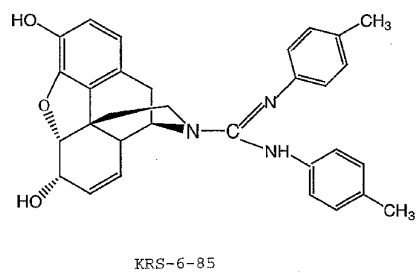
- 7 -



5

10

15



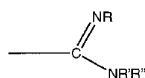
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 8 -

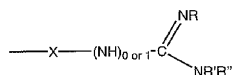
In a second aspect, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula I defined above which includes the step of:

- 5 (a) reacting a precursor for the radical YN-X-(NH)_0 or 1^- with a precursor for the radical



; or

- 10 (b) reacting a precursor for the radical YN- with a precursor for the radical

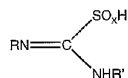


in which YN- , X , R , R' and R'' are defined in formula I.

When the method is conducted via route (a)

- 15 outlined above, the reaction preferably includes one of the following steps:

- (i) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with a compound of formula



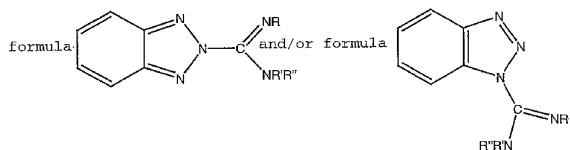
- 20 in which x is 2 or 3, to form a compound of Formula I in which R'' is H;
- (ii) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with cyanogen bromide to give a cyanamide (YN-CN or YN-X-NH-CN) and then reacting the cyanamide with $\text{R}'\text{NH}_2\text{Z}$ in which Z is an acid addition salt, to form a compound of formula I
- 25 in which R is H and R'' is H;
- (iii) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with $\text{RN=C=NR}'$ to form a compound of formula I in which R'' is H; or

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

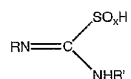
- 9 -

(iv) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with a compound of



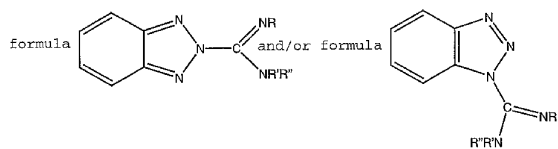
When the method is conducted via route (b) outlined above, the reaction preferably includes the steps of:

- (1) reacting the compound
[hydroxy protecting group]-O-X-NH₂ with
- (i) a compound of formula

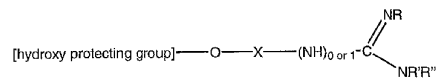


10 in which x is 2 or 3;

- (ii) $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}'$; or
- (iii) a compound of



15 to form a compound of formula IV



WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 10 -

- (2) removing the hydroxy-protecting group from the compound of formula IV and brominating the deprotected compound; and
- (3) reacting the brominated product of the previous step with YN-H to form the compound of formula I.

According to a third aspect, the invention provides a pharmaceutical or veterinary composition comprising a compound according to formula I, together with a pharmaceutically or veterinarily acceptable carrier.

According to a fourth aspect, the invention provides a method of treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation, comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of formula I to a subject in need thereof. Preferably, the method involves the treatment and/or prophylaxis of pain in the peripheral nervous system with comparably less or no activity on the central nervous system.

According to a fifth aspect, the invention provides a method of inducing analgesia, comprising the step of administering an effective amount of a compound of formula I to a subject in need of such treatment.

According to a sixth aspect, the invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation. Again, the condition or symptom is preferably pain.

The present invention also provides a compound of formula I for use in the treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation, such as pain.

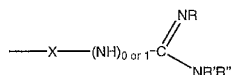
The present invention further provides use of a compound for formula I as an analgesic.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 11 -

The present invention further provides a method of reducing the central nervous system activity of a morphine-like opioid, comprising the step of linking the nitrogen atom of the morphine-like opioid to the radical



5

in which X, R, R' and R'' are as defined above.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 We wished to investigate modifications of the preferred compounds described in our earlier application No. PCT/AU00/00062 in order to improve their bioavailability. In these preferred compounds the strongly basic group is guanidine, which is protonated at
15 physiological pH, and is therefore expected to be non-lipophilic and thus unable to penetrate the blood brain barrier. However, the general formula disclosed in PCT/AU00/00062 did not encompass compounds in which the guanidine moiety was substituted with an aromatic group.

20 Aryl guanidines were not considered in our earlier study, because the extra carbon atoms in the aromatic rings were expected to make them less lipophilic. Moreover, aromatic ring substitution would lead to lower basicity, and would thus possibly reduce salt formation to
25 such an extent that a significant amount of the free base would be present, so that the compound could penetrate the blood brain barrier. The effect of aromatic ring substitution on the ID₅₀ of the most preferred compounds of PCT/AU00/00062, which we refer to as guanidinomorphine
30 compounds, was unknown, but was not expected to be beneficial.

Most unexpectedly we found that when an aromatic ring substituent was added to the guanidine moiety, both the analgesic activity and the ID₅₀ increased, without any

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 12 -

evidence for the compound entering the central nervous system (CNS). Moreover the aromatic ring substituted compound showed reduced toxicity compared to the earlier compounds.

5 A number of terms of the art are used in this specification and the claims, and they are described below for complete understanding of the scope of the invention.

The word "comprising" means "including but not limited to", and that the word "comprises" has a
10 corresponding meaning.

The term "aryl" refers to single, polynuclear, conjugated and fused residues of aromatic hydrocarbons preferably having 6 to 20 carbon atoms, such as phenyl, biphenyl, terphenyl, quaterphenyl, phenoxyphenyl, naphthyl,
15 anthryl and the like.

The term "alkyl" refers to a straight chain, branched, mono- or poly-cyclic saturated hydrocarbon chain, preferably having from 1 to 10 carbon atoms, most preferably 1 to 6 carbon atoms such as methyl, ethyl, n-
20 propyl, isopropyl, n-butyl, secondary butyl, tert-butyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-decyl, n-dodecyl, 2-ethyl-dodecyl, tetradecyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, unless otherwise indicated. In some instances, the alkyl groups are said to
25 be C₁₋₄ alkyl groups. When this term is used either alone or in a compound word such as "optionally substituted C₁₋₄ alkoxy", this term refers to straight chained, branched or cyclic hydrocarbon groups having from 1 to 4 carbon atoms. Illustrative of such alkyl groups are methyl, ethyl,
30 propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl and tert-butyl.

The term "alkenyl" refers to a straight chain branched, mono- or poly-cyclic unsaturated hydrocarbon chain, preferably having from 2 to 10 carbon atoms, most
35 preferably 2 to 6 carbon atoms such as vinyl, 1-propenyl, 1- and 2-butenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 1-heptenyl, 3-heptenyl, 1-octenyl, 1-

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 13 -

nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 1-decenyl, 3-decenyl, 1,3-butadienyl, 1,4-pentadienyl, 1,3-hexadienyl, 1,4-hexadienyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl and the like, unless otherwise indicated.

5 The term "alkynyl" refers to a straight chain, branched, mono- or poly-cyclic unsaturated hydrocarbon chain, preferably having from 2 to 10 carbon atoms, most preferably 2 to 6 carbon atoms such as ethynyl, 1-propynyl, 1- and 2-butynyl, 2-methyl-2-propynyl, 2-pentynyl, 3-
10 pentynyl, 4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 10-undecynyl, 4-ethyl-1-octyn-3-yl, 7-dodecynyl, 9-dodecynyl, 10-dodecynyl, 3-methyl-1-dodecyn-3-yl, 2-tridecynyl, 11-tridecynyl, 3-tetradecynyl, 7-hexadecynyl, 3-octadecynyl and the like, unless otherwise indicated.

15 The terms "alkylene", "alkenylene" and "alkynylene" are the divalent radical equivalents of the terms "alkyl", "alkenyl" and "alkynyl", respectively. The two bonds connecting the alkylene, alkenylene or alkynylene to the adjacent groups may come from the same carbon atom
20 or different carbon atoms in the divalent radical.

The term "heterocycle" refers to a cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl group of from 1 to 40 carbon atoms containing at least one heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples include unsaturated 3 to 6
25 membered heteromonocyclic groups containing 1 to 4 nitrogen atoms, such as, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl or tetrazolyl;

saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic groups
30 containing 1 to 4 nitrogen atoms, such as, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino or piperazinyl;

unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 5 nitrogen atoms, such as, indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl,
35 isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl or tetrazolopyridazinyl;

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 14 -

- unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing an oxygen atom, such as, pyranyl or furyl;
 unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms, such as, thienyl;
- 5 unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, oxazolyl, isoxazolyl or oxadiazolyl;
 saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, morpholinyl;
- 10 unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, benzoxazolyl or benzoxadiazolyl;
 unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, thiazolyl or thiadiazolyl;
- 15 saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, thiazolidinyl; and
 unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, benzothiazolyl or benzothiadiazolyl heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur.
- 20 The term "heteraromatic" refers to any of the unsaturated heterocyclic compounds defined above which are also aromatic.
- 25 Suitable substituents include halo, alkyl, alkene, alkyne, aryl, heterocyclic, haloalkyl, haloalkene, haloalkyne, acyl, acyloxy, hydroxy, amino, substituted amino groups such as NHacyl, alkylamino, nitro, thio, alkylthio, carboxy, sulphonic acid, sulphoxides, sulphonamides, quaternary ammonium groups and alkoxy groups such as methoxy, alkenyloxy, alkynyloxy haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy and are preferably F, Cl, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylamino or carboxy.
- 35 Halo will be understood to mean Cl, F, Br or I.
 The term "optionally substituted" refers to a

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 15 -

group may or may not be further substituted with one or more groups selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, aryloxy, benzyloxy, 5 haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloaryloxy, nitro, nitroalkyl, nitroalkenyl, nitroalkynyl, nitroaryl, nitroheterocyclyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, diarylamino, benzylamino, dibenzylamino, acyl, alkenylacyl, alkynylacyl, arylacyl, 10 acylamino, diacylamino, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphenyloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclamino, haloheterocyclyl, alkylsulphenyl, arylsulphenyl, carboalkoxy, carboaryloxy, mercapto, alkylthio, benzylthio, acylthio, phosphorus-containing 15 groups and the like. In some instances in this specification, where substituents may be present, preferred substituents have been mentioned.

