

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4969039号
(P4969039)

(45) 発行日 平成24年7月4日 (2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月13日 (2012.4.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 25 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-500872 (P2004-500872)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月17日 (2003.4.17)
 (65) 公表番号 特表2005-530749 (P2005-530749A)
 (43) 公表日 平成17年10月13日 (2005.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/011872
 (87) 国際公開番号 W02003/092688
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003.11.13)
 審査請求日 平成18年3月8日 (2006.3.8)
 (31) 優先権主張番号 60/376,406
 (32) 優先日 平成14年4月29日 (2002.4.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/400,006
 (32) 優先日 平成15年3月26日 (2003.3.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビーエルセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ブレスリン, ヘンリー・ジェイ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1944
 6ランスデイル・ミューレンブルクドライ
 ブ1974

最終頁に続く

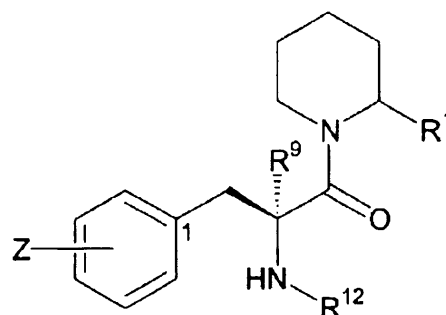
(54) 【発明の名称】 オピオイド受容体モジュレーターとしての新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I a) :

【化4】

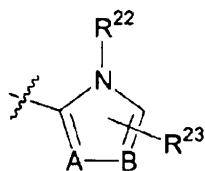


式 (Ia)

式中、

R¹は、基

【化 5】



a-1

であり、かつ、

A-BはN-CおよびC-Nから成る群から選択され、

R²²は環の窒素に結合された置換基であり、水素、C₁₋₄アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R²³は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、式-C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂で示されるアミノ酸残基およびC₁₋₆アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アリール、(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C₁₋₄)アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される1~2個の置換基であり、

R⁴⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

R⁹は水素およびC₁₋₆アルキルから成る群から選択され、

R¹²は水素、C₁₋₆アルキル、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここでR¹²がC₁₋₆アルキルから選択される時は、R¹²は場合により式(Ia)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよく、そして

Zはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_qC(W)R¹⁷、-(CH₂)_qCOOR¹⁷、-(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸、-S(O)_qR¹⁷、-(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸および-(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷から成る群から独立に選択される0~4個の置換基であり、

ここで、qは0~2の整数であり、

WはO、SおよびNR²⁰から成る群から選択され、

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁₋₄アルキルで置換された)およびC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され(ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルは場合によりC₁₋₄アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい)、ただしR¹⁷がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子であり、

10

20

30

40

50

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され（ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは場合により C_{1-4} アルキルで置換され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの C_{1-4} アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリアルから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい）、

R^{17} および R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルであり、同一置換基上に存在する時には、 R^{17} および R^{18} は場合により一緒になって、5～8員環を形成することができ、

10

更に R^{17} もしくは R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アルキルアミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{17} および R^{18} は場合により式(Ia)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい、で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項2】

R^9 が水素およびメチルから成る群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^{12} が水素およびメチルから成る群から選択される請求項1記載の化合物。

20

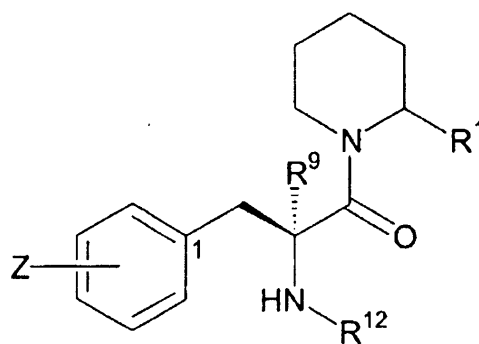
【請求項4】

Zが C_{1-6} アルキルおよび $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$ から成る群から独立に選択される1～3個の置換基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

式(Ia)：

【化6】

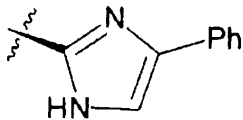
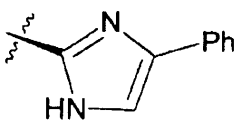
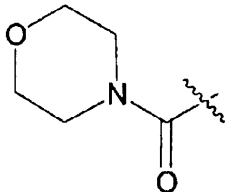
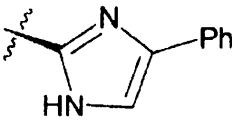
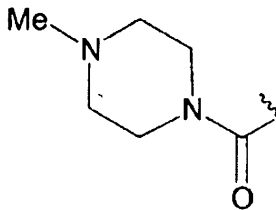
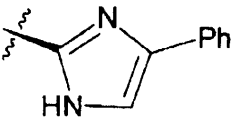
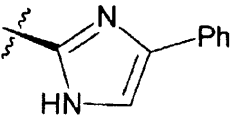
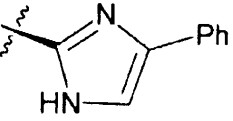
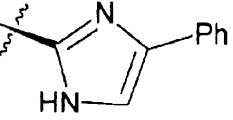
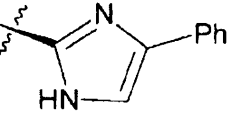


式 (Ia)

30

式中 R^1 、Z、 R^9 および R^{12} は次から選択され、Zは独立して1～3個存在し得る：

【表 1】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4- 	H	H
3		4- 	H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-ジMe-4- C(O)NH ₂	H	H
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H

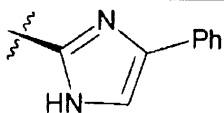
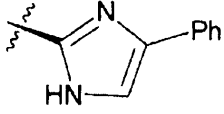
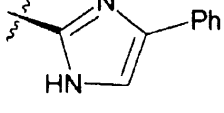
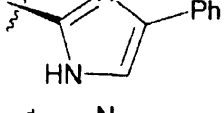
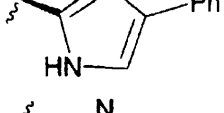
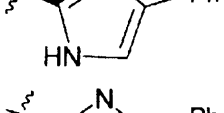
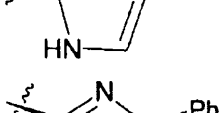
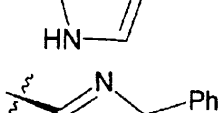
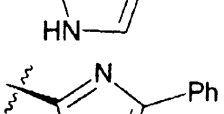
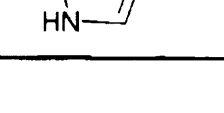
10

20

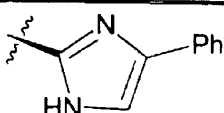
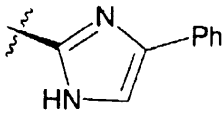
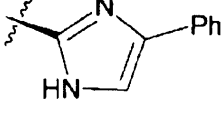
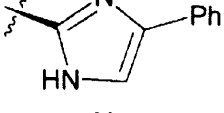
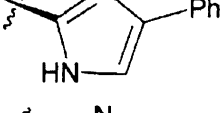
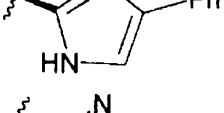
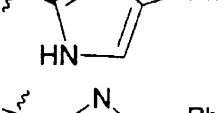
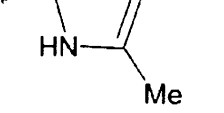
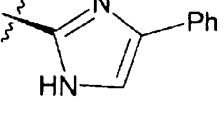
30

40

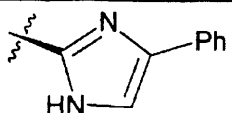
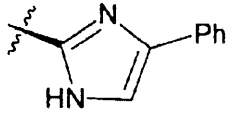
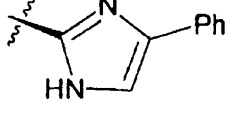
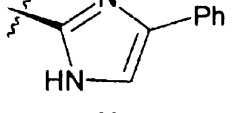
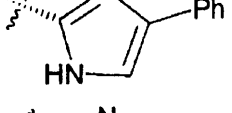
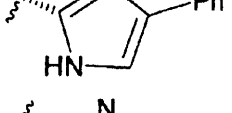
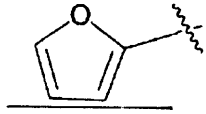
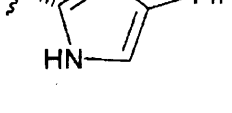
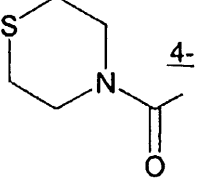
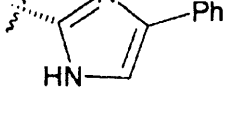
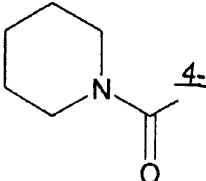
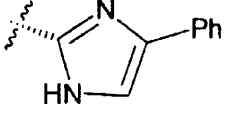
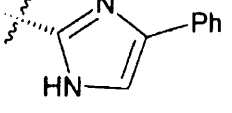
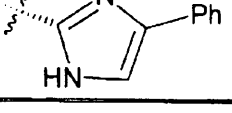
【表 2】

9		4-CO ₂ H	H	H	
10		4-C(O)Me	H	H	
11		4-OC(O)Me	H	H	10
12		4-OC(O) <i>t</i> -Bu	H	H	
13		4-C(O)NHPh	H	H	
14		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H	20
15		4-C(O)NH ₂	H	H	
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H	
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H	30
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H	

【表 3】

21		4-C(O)NHMe	H	H	
22		3-OH	H	H	
24		3,5-シF-4-OH	H	H	10
25		4-OH	Me	H	
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H	
27		2,6-シMe-4-OMe	H	H	20
28		2,6-シMe-4-OH	H	Me	
29		2,6-シMe-4-OH	H	H	
30		4-NH ₂	H	H	30

【表 4】

33		2,6-ジ ^{Me} 4-OMe	H	Me	
34		2,6-ジ ^{Me} 4-OH	H	H	
35		4-CN	H	H	10
37		2,6-ジ ^{Me} 4-OH	H	-C(O)H	
158		2,6-ジ ^{Me} 4-OH	H	H	
203			H	H	20
204			H	H	
205			H	H	30
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H	
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H	
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H	40

【表 5】

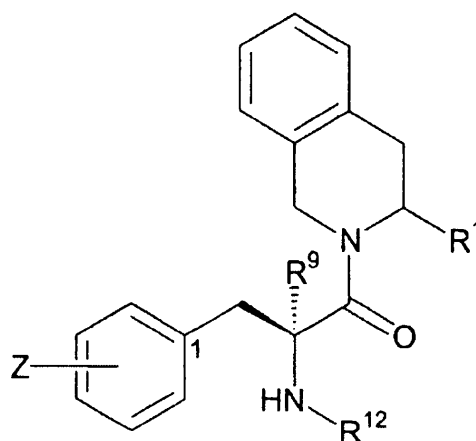
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H
211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項 6】

式 (I b) :

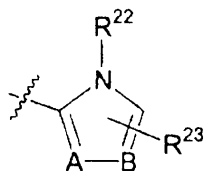
【化 7】



式 (Ib)

式中、
R¹は、基

【化 8】



a-1

であり、かつ、

A-BはN-CおよびC-Nから成る群から選択され、

R²²は環の窒素に結合された置換基であり、水素、C₁₋₄アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R²³は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、式-C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂で示されるアミノ酸残基およびC₁₋₆アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アリール、(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C₁₋₄)アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される1~2個の置換基であり、

R⁴⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

R⁹は水素およびC₁₋₆アルキルから成る群から選択され、

R¹²は水素、C₁₋₆アルキル、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここでR¹²がC₁₋₆アルキルから選択される時は、R¹²は場合により式(Ib)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよく、そして

Zはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_qC(W)R¹⁷、-(CH₂)_qCOOR¹⁷、-(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸、-S(O)_qR¹⁷、-(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸および-(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷から成る群から独立に選択される0~4個の置換基であり、

ここで、qは0~2の整数であり、

WはO、SおよびNR²⁰から成る群から選択され、

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁₋₄アルキルで置換された)およびC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され(ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルは場合によりC₁₋₄アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい)、ただしR¹⁷がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子であり、

10

20

30

40

50

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され（ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは場合により C_{1-4} アルキルで置換され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの C_{1-4} アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリアルから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく）、

R^{17} および R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルであり、同一置換基上に存在する時には、 R^{17} および R^{18} は場合により一緒になって、5～8員環を形成することができ、

10

更に R^{17} もしくは R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アルキルアミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{17} および R^{18} は場合により式(Ib)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい、で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項7】

R^9 が水素およびメチルから成る群から選択される請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R^{12} が水素およびメチルから成る群から選択される請求項6記載の化合物。

20

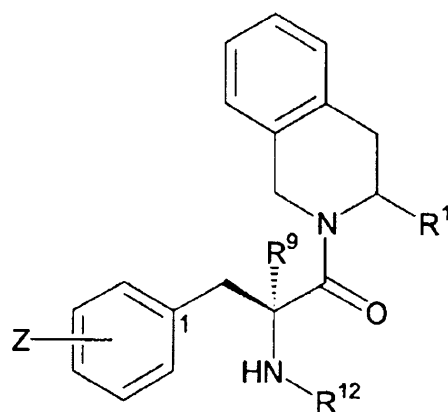
【請求項9】

Zが C_{1-6} アルキルおよび $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$ から成る群から独立に選択される1～3個の置換基である請求項6記載の化合物。

【請求項10】

式(Ib)：

【化9】



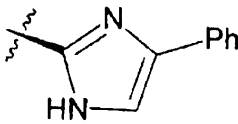
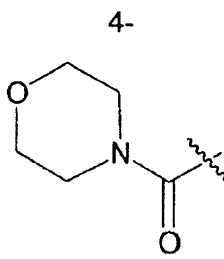
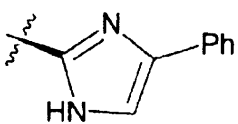
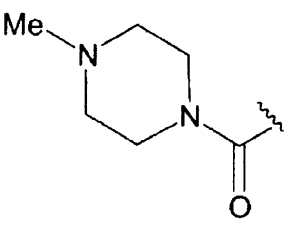
式 (Ib)

30

式中、 R^1 、Z、 R^9 および R^{12} は下記の表から選択され、Zは独立して1～3個存在し得る化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

40

【表 6】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
101		4- 	H	H
102		4- 	H	H

【表 7】

103		4-C(O)NMe ₂	H	H
104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
105		2,6-ジMe-4-C(O)NH ₂	H	H
106		4-CO ₂ H	H	H
109		3,5-ジF-4-OH	H	H
110		4-C(O)Me	H	H
111		4-C(O)NHPH	H	H
112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
113		2,6-ジMe-4-OC(O)Me	H	H
114		4-NHSO ₂ Me	H	H
115		4-C(O)NH ₂	H	H

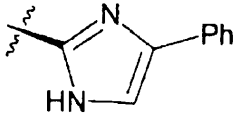
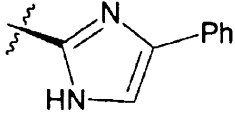
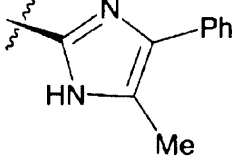
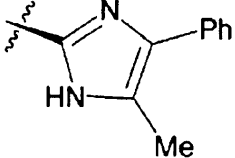
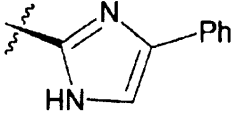
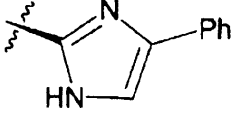
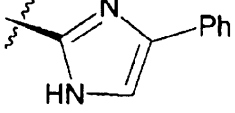
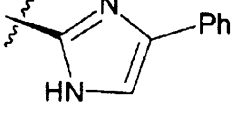
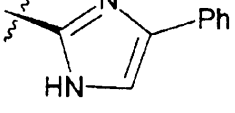
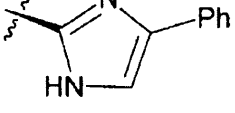
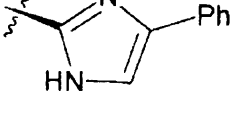
10

20

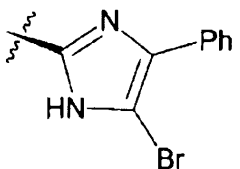
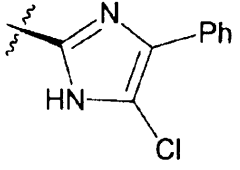
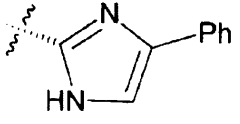
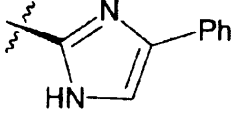
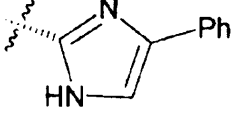
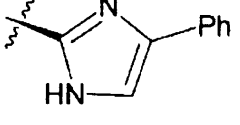
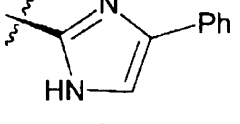
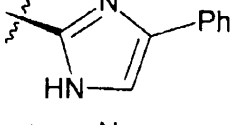
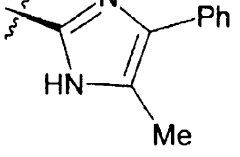
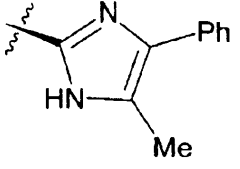
30

40

【表 8】

116		2,6-ジメチル-4- OC(O) <i>t</i> -Bu	H	H	
117		4-C(O)NHMe	H	H	
118		4-C(O)NH ₂	H	H	10
120		4-NO ₂	H	H	
121		4-OH	Me	H	20
122		4-OCH ₂ Ph	Me	H	
127		2,6-ジメチル-4- OH	H	Me	
128		4-OC(O) <i>t</i> -Bu	H	Me	30
129		3-NO ₂ -4-OH	H	H	
130		4-CH ₂ OH	H	H	
131		2,6-ジメチル-4- OH	H	H	40

【表 9】

132		2,6-ジMe-4-OH	H	H	
133		2,6-ジMe-4-OH	H	H	10
134		4-OH	H	-CH ₂ Ph	
135		4-OH	H	-CH ₂ Ph	
136		4-OH	H	Et	20
137		4-OH	H	Et	
138		4-OH	H	<i>i</i> -Pr	
140		4-C(O)Me	H	Me	30
141		4-NHC(O)Me	H	H	
142		4-NH ₂	H	H	40

【表 10】

143		4-F	H	H	10
144		4-Cl	H	H	
145		4-OH	H	Me	
146		2,6-ジ' Me-4-OMe	H	Me	
147		2,6-ジ' Me-4-OMe	H	H	20
148		4-OH	H	H	
R = -C(O)NHCH (CH ₂ Ph)C(O)NH ₂					
149		2,6-ジ' Me-4-OH	H	H	30
153		4-OH	H	Me	
154		4-OMe	H	H	40

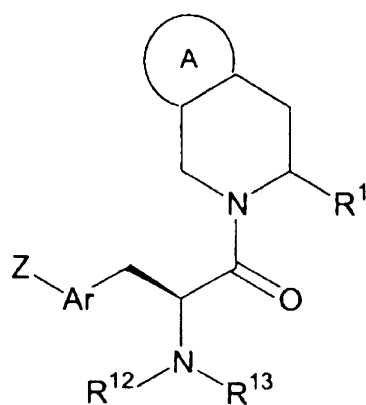
【表 1 1】

155		4-OH	H	Me	
156		4-OMe	H	H	10
157		4-OH	H	Me	
160		4-CN	H	H	20
161		3-OH	H	H	
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H	

【請求項 1 1】

式 (I c) :

【化 1 0】



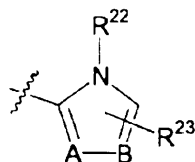
式 (Ic)