Protecting groups may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to 20 the skilled chemist appropriate for the protection of the group in question, and may be introduced by conventional methods.

Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known 25 to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Examples of hydroxyl protecting groups include 30 lower alkyl groups (eg. *t*-butyl), lower alkenyl groups (eg. allyl); lower alkanoyl groups (eg. acetyl); lower alkoxycarbonyl groups (eg. *t*-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (eg. allyloxycarbonyl); aryl 35 lower alkoxycarbonyl groups (eg. benzoyloxycarbonyl, *p*-methoxybenzyloxycarbonyl, *o*-nitrobenzyloxycarbonyl, *p*-nitrobenzyloxycarbonyl); tri(lower alkyl)silyl (eg.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 16 -

trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl) and aryl lower alkyl (eg. benzyl) groups. An acetyl group is preferred.

Methods appropriate for removal of hydroxy protecting groups include, for example, acid-, base-,
5 metal- or enzymically-catalysed hydrolysis, for groups such as p-nitrobenzyloxycarbonyl, hydrogenation and for groups such as o-nitrobenzyloxycarbonyl, photolytically.

The term "morphine-like opioid" is used herein in its broadest sense and refers to any compounds, natural or
10 synthetic, having a morphine-like action. The term encompasses morphine and its natural and semisynthetic derivatives, together with other chemical classes of drugs with pharmacological actions similar to those of morphine. Compounds in these groups have agonistic (including
15 competitive or partial agonistic) activity on at least one of the opiate receptors. Hence, these compounds variably have the capacity to produce analgesia, respiratory depression, gastrointestinal spasm and/or morphine-like physical dependence. Groups of compounds in this class
20 include morphinans (in which the C7 to C8 double bond is a single bond, and optionally the ether oxygen between positions 4 and 5 is removed), the morphinones and dihydromorphinones (in which the OH at C6 is replaced with =O, and optionally the C7 to C8 double bond is a single
25 bond, and also optionally the ether oxygen between C4 and C5 is not present), the Diels-Alder adducts of thebaine (in which there is an endoetheno bridge between C6 and C14, or an endoethano bridge between C6 and C14, and optionally a C7 substitution), benzomorphans (in which the cycloalkene
30 ring and the tetrahydrofuran rings are absent) and phenylpiperidines. Such compounds are well known in the art; see for example "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (ed. A.G. Gilman et al; 7th edition, 1985, chapter 22). It will be clearly understood that all of the
35 compounds set out in Table 1 of PCT/AU00/00062 are suitable for use in the invention.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 17 -

The radical form of the morphine-like opioid is constituted by the morphine-like opioid with the atom or group on the nitrogen of the morphine-like opioid removed.

Structurally, the morphine-like opioid radicals include the radicals of formulae II and III defined above.

The radicals encompassed by the structure of Figure II may be divided into a number of groups:

- (a) the morphine derivatives in which there is a single double bond between C7 and C8 (or C6 and C8, as in the case of pseudocodeine), and there is no bridging group between C6 and C14;
- (b) the morphinan derivatives in which there are no double bonds between any of C6, C7, C8 and C14, and no bridging group between C6 and C14, (including one subclass in which R^b is H, and another in which R^b is =CH₂);
- (c) the morphinone derivatives, in which R^b is =O, and there is no bridging group between C6 and C14 (including the subclass of dihydromorphinones, in which there are also no double bonds between any of C6, C7, C8 and C14); and
- (d) the thebaine derivatives (Diels-Alder adducts of thebaine), in which there is an endoetheno or an endoethano bridge between C6 and C14 (including the particularly important subclass where R^e is (figure)).

The radicals encompassed by the structure of Figure III may be divided into a number of groups including:

- (e) the benzomorphan derivatives, in which the bonds represented by the broken lines are present; and
- (f) the phenylpiperidines, in which the bonds represented by the broken lines are not present (including the significant subclass in which Rⁱ is C₁₋₄ alkanoyl).

For the synthesis of the compounds of formula I, the precursors for radical components are utilised. A precursor for a radical is either:

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 18 -

- a compound containing the radical coupled to a functional group that is removed during reaction to couple the radical to another radical; or
- 5 - a compound from which the radical is formed by chemical rearrangement during the reaction, with removal of an atom or group from the compound.

For the first type of precursor, suitable

- 10 functional groups depend on the reaction being conducted, and may for instance be hydrogen, an amine, halogen, alcohol, and so forth.

- It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula I may be modified to
- 15 provide pharmaceutically acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds of formula I. Of particular interest as such derivatives are compounds modified at the carboxyl function, hydroxyl functions or at the guanidino or amino groups. Thus compounds of interest
 - 20 include C₁₋₆alkyl esters, such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl esters, aryl esters, such as phenyl, benzoyl esters, and C₁₋₆acetyl esters of the compounds of formula I. Consequently, the term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt,
 - 25 ester or salt of such ester of a compound of formula I or any other compound which, upon administration to the recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula I or a biologically active metabolite or residue thereof.

- 30 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I include those derived from pharmaceutically acceptable cations, inorganic and organic acids and bases. Examples of pharmaceutically acceptable salts include salts of pharmaceutically acceptable cations
- 35 such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, ammonium and alkylammonium; acid addition salts of pharmaceutically acceptable inorganic acids such as

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 19 -

- hydrochloric, orthophosphoric, sulphuric, phosphoric, nitric, carbonic, boric, sulfamic and hydrobromic acids; or salts of pharmaceutically acceptable organic acids such as acetic, propionic, butyric, tartaric, maleic,
- 5 hydroxymaleic, fumaric, citric, lactic, mucic, gluconic, benzoic, succinic, oxalic, phenylacetic, methanesulphonic, trihalomethanesulphonic, toluenesulphonic, benzenesulphonic, salicylic, sulphanilic, aspartic, glutamic, edetic, stearic, palmitic, oleic, lauric,
- 10 pantothenic, tannic, ascorbic and valeric acids. Some of the acids mentioned above such as oxalic acid, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining compounds of the invention and their
- 15 pharmaceutically acceptable acid addition salts.
- The term "pro-drug" is used herein in its broadest sense to include those compounds which are converted *in vivo* to compounds of Formula I.
- The term "tautomer" is used herein in its
- 20 broadest sense to include compounds of Formula I which are capable of existing in a state of equilibrium between two isomeric forms. Such compounds may differ in the bond connecting two atoms or groups and the position of these atoms or groups in the compound.
- 25 The term "isomer" is used herein in its broadest sense and includes structural, geometric and stereo isomers. As the compound of Formula I have one or more chiral centres, it is capable of existing in enantiomeric forms.
- 30 Some compounds of the invention are optically active, and it will be clearly understood that both racemic mixtures and isolated stereoisomers are within the scope of the invention. A method of separating enantiomers of mianserin-like compounds with a guanidino-type substituent
- 35 is disclosed in our International patent application No. PCT/AU98/00807 (WO99/16769), and could be used with the compounds of the invention. Other methods of resolution for

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 20 -

amino compounds are summarised in Chapter 7, Separation of Stereoisomers. Resolution. Racemisation, pages 297-421 of E.L. Eliel, S.H. Wilen and L.N. Mander, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York, 1994.

- 5 The compositions of the present invention
comprise at least one compound of Formula I together with
one or more pharmaceutically acceptable carriers and
optionally other therapeutic agents. Each carrier,
diluent, adjuvant and/or excipient must be pharmaceutically
10 "acceptable" in the sense of being compatible with the
other ingredients of the composition and not injurious to
the subject. Compositions include those suitable for oral,
rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual),
vaginal or parenteral (including subcutaneous,
15 intramuscular, intravenous and intradermal) administration.
The compositions may conveniently be presented in unit
dosage form and may be prepared by methods well known in
the art of pharmacy. Such methods include the step of
bringing into association the active ingredient with the
20 carrier which constitutes one or more accessory
ingredients. In general, the compositions are prepared by
uniformly and intimately bringing into association the
active ingredient with liquid carriers, diluents, adjuvants
and/or excipients or finely divided solid carriers or both,
25 and then if necessary shaping the product.

- The compounds of the present invention may be
used to treat a condition or symptom that is inhibited,
reduced or alleviated by opioid receptor activation. This
refers to conditions or symptoms that are associated with
30 one or more of the nervous system, vascular system,
gastrointestinal system, pulmonary system and heart.
Examples of such conditions are pain, pulmonary edema and
diarrhoea.

- It will be understood that the brain and spinal
35 cord are CNS organs which lie principally inside (central
to) the blood brain barrier. Accordingly, an agent with
"reduced or no CNS activity" will act primarily with cells

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 21 -

or tissues of the body which lie outside (peripheral to) the blood brain barrier. The specificity for "reduced or no CNS activity" may be a result of the inhibition of the passage of the agent from the circulation across the blood
5 brain barrier into the CNS.

The term "subject" as used herein refers to any animal having a disease or condition which requires treatment with a pharmaceutically-active agent. The subject may be a mammal, preferably a human, or may be a
10 domestic or companion animal. While it is particularly contemplated that the compounds of the invention are suitable for use in medical treatment of humans, it is also applicable to veterinary treatment, including treatment of companion animals such as dogs and cats, and domestic
15 animals such as horses, ponies, donkeys, mules, llama, alpaca, pigs, cattle and sheep, or zoo animals such as primates, felids, canids, bovids, and ungulates.

Suitable mammals include members of the Orders Primates, Rodentia, Lagomorpha, Cetacea, Carnivora,
20 Perissodactyla and Artiodactyla. Members of the Orders Perissodactyla and Artiodactyla are particularly preferred because of their similar biology and economic importance.

For example, Artiodactyla comprises approximately
150 living species distributed through nine families: pigs
25 (Suidae), peccaries (Tayassuidae), hippopotamuses (Hippopotamidae), camels (Camelidae), chevrotains (Tragulidae), giraffes and okapi (Giraffidae), deer (Cervidae), pronghorn (Antilocapridae), and cattle, sheep, goats and antelope (Bovidae). Many of these animals are
30 used as feed animals in various countries. More importantly, many of the economically important animals such as goats, sheep, cattle and pigs have very similar biology and share high degrees of genomic homology.

The Order Perissodactyla comprises horses and
35 donkeys, which are both economically important and closely related. Indeed, it is well known that horses and donkeys interbreed.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 22 -

As used herein, the term "therapeutically effective amount" is meant an amount of a compound of the present invention effective to yield a desired therapeutic response, for example, to induce analgesia.