式中、

A はフェニルであり、

R¹ は基

【化 1 1】



a-1

であり、かつ、

A-BはN-CおよびC-Nから成る群から選択され、

R²²は環窒素に結合された置換基であり、水素、C₁₋₄アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R²³は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、式-C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂で示されるアミノ酸残基およびC₁₋₆アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アリール、(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C₁₋₄)アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される1~2個の置換基であり、

R⁴⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

R¹²およびR¹³は水素、C₁₋₆アルキル、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群からそれぞれ独立に選択され、ここでR¹²およびR¹³がC₁₋₆アルキルから選択される時は、R¹²およびR¹³は場合により式(Ic)におけるZ基の結合し得るAr基と結合して縮合環を形成してもよく、

Arはフェニル、ナフチルおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで前記フェニルは少なくとも1個そして4個までのZ置換基で置換され、そして前記ナフチルもしくはヘテロアリールは1~4個のZ置換基で場合により置換され、

Zはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_qC(W)R¹⁷、-(CH₂)_qCOOR¹⁷、-(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸、-S(O)_qR¹⁷、-(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸および-(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷から成る群から独立に選択される0~4個の置換基であり、

ここで、qは0~2の整数であり、

WはO、SおよびNR²⁰から成る群から選択され、

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁₋₄アルキルで置換された)およびC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され(ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルは場合によりC₁₋₄アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく)、ただしR¹⁷がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子

10

20

30

40

50

であり、

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され（ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは場合により C_{1-4} アルキルで置換され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの C_{1-4} アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-4} ）アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく）、

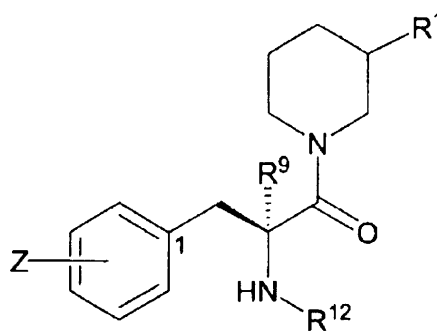
R^{17} および R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルであり、同一置換基上に存在する時には、 R^{17} および R^{18} は場合により一緒になって、5～8員環を形成することができ、

更に R^{17} もしくは R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アルキルアミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{17} および R^{18} は場合により式(Ic)におけるZ基の結合し得るAr基と結合して縮合環を形成してもよい、
で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項12】

式(I d)：

【化12】

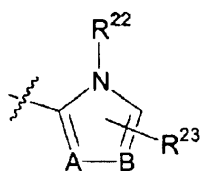


式 (Id)

式中、

R^1 は基

【化13】



a-1

であり、かつ、

A-BはN-CおよびC-Nから成る群から選択され、

R^{22} は環の窒素に結合された置換基であり、水素、 C_{1-4} アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R^{23} は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、式-C(O)-NH-CH(- R^{40})-C(O)-NH₂で示されるアミノ酸残基および C_{1-6} アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニ

ル、アミノ、アリール、(C₁₋₄) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C₁₋₄) アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される 1～2 個の置換基であり、

R⁴⁰は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆) アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

R⁹は水素およびC₁₋₆ アルキルから成る群から選択され、

R¹²は水素、C₁₋₆ アルキル、ホルミル、C₁₋₆ アルキルカルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆) アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群からそれぞれ独立に選択され、ここでR¹²がC₁₋₆ アルキルから選択される時は、R¹²は場合により式(Id)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよく、

10

Zはハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_q C(W) R¹⁷、-(CH₂)_q COOR¹⁷、-(CH₂)_q C(W) NR¹⁷ R¹⁸、-(CH₂)_q NR¹⁷ R¹⁸、-(CH₂)_q NR¹⁹ C(W) R¹⁷、-(CH₂)_q NR¹⁹ SO₂ R¹⁷、-(CH₂)_q NR¹⁹ C(W) NR¹⁷ R¹⁸、-S(O)_q R¹⁷、-(CH₂)_q SO₂ NR¹⁷ R¹⁸および-(CH₂)_q NR¹⁹ CWR¹⁷から成る群から独立に選択される 0～4 個の置換基であり、

20

ここで、qは0～2の整数であり、

WはO、SおよびNR²⁰から成る群から選択され、

R¹⁷は水素、C₁₋₆ アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁₋₄ アルキルで置換された)およびC₃₋₈ シクロアルキルから成る群から選択され(ここで前記C₁₋₆ アルキルおよびC₃₋₈ シクロアルキルは場合によりC₁₋₄ アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆ アルキルおよびC₃₋₈ シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄ アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄ アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい)、ただしR¹⁷がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子であり、

30

R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰は水素、C₁₋₆ アルキルおよびC₃₋₈ シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され(ここで前記C₁₋₆ アルキルおよびC₃₋₈ シクロアルキルは場合によりC₁₋₄ アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆ アルキルおよびC₃₋₈ シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄ アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄ アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄ アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄) アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい)、

40

R¹⁷およびR¹⁸がヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、アミノもしくはC₁₋₄ アミノで場合により置換されたC₁₋₆ アルキルであり、同一置換基上に存在する時に、R¹⁷およびR¹⁸は場合により一緒になって、5～8員環を形成することができ、

更にR¹⁷もしくはR¹⁸がヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、アミノもしくはC₁₋₄ アルキルアミノで場合により置換されたC₁₋₆ アルキルである場合は、R¹⁷およびR¹⁸は場合により式(Id)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい、で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項13】

50

R^9 が水素およびメチルから成る群から選択される請求項12記載の化合物。

【請求項14】

R^{12} が水素およびメチルから成る群から選択される請求項12記載の化合物。

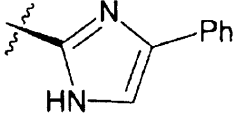
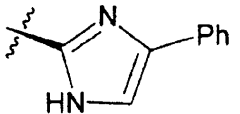
【請求項15】

Zが C_{1-6} アルキルおよび $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$ から成る群から独立に選択される1～3個の置換基である請求項12記載の化合物。

【請求項16】

R^1 、Z、 R^9 および R^{12} は下記の表から選択され、Zは独立して3個存在する請求項12記載の化合物。

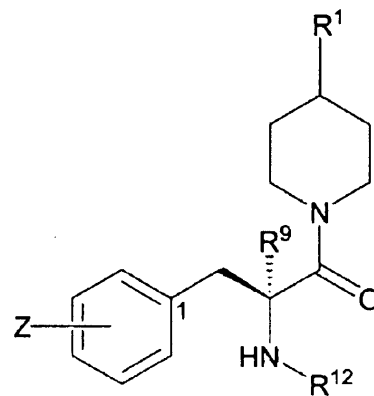
【表12】

化合物	R^1	Z	R^9	R^{12}
214		2,6-ジMe-4-OH	H	H
215		2,6-ジMe-4-OH	H	H

【請求項17】

式(Ie)：

【化14】

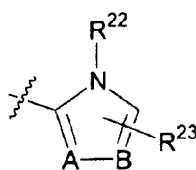


式 (Ie)

式中

R^1 は基

【化15】



a-1

であり、かつ、

A-BはN-CおよびC-Nから成る群から選択され、

R²²は環の窒素に結合された置換基であり、水素、C₁₋₄アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R²³は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、式-C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂で示されるアミノ酸残基およびC₁₋₆アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロシカルボニル、C₁₋₄アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アリール、(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C₁₋₄)アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される1~2個の置換基であり、

10

R⁴⁰は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

R⁹は水素およびC₁₋₆アルキルから成る群から選択され、

R¹²は水素、C₁₋₆アルキル、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、ジC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここでR¹²がC₁₋₆アルキルから選択される時は、R¹²は場合により式(Ie)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよく、

20

Zはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_qC(W)R¹⁷、-(CH₂)_qCOOR¹⁷、-(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷、-(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸、-S(O)_qR¹⁷、-(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸および-(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷から成る群から独立に選択される0~4個の置換基であり、

ここで、qは0~2の整数であり、

WはO、SおよびNR²⁰から成る群から選択され、

30

R¹⁷は水素、C₁₋₆アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁₋₄アルキルで置換された)およびC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され(ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルは場合によりC₁₋₄アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロシカルボニル、C₁₋₄アルコシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよい)、ただしR¹⁷がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子であり、

40

R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰は水素、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され(ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルは場合によりC₁₋₄アルキルで置換され、ここで前記C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₈シクロアルキルおよびそれらのC₁₋₄アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロシカルボニル、C₁₋₄アルコシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノカルボニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ(C₁₋₄)アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく)、

R¹⁷およびR¹⁸がヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、アミノもしくはC₁₋₄アミノで場合により置換されたC₁₋₆アルキルであり、同一置換基上に存在する時には、R¹⁷およびR¹⁸

50

は場合により一緒になって、5～8員環を形成することができ、

更に R^{17} もしくは R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アルキルアミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{17} および R^{18} は場合により式(Ie)におけるZ基の結合し得るフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい、で表される化合物またはその医薬として許容できるエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは塩。

【請求項18】

R^9 が水素およびメチルから成る群から選択される請求項17記載の化合物。

【請求項19】

R^{12} が水素およびメチルから成る群から選択される請求項17記載の化合物。

10

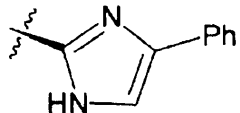
【請求項20】

Zが C_{1-6} アルキルおよび $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$ から成る群から独立に選択される1～3個の置換基である請求項17記載の化合物。

【請求項21】

R^1 、Z、 R^9 および R^{12} は下記の表のとおりであり、Zは3個存在することができる請求項17記載の化合物。

【表13】

化合物	R^1	Z	R^9	R^{12}
216		2,6-ジMe-4-OH	H	H

20

【請求項22】

請求項1～21のいずれかに記載の化合物および医薬として許容できる担体を混合することを含んで成る、医薬組成物の製法。

【請求項23】

請求項1～21のいずれかに記載の化合物を有効成分として含んでなる被験者におけるオピオイド受容体により調節される障害を処置するための製薬学的製剤。

30

【請求項24】

オピオイド受容体調節障害が疼痛である請求項23記載の製薬学的製剤。

【請求項25】

オピオイド受容体調節障害が胃腸障害である請求項23記載の製薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は式(I)の新オピオイド受容体モジュレーターに関する。本発明は更にこれらの化合物の調製法、それらを含む医薬組成物およびオピオイド調節障害の処置におけるそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

オピオイド受容体は1970年代中期に同定され、受容体の3種のサブセット（ミュー、デルタおよびカッパ）に迅速に分類された。より近年になって、最初の3種の受容体が更に副分類に分類された。更に、オピオイド受容体の1族はG-蛋白質結合受容体（GPCR）のスーパーファミリーの1員であることも周知である。より生理学的には、オピオイド受容体がヒトを含む多数の哺乳動物種の中樞および末梢神経系中に認められ、そしてそれぞれの受容体の調節が、異なる生物学的効果にも拘わらず、多数の、望ましい効果および望ましくない効果双方を誘発することができるという十分確立された事実に関連する

50

(非特許文献1、2および3参照)。もっとも最近の文献において、オピオイド受容体のサブクラスのヘテロ二量体化の可能性が報告され、それぞれの生理学的反応はまだ測定されていない(非特許文献4参照)。

【0003】

オピオイドモジュレーターとして同定されたいくつかの生物学的効果は多数の有用な医薬をもたらしてきた。もっとも著しいものは運動を調節するための末梢に作用するミューアゴニスト(例えばロペラミド)のみならずまた、疼痛を緩和するための鎮痛剤として市販された多数の中樞神経に作用するミューオピオイドアゴニストモジュレーター(例えばモルフィネ)である。近年、組み合わせたサブタイプの調節(modulation)を有する化合物のみならずまた、選択的デルタ、ミューおよびカッパモジュレーターの医薬としての用途を評価するための臨床研究が継続している。これらの探求は新用途をもつ薬剤もしくは近年利用できる薬剤に比較して最少にされた副作用をもつ薬剤をもたらすことができるかと推定される(モルフィネの副作用の例には便秘、呼吸抑制および耽溺の可能性が含まれる)。選択的もしくは混合オピオイドモジュレーターが近年評価されている幾つかの新GI分野には、様々な下痢症状、運動障害(術後腸閉塞、便秘)および内蔵痛(術後疼痛、過敏性大腸症候群および炎症性大腸障害)が含まれる(非特許文献4参照)。

10

【0004】

オピオイド受容体が同定されたほとんど同時期に、1組の内因性のオピオイドリガンドとしてエンケファリン(enkephalins)が同定された(非特許文献1および2参照)。Schillerは、元来のペンタペプチドのエンケファリンの先端を切り捨てて単純化されたジペプチドにすると、オピオイド活性を維持する一連の化合物を生成することを発見した(特許文献1参照)。しかし、これらの化合物に引用された1つの可能な欠点はそれらの固有な不安定性の可能性である(非特許文献5参照)。

20

【0005】

より最近になって、ヘテロ芳香族もしくはヘテロ脂肪族核を含む一連のオピオイドシュードペプチドが開示されたが、この群はSchillerの研究に記載されたものと異なる官能プロファイルを示すことが報告されている(非特許文献6参照)。

【0006】

もっとも近年になって、カルボキサミド誘導モルフィネおよびその類似体が調製された、モルフィネ関連構造物についての研究がWentland等により報告された(非特許文献7および8参照)。Wentlandは第一級カルボキサミドによるモルフィネ関連構造物のフェノール部分の置換がオピオイド受容体とカルボキサミドに応じて、等しい活性から40倍まで減少された活性のいずれかに導くことを発見した。更にカルボキサミド上のあらゆる更なるN-置換基が所望の結合作用(binding activity)を著しく減少させることが示された。

30

【0007】

本発明の化合物はこれまでに開示されておらず、改善された薬理学的プロファイルを提供することにより関連化合物に対する利点を提供すると考えられる。

【0008】

オピオイド受容体モジュレーター、アゴニストもしくはアンタゴニストは様々な哺乳動物の疾病状態、例えば疼痛および胃腸障害(例えば下痢症候群)、運動障害(術後腸閉塞および便秘を含む)および内蔵痛(術後疼痛、過敏性大腸症候群および炎症性大腸障害を含む)の処置および予防に有用である可能性があることが期待される。

40

【0009】

オピオイド受容体モジュレーターを提供することが本発明の目的である。オピオイド受容体アゴニストおよびオピオイド受容体アンタゴニストを提供することが本発明の更なる目的である。各タイプのオピオイド受容体、ミュー、デルタおよびカッパに対して選択的なオピオイド受容体リガンドを提供することが本発明の目的である。オピオイド受容体タイプ、ミュー、デルタおよびカッパのうちの2種もしくは3種を同時に調節するオピオイド受容体リガンドを提供することが本発明の更なる目的である。新オピオイド受容体モジ

50

モジュレーターを調製する際の間体としても有用な特定の本発明の化合物を提供することが本発明の目的である。オピオイド受容体により仲介される状態を処置もしくは緩和する方法を提供することも本発明の更なる目的である。そして、オピオイド状態モジュレーターとして有用な本発明の化合物を含んで成る有用な医薬組成物を提供することが本発明の目的である。

【特許文献1】Schiller, P. 国際公開第96/06855号パンフレット

【非特許文献1】D. S. Fries, "Analgesics", Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed.

【非特許文献2】W. O. Foye, T. L. Lemke, and D. A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp. 247-269

【非特許文献3】J. V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pp. 321-441

【非特許文献4】Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug Development (オピオイド受容体: 新胃腸薬開発の標的)", Drug Development 2000, pp. 203-238

【非特許文献5】P. W. Schiller et al., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), pp. 313-316

【非特許文献6】L. H. Lazarus et al., Peptides 2000, 21, pp. 1663-1671

【非特許文献7】M. P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 1717-1721

【非特許文献8】M. P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, pp. 623-626

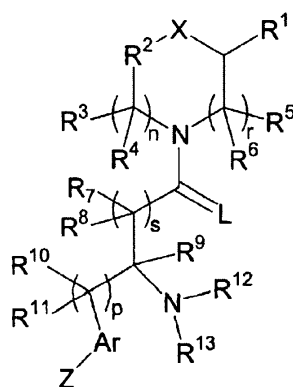
【発明の開示】

【0010】

本発明は式(I):

【0011】

【化1】



式(I)

【0012】

式中、

XはO、S、N(R¹⁴)および-(CR¹⁵R¹⁶)_m-から成る群から選択され、ここで、

mは0～2の整数であり、そして

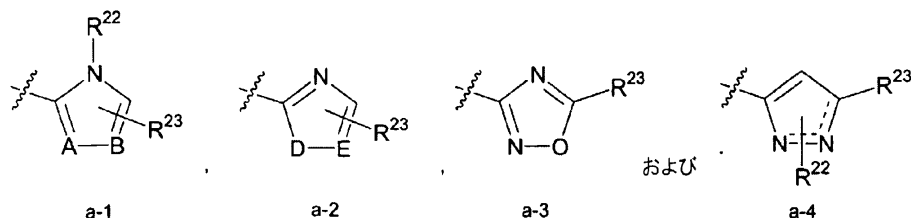
R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、 R^{15} もしくは R^{16} の片方が C_{1-4} アルキルもしくはアリールであることができることを前提に、水素、 C_{1-4} アルキルおよびアリールから成る群から独立に選択され、そして

Xを含む環の全体のコア環サイズは8員環を越えることができず、

R^1 はベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、インドール、フェニル、

【0013】

【化2】



【0014】

から成る群から選択され、

ここで、

A-BはN-C、C-N、N-NおよびC-Cから成る群から選択され、

D-EはO-C、S-CおよびO-Nから成る群から選択され、

R^{22} は環の窒素に結合された置換基であり、水素、 C_{1-4} アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R^{23} は水素、ハロゲン、アミノ、アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $-C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2$ のようなアミノ酸残基および C_{1-6} アルキル {ここで前記アルキルはヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アリール、(C_{1-4})アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-4})アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリール(C_{1-4})アルコキシおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されている} から成る群から独立に選択される1～2個の置換基であり、

R^{40} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリール(C_{1-6})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-6})アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

ここで、 R^1 がベンズイミダゾールであり、r、sおよびpが0であり、nが0もしくは1であり、LがOであり、そして R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{12} および R^{13} がすべて水素である時は、Arが(4-OH)フェニルもしくは(4-OH-2,6-ジMe)フェニルではないことを前提に、 R^1 がベンズイミダゾールである時は、前記ベンズイミダゾールはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニルおよびアリールから成る群から独立に選択される1～2個の置換基で場合により置換され、

R^2 はハロゲンおよびフェニルメチルから成る群から選択される置換基で場合により置換された2価の基 $-CH_2-CH_2-$ であるか、もしくは式

【0015】

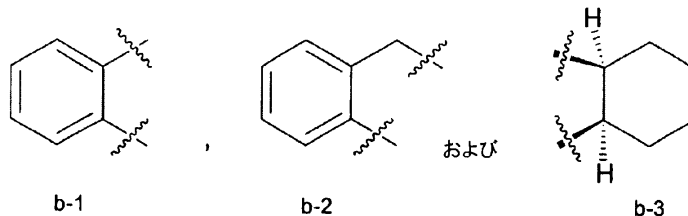
10

20

30

40

【化 3】



【0016】

の2価の基の群から選択され、

ここで前記の基-CH₂-CH₂-, b-1およびb-2はハロゲン、ヒドロキシ、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチルおよびアリールから成る群から独立に選択される1~3個の置換基で場合により置換され、そして基b-3は未置換である、

R³およびR⁴は、R³もしくはR⁴の片方のみがC₁-6アルキル、アリールもしくはヘテロアリールであることができることを前提に、水素、C₁-6アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群からそれぞれ独立に選択され、