5 The specific "therapeutically effective amount" will, obviously, vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the subject, the type of subject being treated, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy (if any),
10 and the specific formulations employed and the structure of the compound or its derivatives.

The compounds of the present invention may additionally be combined with other medicaments to provide an operative combination. It is intended to include any
15 chemically compatible combination of pharmaceutically-active agents, as long as the combination does not eliminate the activity of the compound of formula I. It will be appreciated that the compound of the invention and the other medicament may be administered separately,
20 sequentially or simultaneously.

Methods and pharmaceutical carriers for preparation of pharmaceutical compositions are well known in the art, as set out in textbooks such as Remington's
Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Williams & Wilkins,
25 Pennsylvania, USA.

As used herein, a "pharmaceutical carrier" is a pharmaceutically acceptable solvent, suspending agent or vehicle for delivering the compound of formula I to the subject. The carrier may be liquid or solid and is
30 selected with the planned manner of administration in mind. Each carrier must be pharmaceutically "acceptable" in the sense of being compatible with other ingredients of the composition and non injurious to the subject.

The compound of formula I may be administered
35 orally, topically, or parenterally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 23 -

vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, aerosol for administration to lungs or nasal cavity, intravenous, intramuscular, intrathecal, intracranial, injection or infusion techniques.

5 The present invention also provides suitable topical, oral, and parenteral pharmaceutical formulations for use in the novel methods of treatment of the present invention. The compounds of the present invention may be
10 administered orally as tablets, aqueous or oily suspensions, lozenges, troches, powders, granules, emulsions, capsules, syrups or elixirs. The composition for oral use may contain one or more agents selected from the group of sweetening agents, flavouring agents,
15 colouring agents and preserving agents in order to produce pharmaceutically elegant and palatable preparations. Suitable sweeteners include sucrose, lactose, glucose, aspartame or saccharin. Suitable disintegrating agents include corn starch, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone,
20 xanthan gum, bentonite, alginic acid or agar. Suitable flavouring agents include peppermint oil, oil of wintergreen, cherry, orange or raspberry flavouring. Suitable preservatives include sodium benzoate, vitamin E, alphanatocopherol, ascorbic acid, methyl paraben, propyl
25 paraben or sodium bisulphite. Suitable lubricants include magnesium stearate, stearic acid, sodium oleate, sodium chloride or talc. Suitable time delay agents include glyceryl monostearate or glyceryl distearate. The tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic
30 pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets.

These excipients may be, for example, (1) inert diluents, such as calcium carbonate, lactose, calcium
35 phosphate or sodium phosphate; (2) granulating and disintegrating agents, such as corn starch or alginic acid; (3) binding agents, such as starch, gelatin or acacia; and (4) lubricating agents, such as magnesium stearate, stearic

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 24 -

acid or talc. These tablets may be uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. Coating may also be performed using techniques described in the U.S. Pat. Nos. 4,256,108; 4,160,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release.

10 The compound of formula I as well as the pharmaceutically-active agent useful in the method of the invention can be administered, for in vivo application, parenterally by injection or by gradual perfusion over time independently or together. Administration may be
15 intravenously, intraarterial, intraperitoneally, intramuscularly, subcutaneously, intracavity, transdermally or infusion by, for example, osmotic pump. For in vitro studies the agents may be added or dissolved in an appropriate biologically acceptable buffer and added to a
20 cell or tissue.

Preparations for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspensions, and emulsions. Examples of non-aqueous solvents are propylene glycol, polyethylene glycol,
25 vegetable oils such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Aqueous carriers include water, alcoholic/aqueous solutions, emulsions or suspensions, including saline and buffered media. Parenteral vehicles include sodium chloride solution,
30 Ringer's dextrose, dextrose and sodium chloride, lactated Ringer's intravenous vehicles include fluid and nutrient replenishers, electrolyte replenishers (such as those based on Ringer's dextrose), and the like. Preservatives and other additives may also be present such as, for example,
35 anti-microbials, anti-oxidants, chelating agents, growth factors and inert gases and the like.

Generally, the terms "treating", "treatment" and

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 25 -

the like are used herein to mean affecting a subject or tissue to obtain a desired pharmacologic and/or physiologic effect. The effect may be the alteration of the perception of nociceptive stimuli. The effect may be prophylactic in terms of completely or partially preventing a sensation, condition, symptom or disease, and/or may be therapeutic in terms of a partial or complete removal of a sensation, condition or symptom, or cure of a disease. In the context of analgesia, the term "treating" covers the treatment of, or prevention of, the sensation of pain. "Treating" as used herein in any other context covers any treatment of, or prevention of, condition, symptom or disease in a vertebrate, a mammal, particularly a human, and includes: (a) preventing the condition, symptom or disease from occurring in a subject that may be predisposed to the condition, symptom or disease, but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease, i.e., arresting its development; or (c) relieving or ameliorating the effects of the disease, i.e., cause regression of the effects of the disease.

The invention includes various pharmaceutical compositions useful for ameliorating a sensation (such as pain) or disease. The pharmaceutical compositions according to one embodiment of the invention are prepared by bringing a compound of formula I, analogues, derivatives or salts thereof, or combinations of compound of formula I and one or more pharmaceutically-active agents into a form suitable for administration to a subject using carriers, excipients and additives or auxiliaries. Frequently used carriers or auxiliaries include magnesium carbonate, titanium dioxide, lactose, mannitol and other sugars, talc, milk protein, gelatin, starch, vitamins, cellulose and its derivatives, animal and vegetable oils, polyethylene glycols and solvents, such as sterile water, alcohols, glycerol and polyhydric alcohols. Intravenous vehicles include fluid and nutrient replenishers. Preservatives include antimicrobial, anti-oxidants, chelating agents and

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 26 -

inert gases. Other pharmaceutically acceptable carriers include aqueous solutions, non-toxic excipients, including salts, preservatives, buffers and the like, as described, for instance, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed. Williams and Wilkins (2000) and The British National Formulary 43rd ed. (British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002; <http://bnf.rhn.net>), the contents of which are hereby incorporated by reference. The pH and exact concentration of the various components of the pharmaceutical composition are adjusted according to routine skills in the art. See Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis for Therapeutics (7th ed., 1985).

The pharmaceutical compositions are preferably prepared and administered in dose units. Solid dose units may be tablets, capsules and suppositories. For treatment of a subject, depending on activity of the compound, manner of administration, nature and severity of the disorder, age and body weight of the subject, different daily doses can be used. Under certain circumstances, however, higher or lower daily doses may be appropriate. The administration of the daily dose can be carried out both by single administration in the form of an individual dose unit or else several smaller dose units and also by multiple administration of subdivided doses at specific intervals.

The pharmaceutical compositions according to the invention may be administered locally or systemically in a therapeutically effective dose. Amounts effective for this use will, of course, depend on the severity of the disease and the weight and general state of the subject. Typically, dosages used in vitro may provide useful guidance in the amounts useful for in situ administration of the pharmaceutical composition, and animal models may be used to determine effective dosages for treatment of the cytotoxic side effects. Various considerations are described, e.g., in Langer, Science, 249: 1527, (1990). Formulations for oral use may be in the form of hard

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 27 -

gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin. They may also be in the form of soft gelatin capsules wherein the active
5 ingredient is mixed with water or an oil medium, such as peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions normally contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspension. Such excipients may be
10 (1) suspending agent such as sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; (2) dispersing or wetting agents which may be
15 (a) naturally occurring phosphatide such as lecithin; (b) a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate; (c) a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadecaethylenoxycetanol; (d) a condensation product of ethylene oxide with a partial
20 ester derived from a fatty acid and hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or (e) a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

25 The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. This suspension may be formulated according to known methods using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned
30 above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water,
35 Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 28 -

purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

5 Compounds of formula I may also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

10 The compounds of formula I may also be presented for use in the form of veterinary compositions, which may be prepared, for example, by methods that are conventional in the art. Examples of such veterinary compositions include those adapted for:

- 15 (a) oral administration, external application, for example drenches (e.g. aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); tablets or boluses; powders, granules or pellets for admixture with feed stuffs; pastes for application to the tongue;
- 20 (b) parenteral administration for example by subcutaneous, intramuscular or intravenous injection, e.g. as a sterile solution or suspension; or (when appropriate) by intramammary injection where a suspension or solution is
- 25 introduced in the udder via the teat;
- (c) topical applications, e.g. as a cream, ointment or spray applied to the skin; or
- (d) intravaginally, e.g. as a pessary, cream or foam.

 Dosage levels of the compound of formula I of the present invention are of the order of about 0.5 mg to about 30 20 mg per kilogram body weight, with a preferred dosage range between about 0.5 mg to about 10 mg per kilogram body weight per day (from about 5 mg to about 3 g per patient per day, but in the case of palliative care patients about 35 5 g to about 10 g per patient per day). The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage will vary depending

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 29 -

upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans may contain about 5 mg to 1g of an active compound with an appropriate and convenient amount of carrier material which may vary from about 5 to 95 percent of the total composition. Dosage unit forms will generally contain between from about 5 mg to 500 mg of active ingredient.

Optionally the compounds of the invention are administered in a divided dose schedule, such that there are at least two administrations in total in the schedule. Administrations are given preferably at least every two hours for up to four hours or longer; for example the compound may be administered every hour or every half hour. In one preferred embodiment, the divided-dose regimen comprises a second administration of the compound of the invention after an interval from the first administration sufficiently long that the level of active compound in the blood has decreased to approximately from 5-30% of the maximum plasma level reached after the first administration, so as to maintain an effective content of active agent in the blood. Optionally one or more subsequent administrations may be given at a corresponding interval from each preceding administration, preferably when the plasma level has decreased to approximately from 10-50% of the immediately-preceding maximum.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 30 -

EXAMPLES

The invention will now be described in detail by way of reference only to the following non-limiting examples and drawings.

5

Example 1 Preparation of precursors YN-X-NH₂ where X is straight chain alkyl

Methods of synthesis of amine precursors of compounds containing a straight-chained alkyl group as the spacer group "X" are disclosed in PCT/AU00/00062, the full disclosure of which is incorporated into this document by reference. One example is provided below.

15 Example 1a Preparation of 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(2-cyanoethyl)morphinan

Ref: J.A.Bell and C. Kenworthy, Synthesis, 650-652, 1971.