R⁵およびR⁶は、R⁵もしくはR⁶の片方のみがC₁-6アルキル、アリールもしくはヘテロアリールであることができることを前提に、水素、C₁-6アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群からそれぞれ独立に選択され、

nおよびrは0~2の整数であり、

LはO、S、N(R^{2 1})およびH₂から成る群から選択され、

ここでR^{2 1}は水素、C₁-6アルキルおよびアリールから成る群から選択され、

R⁷およびR⁸は、R⁷もしくはR⁸の片方のみがC₁-6アルキルであることができることを前提に、水素およびC₁-6アルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され、

sは0~3の整数であり、

R⁹は水素およびC₁-6アルキルから成る群から選択され、

R^{1 0}およびR^{1 1}は、R^{1 0}もしくはR^{1 1}の片方のみがC₁-6アルキルであることができることを前提に、水素およびC₁-6アルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され、

pは0~3の整数であり、

R^{1 2}およびR^{1 3}は水素、C₁-6アルキル、ホルミル、C₁-6アルキルカルボニル、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルキルカルボニルアミノ、ジC₁-6アルキルカルボニルアミノ、アリール(C₁-6)アルキル、ヘテロアリール(C₁-6)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群からそれぞれ独立に選択され、ここでR^{1 2}およびR^{1 3}がC₁-6アルキルから選択される時は、R^{1 2}およびR^{1 3}は場合によりArに縮合されてもよく、

Arはフェニル、ナフチルおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで前記フェニルは少なくとも1個そして4個までのZ置換基で置換され、そして前記ナフチルもしくはヘテロアリールは1~4個のZ置換基で場合により置換され、

Zはハロゲン、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-(CH₂)_qC(W)R^{1 7}、-(CH₂)_qCOOR^{1 7}、-(CH₂)_qC(W)NR^{1 7}R^{1 8}、-(CH₂)_qNR^{1 7}R^{1 8}、-(CH₂)_qNR^{1 9}C(W)R^{1 7}、-(CH₂)_qNR^{1 9}SO₂R^{1 7}、-(CH₂)_qNR^{1 9}C(W)NR^{1 7}R^{1 8}、-S(O)₂R^{1 7}、-(CH₂)_qSO₂NR^{1 7}R^{1 8}および-(CH₂)_qNR^{1 9}CWR^{1 7}から成る群から独立に選択される0~4個の置換基であり、

ここで、qは0~2の整数であり、

WはO、SおよびNR^{2 0}から成る群から選択され、

R^{1 7}は水素、C₁-6アルキル、ヘテロシクリル(場合によりC₁-4アルキルで置

10

20

30

40

50

換された) および C_{3-8} シクロアルキルから成る群から選択され (ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは場合により C_{1-4} アルキルで置換され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの C_{1-4} アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく)、ただし R^{17} がヘテロシクリルであり、N原子を含む時は、前記ヘテロシクリル環への結合点が炭素原子であり、

R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルから成る群からそれぞれ独立に選択され (ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは場合により C_{1-4} アルキルで置換され、ここで前記 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの C_{1-4} アルキル置換基はまた、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニル、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ (C_{1-4}) アルキルアミノ、フェニルおよびヘテロアリールから成る群から選択される置換基で場合により置換されてもよく)、

R^{17} および R^{18} がヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルであり、同一置換基上に存在する時には、 R^{17} および R^{18} は場合により一緒になって、5-~8-員環を形成することができ、

更に R^{17} もしくは R^{18} がヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノもしくは C_{1-4} アルキルアミノで場合により置換された C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{17} および R^{18} は場合により Ar に縮合されてもよく、

ただし、r、s および p が 0 であり、n が 0 もしくは 1 であり、L が 0 でありそして R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{12} および R^{13} がすべて水素でありそして Ar が 1 個の Z を含むフェニルである時は、Z 置換基が 4-OH ではない、

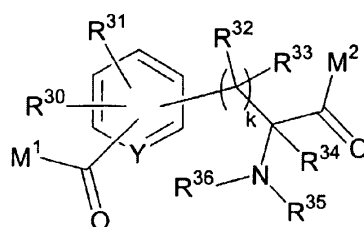
のオピオイド受容体モジュレーターおよび医薬として許容できるそのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび塩を提供する。

【0017】

本発明はまた式 (I I) :

【0018】

【化4】



式 (III)

【0019】

式中、

M^1 および M^2 はヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノおよび $-NR^{37}R^{38}$ から成る群からそれぞれ独立に選択され、

ここで R^{37} および R^{38} はヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、メルカプト、 C_{1-4} アルキルメルカプトで場合により置換された C_{1-6}

アルキルから成る群から独立に選択され、

R^{37} および R^{38} が同一置換基上に存在する時は、 R^{37} および R^{38} は場合により一緒になって 5-8 員環を形成することができ、

Y は CH および、フェニル環の 1 もしくは 2 個の CH 基と置換する 1 もしくは 2 個の窒素原子、から成る群から選択され、

R^{30} および R^{31} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシおよびアミノで場合により置換された C_{1-6} アルコキシ、並びにハロゲンから成る群から独立に選択され、

R^{32} および R^{33} は水素および C_{1-6} アルキルから成る群から独立に選択され、

k は 0-2 の整数であり、

R^{34} は水素および C_{1-6} アルキルから成る群から選択され、そして

R^{35} および R^{36} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{37}$ 、 $-C(O)R^{38}$ およびフェニルから成る群から独立に選択され、

ここで R^{37} は C_{1-6} アルキルおよびアリール (C_{1-6}) アルキルから成る群から選択され、そして

R^{38} は C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される、

のアミノ酸もしくは誘導体（ラセミおよびエナンチオマーとして純粋な）およびそれらの窒素もしくは酸保護基、活性化エステル、医薬として許容できるエナンチオマー、ジステレオマーおよび塩に関する。

【0020】

本発明はまた式 (I) の化合物を被験者に投与することを含んで成る、処置を必要とする被験者におけるオピオイド受容体により調節される障害を処置する方法に関する。

【0021】

本発明の特許請求の範囲は疼痛および胃腸障害のようなオピオイド調節障害の処置に適する。本発明の化合物は改善された薬理学的プロファイルを提供することにより関連化合物に対する利点を提供すると考えられる。好ましい化合物の更なる具体的な態様が以下に提供される。

【0022】

本発明の態様は好ましくは X が $-(CR^{15}R^{16})_m-$ である化合物を含む。

【0023】

本発明の態様は好ましくは m が 1-2 の整数である化合物を含む。より好ましくは m が 1 である。

【0024】

本発明の態様は好ましくは R^{15} および R^{16} がそれぞれ水素である化合物を含む。

【0025】

本発明の態様は好ましくは R^1 が a-1 である化合物を含む。

【0026】

本発明の態様は好ましくは A-B が N-C および O-N から成る群から選択される化合物を含む。より好ましくは A-B が N-C である。

【0027】

本発明の態様は好ましくは R^{22} が水素である化合物を含む。

【0028】

本発明の態様は好ましくは R^{23} がフェニルである化合物を含む。

【0029】

本発明の態様は好ましくは R^2 が $-CH_2-CH_2-$ および b-1 から成る群から選択される化合物を含む。

【0030】

本発明の態様は好ましくは R^3 が水素である化合物を含む。

【0031】

10

20

30

40

50

本発明の態様は好ましくは R^4 が水素である化合物を含む。

【0032】

本発明の態様は好ましくは n が 0 ～ 1 の整数である化合物を含む。より好ましくは、 n が 1 である。

【0033】

本発明の態様は好ましくは r が 0 である化合物を含む。

【0034】

本発明の態様は好ましくは L が O である化合物を含む。

【0035】

本発明の態様は好ましくは s が 0 である化合物を含む。

10

【0036】

本発明の態様は好ましくは R^9 が水素およびメチルから成る群から選択される化合物を含む。

【0037】

本発明の態様は好ましくは R^{12} が水素およびメチルから成る群から選択される化合物を含む。より好ましくは R^{12} が水素である。

【0038】

本発明の態様は好ましくは R^{13} が水素およびメチルから成る群から選択される化合物を含む。より好ましくは R^{13} が水素である。

20

【0039】

本発明の態様は好ましくは p が 1 である化合物を含む。

【0040】

本発明の態様は好ましくは Ar がフェニルである化合物を含む。

【0041】

本発明の態様は好ましくは、 r 、 s および p が 0 であり、 n が 0 もしくは 1 であり、 L が O でありそして R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{12} および R^{13} がすべて水素でありそして Ar が 1 個の Z を含むフェニルである時は、 Z 置換基が 4-OH ではないことを前提に、 Z がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルおよび $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$ から成る群から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基である化合物を含む。

30

【0042】

本発明の態様は好ましくは q が 0 である化合物を含む。

【0043】

本発明の態様は好ましくは W が O である化合物を含む。

【0044】

本発明の態様は好ましくは R^{17} が水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから成る群から選択される化合物を含む。

【0045】

本発明の態様は好ましくは R^{18} が水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから成る群から選択される化合物を含む。

40

【0046】

本発明の態様は好ましくは、 R^{17} および R^{18} が水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから成る群から選択され、そこで R^{17} および R^{18} が同一置換基上に存在する時は、 R^{17} および R^{18} が場合により一緒になって 5 ～ 8 員環を形成することができる化合物を含む。

【0047】

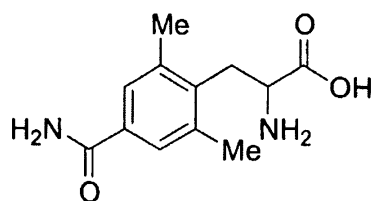
本発明の態様は、下記に示される式 (II) の化合物の新規の、具体的な例および、それらに限定はされないが Boc、Fmoc および CBZ 保護化合物のような関連する標準の N-保護誘導体、並びにそれらに限定はされないが Me、Et および Benzyl エステルおよびヒドロスクシンイミド活性化エステル化合物のような適当な酸保護もしくは活性化エステルを含み、それらはすべてオピオイド受容体、インテグリンアンタゴニストお

50

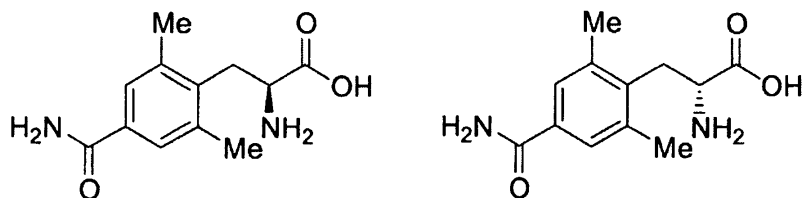
よびその他に対するアゴニスト／アンタゴニストの合成のための好ましい重要な中間体である。

【0048】

【化5】



10



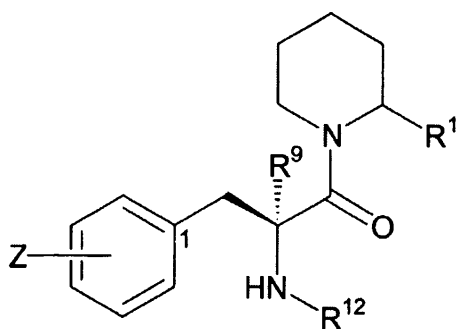
【0049】

本発明の典型的化合物は式 (Ia) の化合物を含む：

20

【0050】

【化6】



式 (Ia)

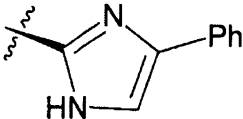
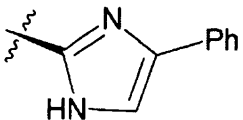
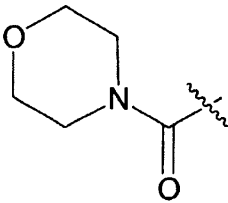
30

【0051】

式中 R^1 、Z、 R^9 および R^{12} は次から選択される：

【0052】

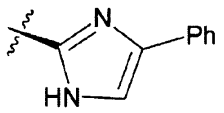
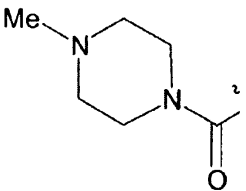
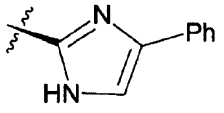
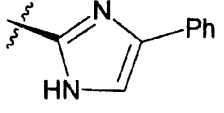
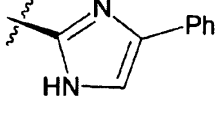
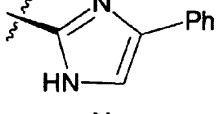
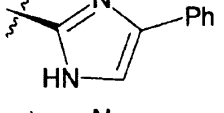
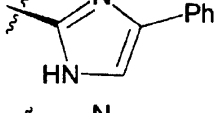
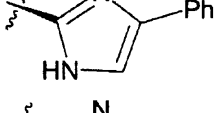
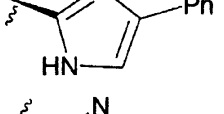
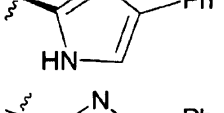
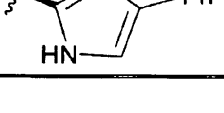
【表 1】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4-  4-	H	H

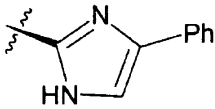
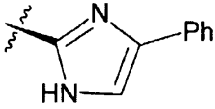
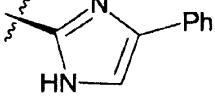
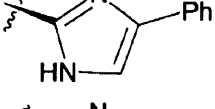
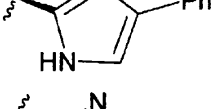
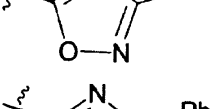
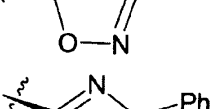
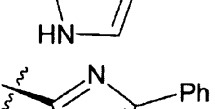
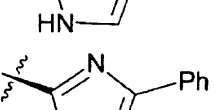
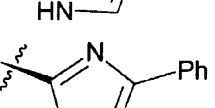
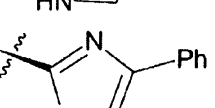
10

【 0 0 5 3 】

【表 2】

3			H	H	
4		4-C(O)NMe ₂	H	H	10
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H	
6		2,6-di-Me-4-C(O)NH ₂	H	H	
7		3-C(O)NH ₂	H	H	20
8		3-CN	H	H	
9		4-CO ₂ H	H	H	
10		4-C(O)Me	H	H	30
11		4-OC(O)Me	H	H	
12		4-OC(O) <i>t</i> -Bu	H	H	
13		4-C(O)NHPh	H	H	

【表 3】

14		4- C(O)NHCH ₂ CH ₂ O H	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
19		2,6-シMe-4-OH	H	H
20		4-OH	H	H
21		4-C(O)NHMe	H	H
22		3-OH	H	H
24		3,5-シF-4-OH	H	H
25		4-OH	Me	H
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H

【 0 0 5 5 】

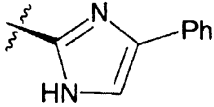
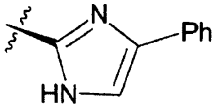
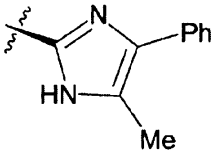
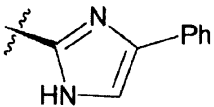
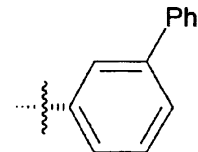
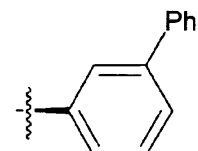
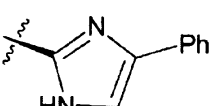
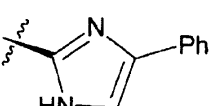
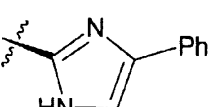
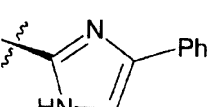
10

20

30

40

【表 4】

27		2,6-ジMe-4-OMe	H	H
28		2,6-ジMe-4-OH	H	Me
29		2,6-ジMe-4-OH	H	H
30		4-NH ₂	H	H
31		4-OH	H	H
32		4-OH	H	H
33		2,6-ジMe-4-OMe	H	Me
34		2,6-ジMe-4-OH	H	H
35		4-CN	H	H
37		2,6-ジMe-4-OH	H	- C(O) H

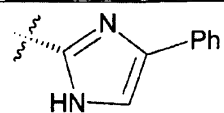
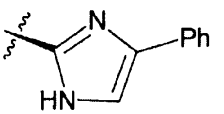
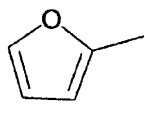
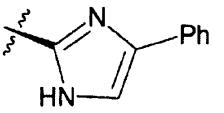
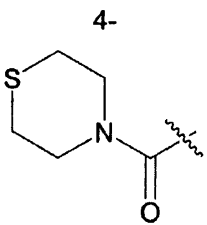
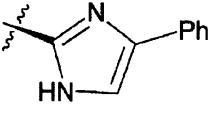
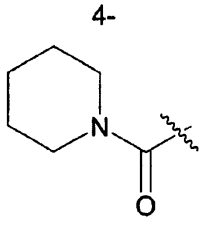
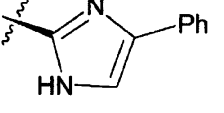
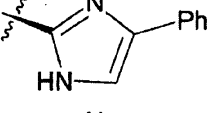
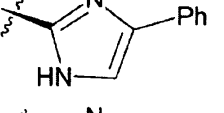
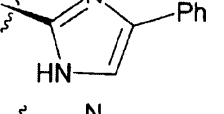
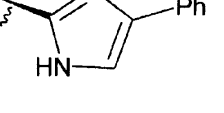
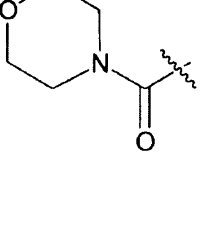
10

20

30

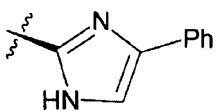
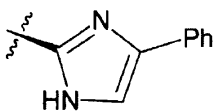
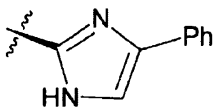
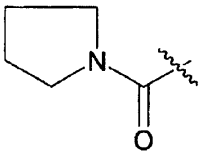
【 0 0 5 6 】

【表 5】

158		2,6-ジMe-4-OH	H	H
203			H	H
204		4- 	H	H
205		4- 	H	H
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H

【0057】

【表 6】

211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

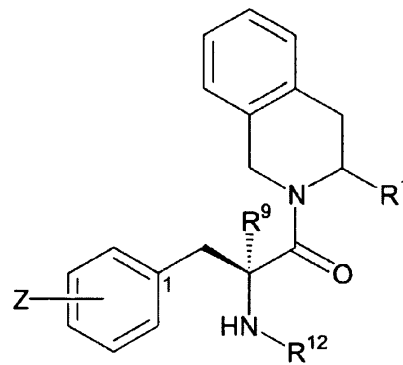
10

【0058】

本発明の更なる典型的化合物は式 (Ib) の化合物を含む：

【0059】

【化 7】



式 (Ib)

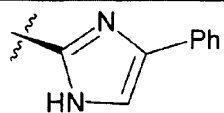
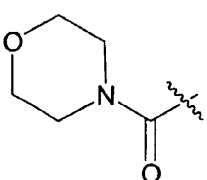
20

【0060】

式中 R¹、Z、R⁹ および R¹² は次から選択される：

【0061】

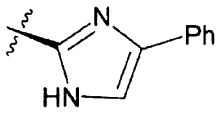
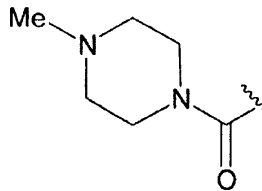
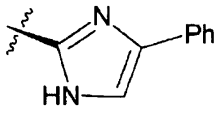
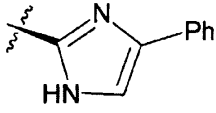
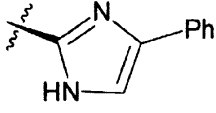
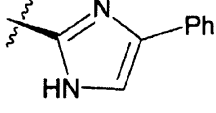
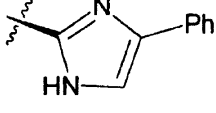
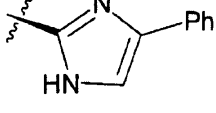
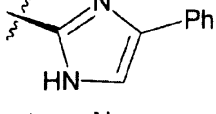
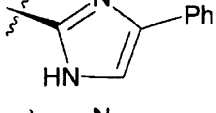
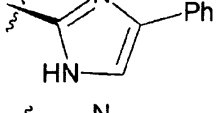
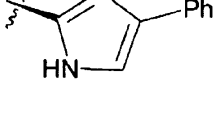
【表 7】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
101		4- 	H	H