20 3,6-Bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxymorphinan (0.26 g, 0.52 mmol) was dissolved in absolute ethanol (3 mL) and acrylonitrile (0.07 mL, 1.0 mmol) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a white solid (0.26 g, 90% yield).

25 Example 1b Synthesis of (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N-aminoiminomethylaminopropyl)morphinan-3,6-diol (KRS-2-47)

30 Preparation of 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(aminopropyl)morphinan

A solution of 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-cyanoethylmorphinan (200 mg, 0.36 mmol) in dry ethyl ether (5 mL) was added dropwise to a suspension of lithium aluminum hydride (0.13 g, 3.6 mmol) in dry ethyl ether (5 mL). After stirring for 3 h at room temperature the reaction mixture was added wet ether

WO 03/014122

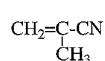
PCT/AU02/01088

- 31 -

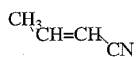
followed by 10% sodium hydroxide (1.5 ml). The solution was filtered, and the white precipitate was washed with ether. The ether layer was evaporated under reduced pressure to give the amine as a clear liquid
 5 (yield = 0.2 g, 99%).

Example 2 Preparation of precursors YN-X-NH₂ where X is branched chain alkyl

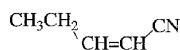
10 Examples 1a and 1b are repeated using the following readily available compounds in place of acrylonitrile, to yield the corresponding amine precursor YN-X-NH₂ in which X is the corresponding branched chain alkyl.



methacrylonitrile

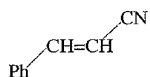


crotononitrile

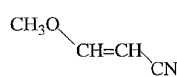


cis-pent-2-ene nitrile

15



3-phenylacrylonitrile



methoxy acrylonitrile

Example 3 Preparation of precursors YN-X-NH₂ where X is branched chain alkyl

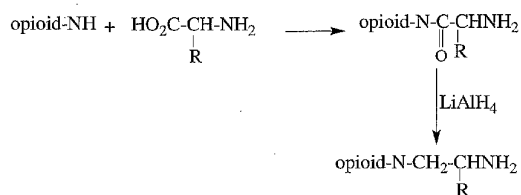
20

As an alternative to Example 2, precursors YN-X-NH₂ are prepared by reaction of the demethylated opioid with α -aminoacids yielding an amide, which can be reduced to an amine containing a branch chain with one
 25 carbon atom in the spacer. A wide variety of α -aminoacids are commercially available.

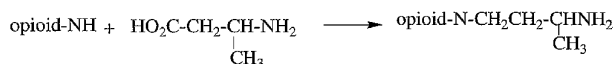
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 32 -



As another alternative to Example 2, β -aminoacids (eg. 3-aminobutanoic acid) are used to produce compounds with a branched chain group with three carbon atoms in the main chain.



Example 4 Preparation of precursors YN-X-NH₂ where X is alkenylene

10

The method disclosed in Albeck, A. et al, *Tetrahedron*, 2000, 56, 1505-1516, is used to prepare the compound containing the protected amino group at one end and hydroxy group at the other end illustrated in the scheme set out below. This compound is then brominated (step 1) using the method and conditions specified in D. Poirier et al, *Tet. Lett.*, Vol 35, 7, 1051, 1995. The brominated product is reacted with the opioid using the conditions and methods set out in one of the following three references:

20

1. NaOH/isopropanol - Limanov, V.E., Myazina, N.Y. Zh, *Prikl Khim.* 1988, 61(10), 2365-8.
2. KOH/triethyl amine - Mohri, K. Suzuki, K, Usui M, Isobe, K, Tsuda, Y. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1995, 43 (1), 159-61.
3. CsOH - Salvatore, R. Nagle, A. Schmidt, S. Jung, K.

25

WO 03/014122

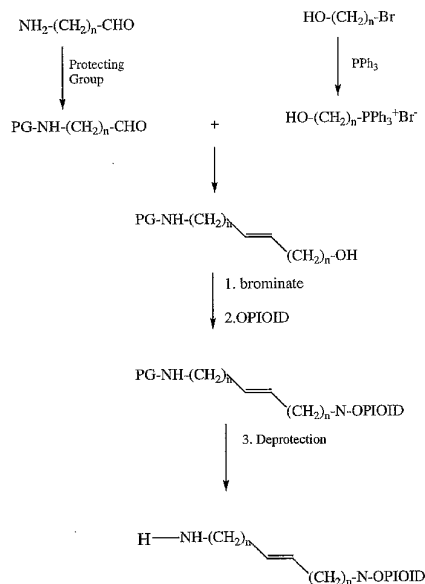
PCT/AU02/01088

- 33 -

Organic Letters, 1999, 1(12), 1893-96.

Thereafter, the amine is deprotected following the method and conditions outlined in Albeck et al, to yield YN-X-NH₂ in which X is an alkenylene.

Example 5 Preparation of monoarylsubstituted compounds of formula I from precursors YN-X-NH₂ or YN-H.



10

Monoaryl substituted guanidines can be synthesised by a variety of techniques from the amines outlined above.

WO 03/014122

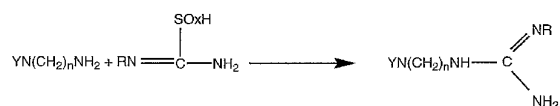
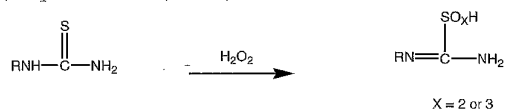
PCT/AU02/01088

- 34 -

Monoarylsubstituted guanidines can be made by different methods, for example

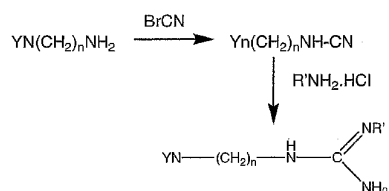
- (a) Reaction of the corresponding amine (YN-X-NH₂ or YN-H, eg YN-(CH₂)_n-NH₂) with a sulfonic acid of a monosubstituted thiourea.

The sulfonic acid is prepared by reacting the thiourea with an oxidising agent, such as H₂O₂/NaMoO₄ (Maryanoff et al, 1986).



10 R being as defined in Formula I

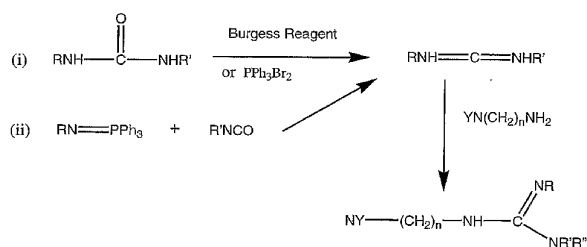
- (b) Reacting the amine with cyanogen bromide to give a cyanamide, and then reacting the cyanamide with an appropriate amine (R'NH₂) (Reddy L. N. et al 1994)



15

Example 6 Preparation of diarylsubstituted compounds of Formula I

Diaryl substituted guanidines can be synthesised from the corresponding amine YN-X-NH_2 by reacting with a carbodiimide. Carbodiimides are prepared from the corresponding urea by reaction with a dehydration agent such as Burgess reagent (Barvian et al, 1997) or triphenylphosphine dibromide (Palomo et al, 1981) as shown in reaction scheme (i) below. Carbodiimides can also be prepared from the reaction of isocyanates with commercially available N-(triphenylphosphoranylidene)aniline as shown in reaction scheme (ii) below. Some carbodiimides are also commercially available. There may be a wide range of substituents on the phenyl groups, and R and R' may be the same or different.

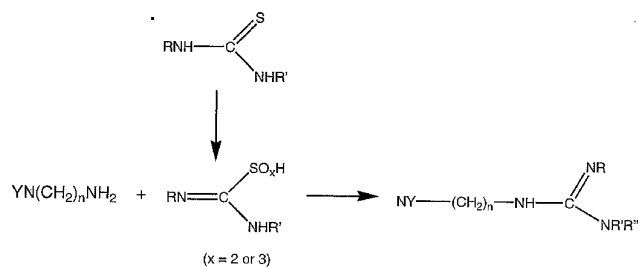


(b) Disubstituted guanidines can be synthesised by the reaction of the amine with an oxidised diarylthiourea. Diarylthiourea can be oxidised using oxidising agents such as benzyltriethyl ammonium permanganate (Ramadas et al, 2001).

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 36 -



Example 7 Preparation of tri-aryl substituted compounds of Formula I

5 Tri-aryl substituted compounds of Formula I are prepared from a carboximidamide precursor containing the three aryl groups. The carboximidamide precursor is in one or both of its isomeric forms, and is synthesised using the

10 method and conditions set out in Katritzky, A.R. et al, *J Org Chem*, 2001, 66, 2854-2857. These methods for the synthesis of the benzotriazole-1-carboximidamide are incorporated herein by reference.

15 The compound YN-H or YN-X-NH₂ prepared by one of the methods outlined above is reacted with the benzotriazole-1-carboximidamide containing R, R' and R'' to yield the compound of formula I.

20 **Example 8 Preparation of compounds of Formula I from precursors for the radical -X-(NH)_{0 or 1}-C(=NR)-NR'R''.**

Particularly in the context of including a heteroatom such as oxygen in the group X, the compounds of Formula I may be synthesised from the precursors for the

25 radical -X-(NH)_{0 or 1}-C(=NR)-NR'R''.

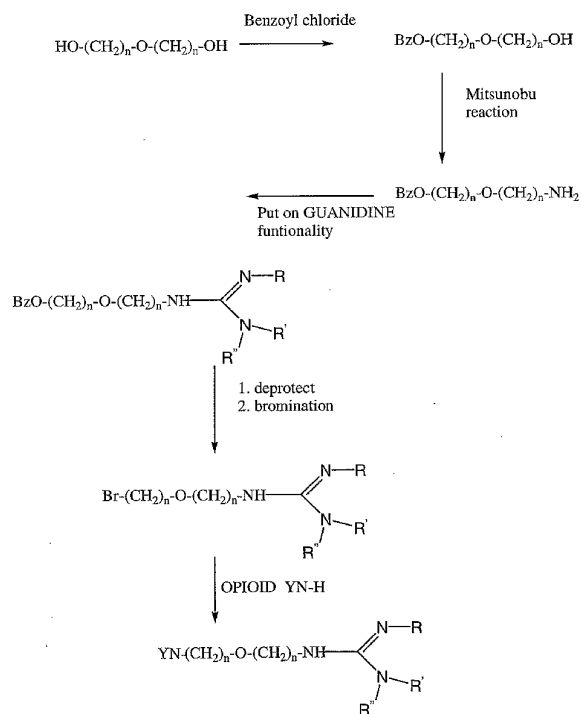
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 37 -

For the formation of an ether in the group X, the compounds of Formula I are prepared using the following reaction scheme.