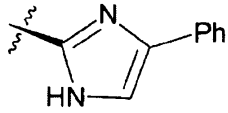
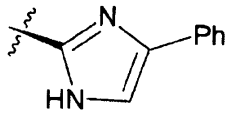
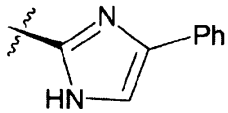
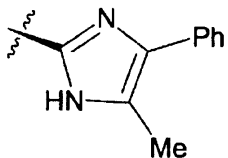
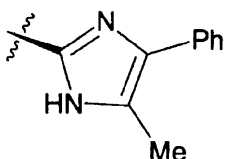
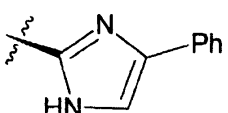
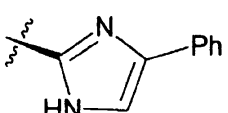
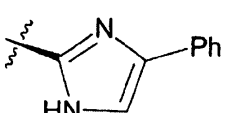
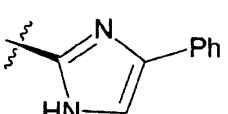
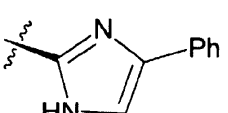
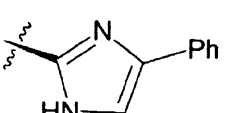
40

【0062】

【表 8】

102			H	H	
103		4-C(O)NMe ₂	H	H	10
104		4-SO ₂ NH ₂	H	H	
105		2,6-ジMe-4-C(O)NH ₂	H	H	
106		4-CO ₂ H	H	H	20
109		3,5-ジF-4-OH	H	H	
110		4-C(O)Me	H	H	
111		4-C(O)NHPh	H	H	30
112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H	
113		2,6-ジMe-4-OC(O)Me	H	H	
114		4-NHSO ₂ Me	H	H	40

【表 9】

115		4-C(O)NH ₂	H	H
116		2,6-ジMe-4-OC(O) <i>t</i> -Bu	H	H
117		4-C(O)NHMe	H	H
118		4-C(O)NH ₂	H	H
120		4-NO ₂	H	H
121		4-OH	Me	H
122		4-OCH ₂ Ph	Me	H
127		2,6-ジMe-4-OH	H	Me
128		4-OC(O) <i>t</i> -Bu	H	Me
129		3-NO ₂ -4-OH	H	H
130		4-CH ₂ OH	H	H

【 0 0 6 4 】

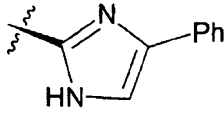
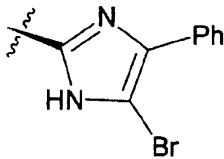
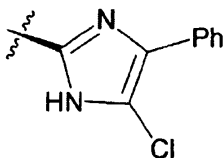
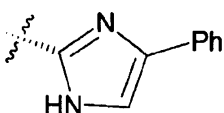
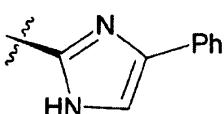
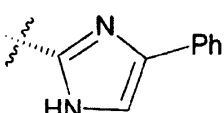
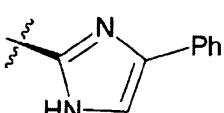
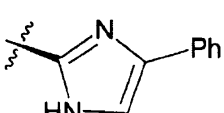
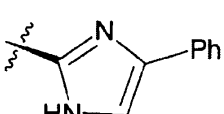
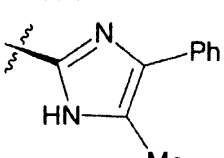
10

20

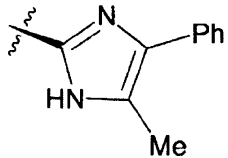
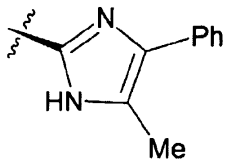
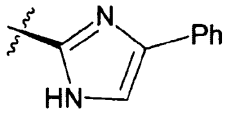
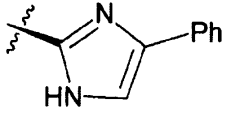
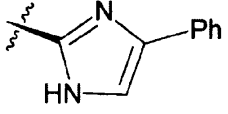
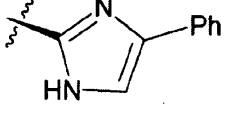
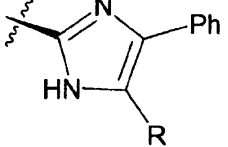
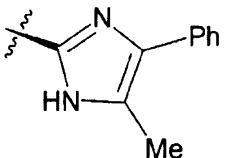
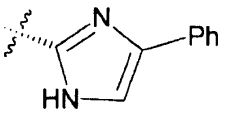
30

40

【表 10】

131		2,6-ジMe-4-OH	H	H
132		2,6-ジBr-4-OH	H	H
133		2,6-ジCl-4-OH	H	H
134		4-OH	H	-CH ₂ Ph
135		4-OH	H	-CH ₂ Ph
136		4-OH	H	Et
137		4-OH	H	Et
138		4-OH	H	<i>i</i> -Pr
140		4-C(O)Me	H	Me
141		4-NHC(O)Me	H	H

【表 1 1】

142		4-NH ₂	H	H
143		4-F	H	H
144		4-Cl	H	H
145		4-OH	H	Me
146		2,6-ジMe-4-OMe	H	Me
147		2,6-ジMe-4-OMe	H	H
148		4-OH	H	H
	R = -C(O)NHCH (CH ₂ Ph)C(O)NH ₂			
149		2,6-ジMe-4-OH	H	H
153		4-OH	H	Me

10

20

30

40

【表 1 2】

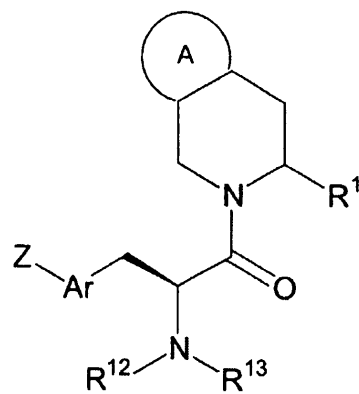
154		4-OMe	H	H
155		4-OH	H	Me
156		4-OMe	H	H
157		4-OH	H	Me
160		4-CN	H	H
161		3-OH	H	H
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

【0067】

本発明の更なる典型的化合物は式（Ic）の化合物を含む：

【0068】

【化8】



式 (Ic)

【0069】

式中、R¹、Z、R⁹ および R^{1 2} は次から選択される：

10

20

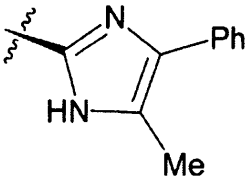
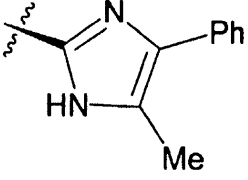
30

40

50

【0070】

【表13】

化合物	R ¹	Ar	A 環	Z	R ¹²	R ¹³
201		4- ヒリジニル	Ph	H	H	H
202		フェニル	Ph	4- OH	Me	Me

10

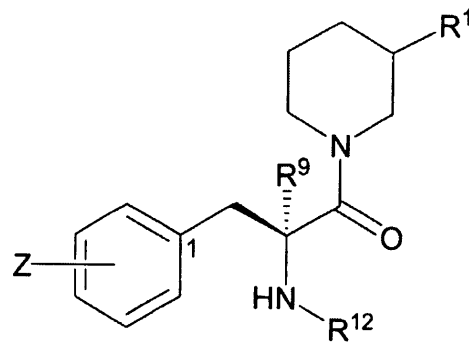
【0071】

本発明の典型的化合物は式 (Id) の化合物を含む：

20

【0072】

【化9】



式 (Id)

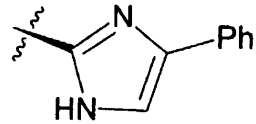
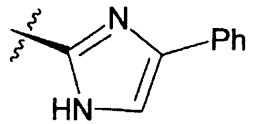
30

【0073】

式中、R¹、Z、R⁹ および R¹² は次から選択される：

【0074】

【表 1 4】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
214		2,6-ジ [*] Me-4-OH	H	H
215		2,6-ジ [*] Me-4-OH	H	H

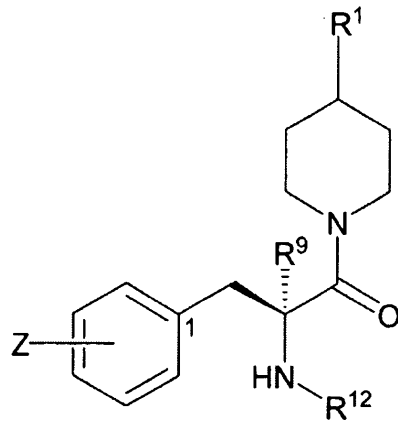
10

【0075】

本発明の典型的化合物は式 (I e) の化合物を含む：

【0076】

【化 1 0】



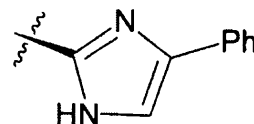
20

式 (Ie)