The addition of the guanidine functionality involves the use of one of the general procedures outlined above in Examples 5, 6 and 7, with the modification that the amine used will be the amine outlined in the following scheme, and not the opioid-containing amine. In all other respects, the reactions remain the same.



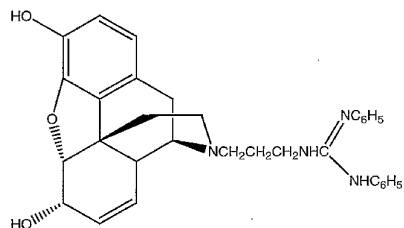
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 38 -

Example 9 Synthesis of (5 α ,6 α)-7,8 didehydro-4,5-epoxy-17-(N,N'-bisphenyl carboxamidino-3-aminopropyl)morphinan,3,6-diol (KRS-5-150)

5



KRS-5-150

Reaction scheme for the synthesis of KRS-5-150

10

Preparation of 6(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N, N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3-ol.

N, N'-bis(phenyl)carbodiimide was prepared according to the method of Barvian et al (1997), and was used without further purification. 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(3-aminopropyl)morphinan (187 mg, 0.336 mmol) was added to a stirred suspension of NaH (60 % in oil, 0.016 g, 0.403 mmol) in anhydrous DMF (2 ml), under nitrogen atmosphere. After stirring for 10 minutes, a solution of N, N'-bis(phenyl)carbodiimide (97.7 mg, 0.504 mmol) in DMF (2 ml) was added dropwise over 10 minute period. After stirring for 4 hours at room temperature, the reaction mixture was diluted with aqueous ammonium chloride (15 ml) and extracted with methylene chloride. The methylene chloride layer was dried over sodium sulphate and concentrated. The crude concentrate was chromatographed on silica gel using

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

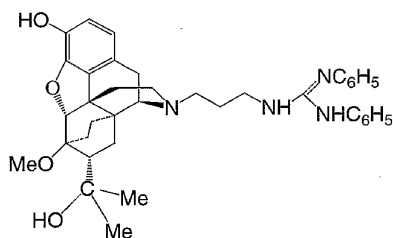
- 39 -

methylene chloride/ methanol/ ammonium hydroxide 9:2:0.2 to give the guanidine as a white solid. (yield = 104 mg, 48 %).

- Preparation of (5 α ,6 α)-7,8 didehydro-4,5-epoxy-
 5 17-(N,N'-bisphenyl carboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3,6-diol (KRS-5-150).
 6-(t-butyltrimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N,N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3-ol was deprotected using 0.05 ml of
 10 48 % HF in 10:2 acetonitrile and tetrahydrofuran. The reaction mixture was evaporated and the white solid was chromatographed on silica gel using methylene chloride/ methanol/ ammonium hydroxide 9:2:0.2. KRS-5-150 was obtained as a white powder (yield = 78 %).
 15 M.p. 130-132°C.

Example 10 Synthesis of 17-(N, N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)-7 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronororipavine (KRS-6-79)

20



KRS-6-79

- Preparation of 3-(t-butyltrimethylsiloxy)-17-(N,
 25 N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)-7 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronororipavine
 N, N' -bisphenyl carbodiimide was prepared from 1,3 diphenyl urea by reacting with

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 40 -

bromotriphenylphosphonium bromide and triethylamine in dichloromethane. Bromotriphenylphosphonium bromide was made in situ by adding bromine to a solution of triphenyl phosphine in dichloromethane at 0°C.

5 Ref. Palomo, C. Mestres, R. Synthesis 373, 1981

3-(t-butyldimethylsiloxy)-17-aminopropyl-7 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethanotetrahydro-nororipavine (250 mg, 0.461 mmol) in anhydrous dimethyl formamide (2 mL) was added N,N'-bisphenyl carbodiimide
10 (0.134 g, 0.691 mmol) in 2 mL dimethylformamide and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Dimethylformamide was removed under reduced pressure and the crude product was chromatographed on silica gel using dichloromethane/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:1:0.1
15 ratio to give the guanidine as a white solid (230 mg, 68 % yield).

Preparation of 17-(N, N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)-7 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronororipavine (KRS-6-79)

20 3-(t-butyldimethylsiloxy)-17-(N, N'-bisphenylcarboxamidino-3-aminopropyl)-7 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronororipavine (220 mg, 0.3 mmol) in methanol was added ammonium fluoride (0.12 g, 3.125 mmol) and stirred overnight at room temperature.
25 The solvents were evaporated and the crude was chromatographed on silica gel using dichloromethane/ methanol/ ammonium hydroxide in 9: 1: 0.1 ratio to give KRS-6-79 as a white solid (0.181 g, 96 % yield).

30

35

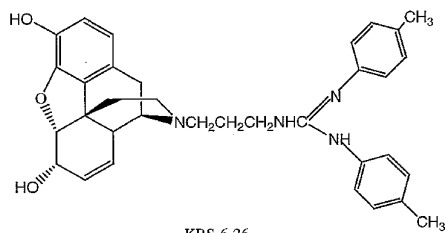
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 41 -

Example 11 Synthesis of (5 α , 6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N, N'-bis-p-tolylcarboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3, 6-diol (KRS-6-26)

5



Preparation of (5 α , 6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N, N'-bis-p-tolylcarboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3, 6-diol (KRS-6-26).

10 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N-3-aminopropyl)morphinan (223 mg, 0.4 mmol) was added to a stirred suspension of NaH (60 % in oil, 0.0176 g, 0.44 mmol) in anhydrous DMF (2 mL), under nitrogen atmosphere. After stirring for 10 minutes, a solution of N, N'-bis-p-tolylcarbodimide (0.092 mg, 0.4 mmol) in DMF (2 mL) was added dropwise. After stirring for 3 hours at room temperature, the reaction mixture was diluted with aq. ammonium chloride (25 mL) and extracted with methylene chloride. The methylene chloride layer was dried and the crude was chromatographed on silica gel using methylene chloride/ methanol/ ammonium hydroxide 9:2:0.2 to give a mixture of disilyl protected and monosilyl protected guanidines 56 mg (0.072 mmol) and 43 mg (0.064 mmol) respectively (33 % yield).

25 The mixture of protected guanidines were deprotected using 48 % HF in 10:2 acetonitrile and tetrahydrofuran. The crude was chromatographed on silica

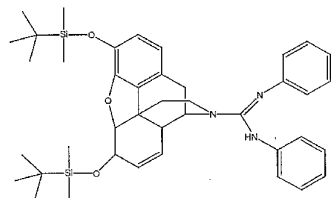
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 42 -

gel using methylene chloride/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:1:0.1 ratio to give KRS-6-26 as a white solid (65 mg, 86 % yield). M. p. 128-130°C.

5 **Example 12 Synthesis of 3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N,N'-bisphenylcarboxamidino)morphinan(JFY-050)**



10

JFY-050

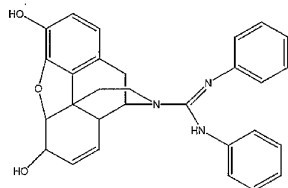
3,6-Bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxymorphinan (250mg, 0.5176mmol) was dissolved in 2ml anhydrous DMF and placed under nitrogen to stir. The diphenyl carbodiimide (150mg, 0.7764mmol) was dissolved in 1ml anhydrous DMF and added slowly to the stirring solution, resulting in a yellow solution. This was left to stir for 5hrs at room temperature before slowly adding 5.2ml of saturated ammonium chloride solution. The product was extracted with dichloromethane before drying over anhydrous sodium sulphate and solvent removed under reduced pressure. The product was dried for a further 4hrs on the vacuum pump and a yellow-orange, viscous oil obtained. This was purified by several columns, firstly using 90:10:1 dichloromethane:MeOH:NH₄OH solution as the eluent, then solutions of ethyl acetate:hexane, 1:1 then 4:1. The product obtained was a clear oil. (0.3031g, 86%).

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 43 -

Example 13 **Synthesis of (5 α , 6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N,N'-bisphenylcarboxamidino)morphinan, 3,6-diol (JFY-058)**



5

JFY-058

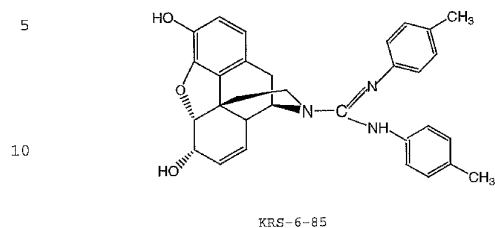
3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N,N'-bisphenylcarboxamidino)morphinan (0.1739g, 0.251mmol) was dissolved in 5ml methanol and placed under nitrogen to stir for ten minutes. NH_4F was then added to the solution then left to stir overnight at room temperature under nitrogen. The reaction was ceased after 18.5hrs and solvent removed under reduced pressure. The resulting solid was partially dissolved in a small amount of 90:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH solution and transferred into a small silica column to be run in the same eluent. This column was repeated with the product, perhaps a step that could be avoided if a larger column was used. The solvent was again removed under reduced pressure to afford a fine white powder (0.1475g, 182°C, 73%).

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 44 -

Example 14 **Synthesis of (5 α , 6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N, N'-bis-p-tolyl-carboxamidino)morphinan-3,6-diol (KRS-6-85)**



15 A suspension of 1,3-di-p-tolylcarbodiimide (0.122 g, 0.55 mmol) in anhydrous dimethylformamide was added to a solution of 3,6-bis-(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(3-aminopropyl)morphinan (250 mg, 0.5 mmol) in

20 anhydrous dimethylformamide (2 ml). After stirring overnight at room temperature under nitrogen atmosphere, dimethylformamide was removed under reduced pressure. The crude product was chromatographed on silica gel using 1: 1 mixture of ethyl acetate and hexane to give 3,6-bis-(t-

25 butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N, N'-bis-p-tolylcarboxamidino)morphinan as a thick colourless liquid (0.356 g, 0.504 mmol). This was deprotected using 10 equivalents of ammonium fluoride in methanol. The crude

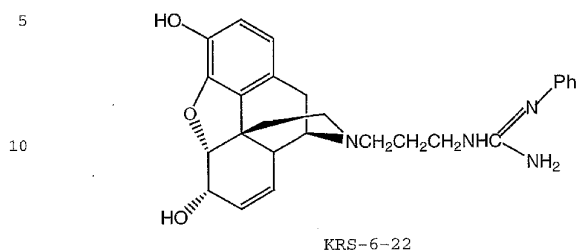
30 product was chromatographed on silica gel using dichloromethane/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:1:0.1 ratio to give KRS-6-85 as a white solid. (0.247 g, 0.5 mmol, 93 % yield). M.p. 156-158°C.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 45 -

Example 15 **Synthesis of (5 α ,6 α)-7,8 didehydro-4,5-epoxy-17-(N-phenyl carboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3,6-diol (KRS-6-22)**



15

Preparation of 3,6-bis (t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(3-aminopropyl)morphinan (137 mg, 0.246 mmol) in a mixture of acetonitrile (1 ml) and tetrahydrofuran (2 ml) was added to N-phenylaminoiminomethanesulfonic acid (0.05 g, 0.246 mmol). After stirring overnight at room temperature, the pH was adjusted to 12 with 1N NaOH. The solvents were evaporated and 10 ml water was added and then extracted with dichloromethane. The organic layer was dried and evaporated to give the crude product. The crude was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:2:0.2 and then 4:2:2 to give the guanidine as a white solid (119 mg, 0.176 mmol, 77% yield).

20

3,6-bis(t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(3-aminopropyl)morphinan (137 mg, 0.246 mmol) in a mixture of acetonitrile (1 ml) and tetrahydrofuran (2 ml) was added to N-phenylaminoiminomethanesulfonic acid (0.05 g, 0.246 mmol). After stirring overnight at room temperature, the pH was adjusted to 12 with 1N NaOH. The solvents were evaporated and 10 ml water was added and then extracted with dichloromethane. The organic layer was dried and evaporated to give the crude product. The crude was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:2:0.2 and then 4:2:2 to give the guanidine as a white solid (119 mg, 0.176 mmol, 77% yield).

25

30

N-phenylaminoiminomethanesulfonic acid was prepared according to Maryanoff, C. A. et al , J. Org. Chem. 1986, 51, 1882-1884.

35

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 46 -

Preparation of (5 α ,6 α)-7,8 didehydro-4,5-epoxy-17-(N-phenyl carboxamidino-3-aminopropyl)morphinan-3,6-diol (KRS-6-22)

3,6-bis (t-butyldimethylsiloxy)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(N-phenylcarboxamidino-3-aminopropyl)morphinan was deprotected using 10 equivalents of 48 % HF in 4:1 acetonitrile and tetrahydrofuran. The reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was chromatographed on silica gel using methylene chloride/ methanol/ ammonium hydroxide in 9:2:0.2 ratio. KRS-6-22 was obtained as a white solid (81 mg, 94%. M.p. 128°C.

Example 16 Analgesic Activity of KRS-5-150

KRS-5-150 was evaluated for possible analgesic activity in the phenylquinone-induced writhing model in mice (Siegmund et al, 1957). A serial 2-fold dosage variance was used in the test, from 128 mg/kg to 1 mg/kg (8 doses in total). Groups of 3 male or female ICR mice weighing 22 \pm 2 g were employed. A serial 2-fold dosage variance was used in the test (8 doses in total). Variant doses (1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 and 128 mg/kg) of test substances were administered intraperitoneally (IP). A vehicle of 2% Tween 80 in 0.9% NaCl was used for the intraperitoneal injection. The control group received vehicle alone. Phenylquinone (PQ) at dose of 2 mg/kg was injected intraperitoneally 30 minutes (IP) after test substance, and the number of writhes exhibited during the following 5-10 minute period was recorded. A reduction in the number of writhes by 50 percent or more (\geq 50%) relative to the vehicle-treated group indicated possible analgesic activity.

KRS-5-150

Significant activity was found for KRS-5-150 at doses of 64, 32, 16, 8, 4 and 2 mg/kg. These results are summarised in Table 1. KRS-5-150 did not exhibit Straub tail behaviour at these doses. The Straub test is an

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 47 -

indicator of CNS activity. In contrast to this finding, in response to morphine at 3 mg/kg , 1 of 3 test animals exhibited the Straub tail phenomenon. This indicates that KRS-5-150 is able to exert an analgesic effect without a
5 central effect on the central nervous system.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 48 -

Table 1Analgesia in the Phenylquinone Writhing Model

Treatment	Route	Dose	N	No. of Writhings		% Inhibition
				Individual	Average	
Vehicle (2% Tween 80/0.9%NaCl)	IP	20ml/kg	1	19		
			2	9		
			3	17	15	---
(KRS-5-150)	IP	1mg/kg	1	16		
			2	14		
			3	0	10	33
	IP	2mg/kg	1	8		
			2	1		
			3	4	4	73
	IP	4mg/kg	1	0		
			2	7		
			3	3	3	80
	IP	8mg/kg	1	4		
			2	0		
			3	2	2	87
	IP	16mg/kg	1	0		
			2	4		
			3	5	3	80
	IP	32mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	1	0	100
	IP	64mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
	IP	128mg/kg	1	0		
			2			
			3			2/3 died
Morphine.HCl	IP	3mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0		100

5

Example 17 Further investigation of analgesic activity of KRS-5-150

Further testing on compound KRS-5-150 was carried
 10 out under contract by MDS Pharma Services - Taiwan Ltd.
 The study was designed to evaluate the effects of the

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 49 -

compound as an analgesic in the phenylquinone-induced writhing assay, which was described in the previous example, and in the radiant heat-induced tail-flick response assay in mice (D'Amour et al., 1941).

- 5 For the phenylquinone writhing test, groups of three male or female ICR-derived mice weighing 22 ± 2 g were used. For the phenylquinone writhing test, KRS-5-150 at doses of 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 and 128 mg/kg in either 2% Tween 80/0.9% NaCl or in 2% Tween 80 was used for
- 10 intraperitoneal administration, or at doses of 1, 2, 4, 8, 16, 32 or 64 mg/kg in the same vehicles for oral administration. Control animals received vehicle alone. Phenylquinone at a dose of 2 mg/kg was injected intraperitoneally 30 minutes after the test substance for
- 15 intraperitoneal injection and 60 minutes after the test substance for oral administration, and the number of writhes exhibited during the following 5 to 10 minute period was recorded. A reduction in the number of writhes by 50% or more ($\geq 50\%$) relative to the vehicle-treated
- 20 group indicated possible analgesic activity.

- For the tail-flick assay, groups of four male or female ICR mice weighing 22 ± 2 g were used, and the test compound dissolved in 2% Tween 80/0.9% NaCl was administered intraperitoneally. The compound was
- 25 administered intraperitoneally at 4, 8, 16 or 32 mg/kg, using 2% Tween 80-0.9% NaCl as the vehicle. Controls received vehicle alone. Morphine-HCl at a dose of 10 mg/kg was used as a positive control. At the pre-treatment point (0 minutes) a focused beam of radiant heat was applied to
- 30 the middle dorsal surface of the tail to elicit a tail-flick response. This occurred within 6-7.5 seconds in pre-treated animals, and a maximum cut-off time of 15 seconds was set. The time required to elicit a pain response was recorded for each animal at 30 minutes following
- 35 administration of the test compound. A prolongation of 50% or more $\geq 50\%$ of the time required to elicit tail-flick response indicated possible analgesic activity.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 50 -

The results for these tests are set out in Tables 2 and 3 respectively.

Table 2

5 Analgesia in the Phenylquinone Writhing Model

Treatment	Route	Dose	N	Number of Writhings		% Inhibition
				Individual	Average	
Vehicle 2% Tween 80(0.9% NaCl)	IP	20 ml/kg	1	19		
			2	12		
			3	16	16	--
KRS-5-150	IP	1mg/kg	1	16		
			2	13		
			3	14	14	13
	IP	2 mg/kg	1	13		
			2	11		
			3	8	11	31
	IP	4 mg/kg	1	2		
			2	11		
			3	8	7	(56)
	IP	8 mg/kg	1	0		
			2	4		
			3	2	2	(88)
	IP	16 mg/kg	1	4		
			2	2		
			3	9	5	(69)
	IP	32 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	(100)
	IP	64 mg/kg	1	Died		
			2	0		
			3	0		1/3 Died
	IP	128 mg/kg	1	0		
			2	Died		
			3	Died		2/3 Died

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 51 -

Table 2 (continued)

Treatment	Route	Dose	N	No. of Writhings		% Inhibition
				Individual	Average	
Vehicle (2% Tween 80)	oral	20 ml/kg	1	15		
			2	13		
			3	14	14	--
KRS-5-150	oral	1 mg/kg	1	25		
			2	8		
			3	14	16	0
	oral	2 mg/kg	1	9		
			2	21		
			3	11	14	0
	oral	4 mg/kg	1	9		
			2	15		
			3	17	14	0
	oral	8 mg/kg	1	17		
			2	21		
			3	6	15	0
	oral	16 mg/kg	1	6		
			2	17		
			3	18	14	0
	oral	32 mg/kg	1	12		
			2	14		
			3	18	15	0
	oral	64 mg/kg	1	12		
			2	5		
			3	18	12	14

5 KRS-5-150 was active when given IP, but not when
 given orally. With KRS-5-150 at 128 mg/kg IP 3 of 3 test
 animals exhibited slight tremors, 3 of 3 test animals
 exhibited an increase in respiratory depth, 3 of 3 tested
 animals exhibited slight anoxia, and 2 of 3 animals died
 within 30 minutes after intraperitoneal administration.
 10 With KRS-5-150 at 64 mg/kg IP 1 of 3 test animals
 died within 30 minutes after intraperitoneal
 administration.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 52 -

Table 3
Analgesia in the Tail-flick Model

Treatment	Route	Dose	N	Response Time (Seconds)		% Inhibition
				0 Time	30 Mins.	
Vehicle (2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	20 ml/kg	1	6.4	6.3	2
			2	6.2	6.4	
			3	6.4	6.3	
			4	6.3	6.4	
			Average	6.3	6.4	
KRS-5-150	IP	4mg/kg	1	6.3	6.2	5
			2	6.4	6.4	
			3	6.2	7.4	
			4	6.3	6.2	
			Average	6.3	6.6	
	IP	8mg/kg	1	6.3	6.4	3
			2	6.5	6.8	
			3	6.3	6.5	
			4	6.4	6.7	
			Average	6.4	6.6	
	IP	16mg/kg	1	6.2	6.3	2
			2	6.3	6.5	
			3	6.2	6.2	
			4	6.4	6.4	
			Average	6.3	6.4	
	IP	32mg/kg	1	6.5	6.7	19
			2	6.3	8.7	
			3	6.3	6.5	
			4	6.4	8.4	
			Average	6.4	7.6	
Morphine-HCl	IP	10mg/kg	1	6.3	>15.0	(100)
			2	6.2	>15.0	
			3	6.5	>15.0	
			4	6.3	9.4	
			Average	6.3	13.6	

5 Significant activity in the phenylquinone-induced writhing assay was observed at doses of 4, 8, 16 and 32 mg/kg following intraperitoneal administration, but not after oral administration, as shown in Table 2. Moreover, a mortality rate of 1/3 was observed at a dosage of

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 53 -

64 mg/kg, and a mortality of 2/3 was observed at 128 mg/kg following intraperitoneal administration. In the tail-flick assay, none of the four doses used showed significant activity after intraperitoneal injection, although a slight
5 prolongation (19%) of tail-flick response was observed at a dose of 32 mg/kg. Thus the compound is inactive compared to morphine. None of the mice given KRS-5-150 exhibited Straub tail behaviour.

The tail-flick test is thought to involve central
10 nervous system activity, and therefore provides further confirmation of the Straub tail test.

Example 18 Analgesic Activity of KRS-6-26 and JFY-058

15 Testing on compounds KRS-6-26 and JFY-058 was also carried out under contract by MDS Services - Taiwan Ltd. The study was designed to evaluate the effects of the compounds as analgesics in the phenylquinone-induced writhing assay described in detail in Example 13 (Siegmund
20 et al, 1957).

In each case, a serial 2-fold dosage variance was used in the test, from 128 mg/kg to 1 mg/kg (8 doses in total). Groups of 3 male or female ICR mice weighing 22±2 g were employed. A serial 2-fold dosage variance was used in
25 the test (8 doses in total). Variant doses (1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 and 128 mg/kg) of test substances were administered intraperitoneally (IP). A vehicle of 2% Tween 80 in 0.9% NaCl was used for the intraperitoneal injection. The control group received vehicle alone. Phenylquinone (PQ) at
30 dose of 2 mg/kg was injected intraperitoneally 30 minutes (IP) after test substance, and the number of writhes exhibited during the following 5-10 minute period was recorded. A reduction in the number of writhes by 50 percent or more (≥50%) relative to the vehicle-treated
35 group indicated possible analgesic activity.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 54 -

KRS-2-26

After administration by intraperitoneal injection, significant activity was found for KRS-2-26 at doses of 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 and 1 mg/kg. These results are summarised in Table 4. At the higher doses of 128, 64 and 32 mg/kg KRS-2-26 2 of 3 test animals exhibited slight Straub tail behaviour and piloerection. At 16mg/kg, only one test animal exhibited slight Straub tail behaviour. There was 92% inhibition in writhing in animals at 8mg/kg and 100% at the higher doses, with no deaths. This compares very favourably against morphine, and indicates that KRS-2-26 is able to exert an analgesic effect without a central effect on the central nervous system.

15 JFY-058

After administration by intraperitoneal injection, significant activity was found for JFY-058 at doses of 128, 64, 32 and 16 mg/kg. These results are summarised in Table 5. None of the test animals exhibited Straub tail behaviour during the 40 minute observation period after administration, thus indicating that JFY-058 is able to exert an analgesic effect without a central effect on the central nervous system. Morphine-HCl, at 3mg/kg produced slight Straub tail phenomenon in 2 of 3 test animals. JFY-058 compares extremely well against morphine-HCl.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 55 -

Table 4
Analgesia in the Phenylquinone Writhing Model-KRS-6-26

Treatment	Route	Dose	N	Number of Writhings		% Inhibition
				Individual	Average	
Vehicle 2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	10 ml/kg	1	10		
			2	15		
			3	12	12	--
KRS-6-26	IP	1mg/kg	1	0		
			2	13		
			3	4	6	50
	IP	2 mg/kg	1	13		
			2	2		
			3	4	6	50
	IP	4 mg/kg	1	0		
			2	7		
			3	2	3	75
	IP	8 mg/kg	1	1		
			2	0		
			3	2	1	92
	IP	16 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
	IP	32 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	1	0	100
	IP	64 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
	IP	128 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
Morphine	IP	3mg/kg	1	1		
			2	0		
			3	0	0	100

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 56 -

Table 5
Analgesia in the Phenylquinone Writhing Model-JFY-058

Treatment	Route	Dose	N	Number of Writhings Individual	Average	% Inhibition
Vehicle 2% Tween 80/0.9% NaCl)	IP	10 ml/kg	1	17		
			2	29		
			3	22	23	--
JFY-058	IP	1mg/kg	1	17		
			2	19		
			3	10	15	17
	IP	2 mg/kg	1	15		
			2	13		
			3	8	12	33
	IP	4 mg/kg	1	15		
			2	6		
			3	11	11	39
	IP	8 mg/kg	1	3		
			2	15		
			3	14	11	39
	IP	16 mg/kg	1	2		
			2	1		
			3	8	4	78
	IP	32 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	1	0	100
	IP	64 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
	IP	128 mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100
Morphine	IP	3mg/kg	1	0		
			2	0		
			3	0	0	100

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 57 -

Example 19 In Vitro Opiate Receptor Binding Assays

To characterise the target specificity of the compounds, KRS-5-150 and KRS-6-26 were tested at a concentration of 10 μ M for their ability to inhibit the binding of a radioligand to human δ -, κ -, or μ -opiate receptors *in vitro* using commercially available assays (MDS Pharma Services; assay catalogue numbers 260110, 260210 and 260410 respectively).

The results of these assays are presented below. Percentage inhibition of radioligand binding to human opioid receptors *in vitro* by test compounds (10 μ M)

	Test compound	
	KRS-5-150	KRS-6-26
δ -opiate receptor	79	95
κ -opiate receptor	79	94
μ -opiate receptor	98	99

It will be apparent to the person skilled in the art that while the invention has been described in some detail for the purposes of clarity and understanding, various modifications and alterations to the embodiments and methods described herein may be made without departing from the scope of the inventive concept disclosed in this specification.

References cited herein and below and are incorporated herein by this reference. The discussion of the references states what their authors assert, and the applicants reserve the right to challenge the accuracy and pertinency of the cited documents. It will be clearly understood that, although a number of prior art

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 58 -

publications are referred to herein, this reference does not constitute an admission that any of these documents forms part of the common general knowledge in the art, in Australia or in any other country.

5

REFERENCES

Barvian, M.R et al
Tetrahedron Letters, 38 6799-6802, 1997.

10

D'Amour, F.E. and Smith, D.L. A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-79, 1941.

15 Maryanoff, C.A. et al

J.Org. Chem., 51, 1882-1884, 1986. .

Palomo C. and Mestres R., *Synthesis* 373, 1981.

20 Reddy L. N. et al

J. Med. Chem. 37, 260-267, 1994

Ramadas K. et al , Tetrahedron Letters 42, 343-346, 2001.

25 Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G.

A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729-731, 1957.

30

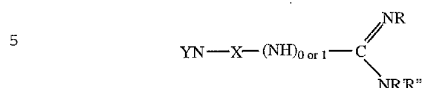
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 59 -

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A compound of formula I



in which

- 10 YN is a morphine-like opioid radical;
 X is - a direct bond,
 - an optionally substituted, branched,
 straight-chained or cyclic alkylene
 having from 1 to 6 carbon atoms,
 15 optionally containing one or two
 heteroatoms in the alkyl chain, or
 - an optionally substituted, branched or
 straight-chained alkenylene having from
 4 to 10 carbon atoms; and
 20 R, R' and R'' are independently hydrogen, alkyl,
 substituted alkyl, alkene, substituted alkene, alkyne,
 substituted alkyne, aryl, substituted aryl, heterocycle,
 substituted heterocycle or cyano provided that at least one
 of R and R' is aryl, substituted aryl, heterocycle or
 25 substituted heterocycle;
 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate,
 pharmaceutically acceptable derivative, pro-drug, tautomer
 and/or isomer thereof.

30 2. A compound according to claim 1, in which R is H,
 alkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle or
 substituted heterocycle.

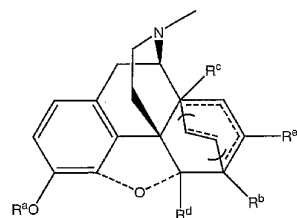
3. A compound according to claim 1 or claim 2, in
 35 which R' is phenyl, substituted phenyl, heterocycle or
 substituted heterocycle.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 60 -

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, in which R¹ is H, alkyl, phenyl, substituted phenyl, heterocycle or substituted heterocycle.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, in which at least one of R¹ and R² is not H.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, in which the heterocycle or substituted heterocycle is heteroaromatic or substituted heteroaromatic, respectively.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, in which the substituent is selected from halo, alkyl, alkene, alkyne, aryl, heterocyclic, haloalkyl, haloalkene, haloalkyne, acyl, acyloxy, hydroxy, amino, substituted amino groups, nitro, thio, alkylthio, carboxy, sulphonic acid, sulphoxides, sulphonamides, quaternary ammonium groups and alkoxy groups.
8. A compound according to any one of claims 1 to 7, in which the substituent on the aryl or heteroaryl group is a C₁₋₆ alkyl group, haloalkyl, hydroxy, amino, alkoxy, haloalkoxy, nitro, alkylthio, thiol or halo.
9. A compound according to any one of claims 1 to 8, in which the radical YN⁻ is a radical of Formula II or Formula III:



II

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 61 -

wherein:

R^a is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄carboxyalkyl, or an O-protecting group;

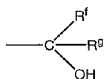
R^b is H, OH, protected hydroxy,

- 5 C₁₋₄alkanoyloxy or C₁₋₄alkoxy; or, when C6 does not have a double bond to C7, and does not have an *endoetheno* or *endoethano* bridge to C14, R^b may be =O or =CH₂;

R^c is H, OH or protected hydroxy;

R^d is H or C₁₋₄ alkyl;

- 10 R^e is H, CN, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₂₋₈ alkenyl,



- 15 in which R^f is H, alkyl, aryl, or alkaryl, and R^g is C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, each of these three groups being optionally substituted by aryl, or R^g is substituted aryl (the substituent(s) on the aryl group being chosen from halo, alkyl, C₁₋₄alkoxy, haloalkyl), tetrahydrofuranyl,
- 20 C₁₋₄ alkoxy;

wherein the oxygen between C4 and C5 may or may not be present, as represented by the broken lines; wherein the brackets around the group between C6 and C14 represents that the group may or may not be present, and when present

25 the group may be an *endoetheno* or an *endoethano* bridge, as represented by the broken line; and wherein the dashed line between C6, C7, C8 and C14 represents that there is or are either zero, one or two double bonds, with the one double bond being either between C6 and C7, or C7 and C8, and the

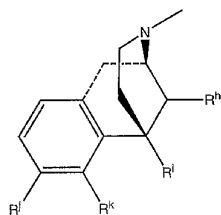
30 two double bonds being between C6 and C7, and C8 and C14;

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 62 -

5



10

III

wherein

R^h is H or C₁₋₄ alkyl;Rⁱ is H, OH, C₁₋₄ alkanoyl or C₁₋₄alkyl;

15 R^j is H, OH, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ alkanoyloxy; C₁₋₄ carboxyalkyloxy or protected hydroxy; and

R^k is H, OH, or protected hydroxy;

and wherein the two dashed lines represent that the two bonds may be both present or both absent.

20 10. A compound according to claim 9, in which the radical YN- is a radical of formula II.

11. A compound according to any one of claims 1 to 10, in which the radical YN- is a radical of a compound
 25 selected from the group consisting of morphine, codeine, heroin, ethylmorphine, O-carboxymethylmorphine, O-acetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, oxymorphone, oxycodone, dihydrocodeine, thebaine, metopon, etorphine, acetorphine, ketobemidone, ethoheptazine, diprenorphine
 30 (M5050), buprenorphine, phenomorphan, levorphanol, pentazocine, eptazocine, metazocine, dihydroetorphine and dihydroacetorphine.

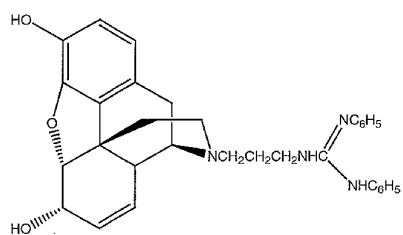
12. A compound according to any one of claims 1 to
 35 11, in which the radical YN- is a radical of morphine, codeine, buprenorphine or diprenorphine.

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

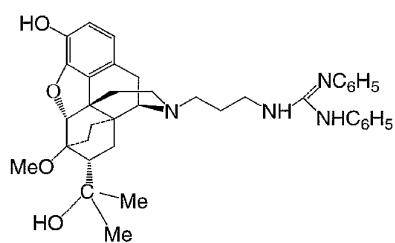
- 63 -

13. A compound according to any one of claims 1 to 12, which is as follows:



5

KRS-5-150

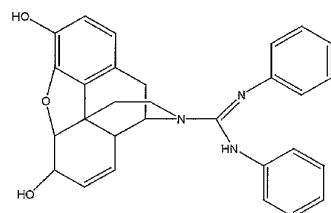
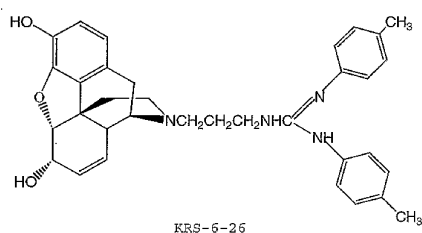


KRS-6-79

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

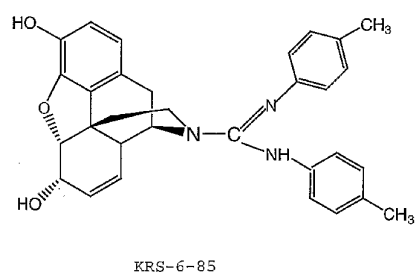
- 64 -



5

10

15



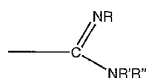
WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 65 -

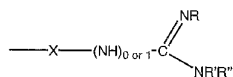
14. A process for the preparation of a compound of formula I defined in any one of claims 1 to 13 which includes the step of:

- 5 (a) reacting a precursor for the radical $\text{YN-X-}(\text{NH})_0 \text{ or } 1^-$ with a precursor for the radical



; or

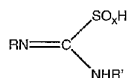
- (b) reacting a precursor for the radical YN- with a precursor for the radical



in which YN- , X, R, R' and R'' are defined in formula I.

15. A process according to claim 14, in which route (a) includes one of the following steps:

- (i) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with a compound of formula



- 20 in which x is 2 or 3, to form a compound of Formula I in which R'' is H;

- (ii) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with cyanogen bromide to give a cyanamide (YN-CN or YN-X-NH-CN) and then reacting the cyanamide with $\text{R'NH}_2\text{Z}$ in which Z is an acid addition salt, to form a compound of formula I in which R is H and R'' is H;

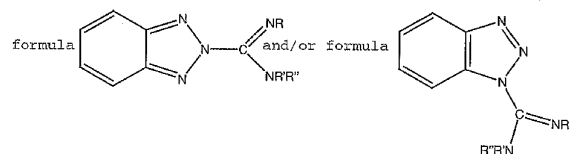
- 25 (iii) reacting YN-H or YN-X-NH_2 with RN=C=NR' to form a compound of formula I in which R'' is H; or

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 66 -

(iv) reacting YN-H or YN-X-NH₂ with a compound of



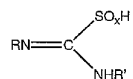
16. A process according to claim 14, in which route

5 (b) includes the steps of:

(1) reacting the compound

[hydroxy protecting group]-O-X-NH₂ with

(i) a compound of formula

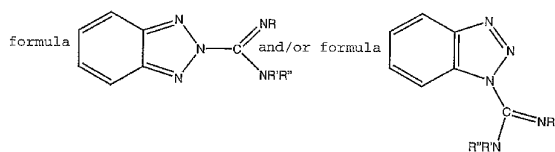


10

in which x is 2 or 3;

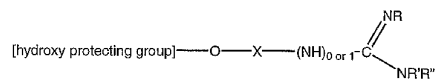
(ii) RN=C=NR'; or

(iii) a compound of



15

to form a compound of formula IV



WO 03/014122

PCT/AU02/01088

- 67 -

- (2) removing the hydroxy-protecting group from the compound of formula IV and brominating the deprotected compound; and
- (3) reacting the brominated product of the previous step with YN-H to form the compound of formula I.
17. A pharmaceutical or veterinary composition comprising the compound of formula I defined in any one of claims 1 to 12, together with a pharmaceutically or veterinarily acceptable carrier.
18. A method of treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation, comprising administering a therapeutically effective amount of the compound of formula I defined in any one of claims 1 to 12 to a subject in need thereof.
19. A method according to claim 18, which involves the treatment and/or prophylaxis of pain in the peripheral nervous system with comparably less or no activity on the central nervous system.
20. A method of inducing analgesia, comprising the step of administering an effective amount of the compound of formula I defined in any one of claims 1 to 12 to a subject in need of such treatment.
21. A method according to any one of claims 18 to 20, in which the compound of formula I is administered orally or parenterally.
22. Use of the compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 12, in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a

WO 03/014122

PCT/AU02/01088

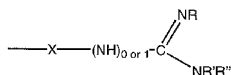
- 68 -

condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation.

23. A compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 12, for use in the treatment and/or prophylaxis of a condition or symptom that is inhibited, reduced or alleviated by opioid receptor activation, such as pain.

24. Use of a compound for formula I as defined in any one of claims 1 to 12 as an analgesic.

25. A method of reducing the central nervous system activity of a morphine-like opioid, comprising the step of linking the nitrogen atom of the morphine-like opioid to the radical



in which X, R, R' and R'' are as defined in any one of claims 1 to 12.

20 Dated this 9th day of August 2002.
POLYCHIP PHARMACEUTICALS PTY LTD and
MONASH UNIVERSITY
 By their Patent Attorneys
 GRIFFITH HACK
 25 Fellows Institute of Patent and
 Trade Mark Attorneys of Australia

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU02/01088
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ :C07D 489/02, 489/04, 489/12, 221/28, 223/06, 211/32, 211/64, 223/14, 221/26; A61K 31/485; A61P 25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: FILE CA Substructure Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN File CA, Abstract 136: 232312 & WO 02/018348 A2 (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG) 7 March 2002 See CAS Registry Numbers RN 403513-63-3 RN 403513-70-2 RN 403513-72-4 RN 403513-76-8 RN 403513-77-9	1-25
X	Chemical Abstracts 68:105016 & US 3341538 (BLOCK, F. et al) 12 September 1967 See CAS Registry Numbers RN 18136-21-5 RN 18136-22-6	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 24 September 2002		Date of mailing of the international search report - 4 OCT 2002
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer CHRISTINE BREMERS Telephone No : (02) 6283 2313

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU02/01088

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report			Patent Family Member		
WO	02/018348	NONE	US	3341538	NONE
					END OF ANNEX

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(72)発明者 ジャクソン、ウィリアム、ロイ

オーストラリア国 ビクトリア、ケンバーウェル、スルー ロード 30

(72)発明者 スバッシング、カマニ、ルピカ

オーストラリア国 ビクトリア、グレン ウェーバーレイ、 アイロラ コート 11

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB24 GA16 HA24 MA01 NA14 NA15

ZA08

【要約の続き】

分岐、直鎖状又は環状のアルキレン基；又は

任意に置換された、4～10個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖状のアルキレン基であり、

R、R'及びR''は、各独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケン、置換アルケン、アルキン、置換アルキン、アリール、置換アリール、ヘテロ環状、置換ヘテロ環状、又はシアノである。但し、R及びR'の中の少なくとも1つはアリール、置換アリール、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である。]

本発明は又式Iの化合物、それを含む医薬品組成物又は獣医薬組成物の製造プロセス、又はオピオイド受容体の活性化により制御、軽減、又は緩和される状態又は症状を治療及び/又は予防する方法に関するものである。