30

【0077】

【表 1 5】

化合物	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-ジ [*] Me-4-OH	H	H

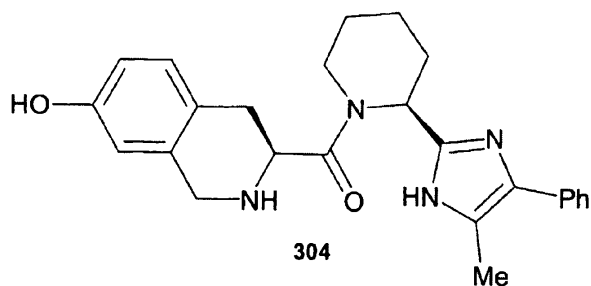
40

【0078】

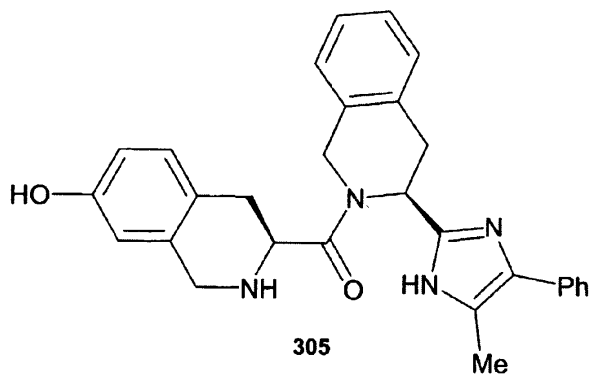
本発明の更なる典型的化合物は以下に示す化合物を含む：

【0079】

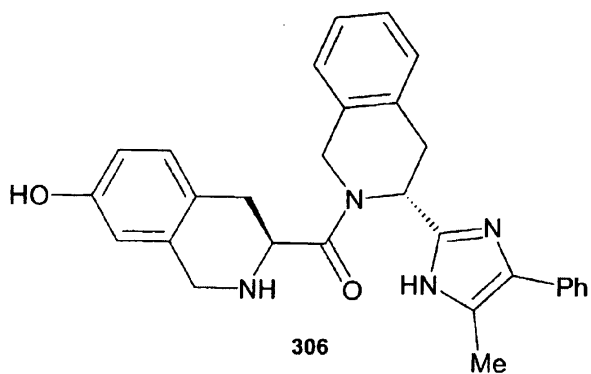
【化 1 1】



10



20



30

【0080】

本発明の化合物はまた、医薬として許容できる塩の形態で存在することができる。医薬中に使用のための本発明の化合物の塩は無毒の「医薬として許容できる塩」を表わす（International J. Pharm., 1986, 33, 201-217、J. Pharm. Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1を参照されたい）。しかし他の塩は本発明に従う化合物もしくは医薬として許容できるそれらの塩の調製に役立つことができる。代表的な有機もしくは無機酸にはそれらに限定はされないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、蔞酸、パモエ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸もしくはトリフルオロ酢酸が含まれる。代表的な有機もしくは無機塩基にはそれらに限定はされないが、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛のような塩基性

40

50

もしくはカチオン塩が含まれる。

【0081】

本発明はその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。概括的にこれらのプロドラッグは要請される化合物にインビボで容易に転化できる化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法における「投与」の用語は具体的に開示された化合物もしくは具体的には開示されていないかも知れないが患者への投与後にインビボで具体的な化合物に転化する化合物による、記載の様々な障害の処置を包含することとする。適したプロドラッグ誘導体の選択および調製の通常の方法は例えば、"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985中に説明されている。

10

【0082】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のキラル中心をもつ場合は、それらはそれに応じてエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2個以上のキラル中心をもつ場合は、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。これらすべての異性体およびそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることは理解することができる。更に、化合物の幾つかの結晶形態が多形として存在することができ、従って本発明内に包含されることが意図される。更に、幾つかの化合物は水と（すなわち水和物）もしくは通常の有機溶媒と溶媒和物を形成することができ、それらの溶媒和物も本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0083】

本発明に従う化合物の調製法が立体異性体の混合物を生成する場合には、これらの異性体を分取クロマトグラフィーのような通常の方法により分離することができる。化合物はラセミ形態で調製するかもしくは、個別のエナンチオマーをエナンチオマー特異的合成もしくは分離により調製することができる。化合物は例えば光学活性酸（例えば（-）-ジ-*p*-トルオイル-*d*-酒石酸および／もしくは（+）-ジ-*p*-トルオイル-*l*-酒石酸）との塩形成、続く分別結晶および遊離塩基の再生によるジアステレオマー対の形成のような標準法によりそれらの成分のエナンチオマーに分離することができる。化合物はまた、ジアステレオマーエステルもしくはアミドの形成、次にクロマトグラフィー分離およびキラル補助剤の除去により分離することができる。あるいはまた、化合物はキラルHPLCカラムを使用して分離することができる。

20

30

【0084】

本発明の化合物の調製法のいずれかにおいて関連分子のいずれか上の感受性もしくは反応性基を保護することが必要そして／もしくは望ましいかもしれない。これは Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973および T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記載のもののような通常のプロテクト基により達成することができる。保護基は当該技術分野で周知の方法を使用して通常その後の段階で除去することができる。

【0085】

分子中の具体的な位置におけるあらゆる置換基もしくは変化物の定義はその分子中の他の位置のその定義とは独立であることが意図される。化学的に安定で、当該技術分野で周知の方法並びに本明細書に示した方法により容易に合成することができる化合物を提供するために、本発明の化合物上の置換基および置換パターンを当業者により選択することができる。と理解される。

40

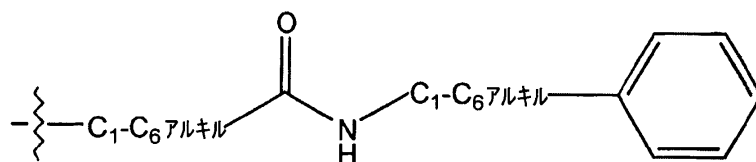
【0086】

本明細書中で使用される標準命名法に従うと、指定された側鎖の末端部分が最初に記載され、次に結合地点の方向に隣接の官能基が記載される。従って、例えば「フェニルC₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキル」置換基は式

【0087】

50

【化 1 2】



【0088】

の基を表わす。本明細書に引用されもしくは挙げられた2価の置換基は左から右に基本構造に読み取られる。

10

【0089】

本発明を説明する際に使用される用語は一般に使用され、当業者に周知である。しかし、他の意味をもつことができると考えられるものは下記に定義される。これらの定義は個別にもしくはより大きい基の一部として、具体的な場合に別に限定されない限り、本明細書全体で使用される用語に適用される。

【0090】

「独立に」選択される置換基は置換基が異なってもよい置換基の1群を表わす。従って、炭素原子の指定数（例えばC₁₋₈）はアルキルもしくはシクロアルキル部分中の炭素原子数またはアルキルがその前置根と見えるようなより大きい置換基のアルキル部分を独立に表わすこととする。

20

【0091】

別記されない限り、用語「アルキル」は、1～8水素置換炭素原子または、フッ素原子の総数が3を越えず、炭素原子の総数が8を越えないことを前提に各炭素原子上に1～3個のフッ素原子が存在することができる、水素置換およびフルオロ置換炭素原子の混合物、好ましくは、1～6水素置換炭素原子または、フッ素原子の総数が3を越えず、炭素原子の総数が6を越えないことを前提に、各炭素原子上に1～3個のフッ素原子が存在することができる、水素置換およびフルオロ置換炭素原子の混合物、そしてもっとも好ましくは1～4水素置換炭素原子または、フッ素原子の総数が3を越えず、炭素原子の総数が4を越えないことを前提に各炭素原子上に1～3個のフッ素原子が存在することができる、水素置換およびフルオロ置換炭素原子の混合物、からのみ成る飽和直鎖もしくは分枝鎖を表わす。用語「アルコキシ」はO-アルキルを表わし、ここでアルキルは前記に定義されたようなものである。用語「ヒドロキシアルキル」はアルキル鎖が式HO-アルキルのヒドロキシ基で終結する基を表わし、ここでアルキルは前記に定義されたようなものである。アルキル鎖はアルキル鎖内もしくは末端炭素原子上で場合により置換される。

30

【0092】

用語「シクロアルキル」は3～8個の水素置換炭素原子から成る飽和もしくは一分不飽和の単環式アルキル環または9もしくは10個の水素置換炭素原子から成る飽和もしくは一部不飽和の2環式環を表わす。例には、それらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルもしくはシクロヘプチルが含まれる。

40

【0093】

用語「ヘテロシクリル」はそれらの少なくとも1員がN、OもしくはS原子であり、場合により更なるN、OもしくはS原子を含む5もしくは6員を有する飽和もしくは一部不飽和の環、それらの少なくとも1員がN、OもしくはS原子であり、場合により更なるN、OもしくはS原子を含む9もしくは10員を有する飽和もしくは一部不飽和の2環式環を表わす。例には、それらに限定はされないが、ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ペリジニル、モルホリニルもしくはピペラジニルが含まれる。

【0094】

用語「アリール」はフェニルもしくはナフチル基を表わす。

50

【0095】

用語「ヘテロアリアル」はそれらの少なくとも1員がN、OもしくはS原子であり、場合により更なるN、SもしくはO原子を含む5もしくは6員を含む芳香族単環式環系、それらの少なくとも1員がN、OもしくはS原子であり、場合により更なるN、SもしくはO原子を含む9もしくは10員を有する芳香族2環式環を表わす。例には、それらに限定はされないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ [b] チエニル、キノリニル、イソキノリニルもしくはキナゾリニルが含まれる。

【0096】

用語「アリアル」および「ヘテロアリアル」が単独もしくは置換基用語の一部として（例えば、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、等）使用される時は、アリアルもしくはヘテロアリアル基上の置換基が別記されない場合、前記アリアルもしくはヘテロアリアルは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびニトロから成る群から独立に選択される1～3個の置換基で場合により置換されてもよく、更に、アリアルもしくはヘテロアリアルはまた、場合により1個のフェニル基（これは場合によりハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびニトロから成る群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されてもよい）で置換されてもよい。

【0097】

用語「アルキル」、「アリアル」もしくは「ヘテロアリアル」もしくはそれらの前置根のいずれかが置換基の名称中に現れる場合にはいつでも（例えば、ヘテロアリアル (C_{1-6}) アルキル)、「アルキル」、「アリアル」および「ヘテロアリアル」に対して上記に与えられたそれらの制約を含むものと解釈されることとする。炭素原子の指定数（例えば、 C_{1-6} ）は、アルキルもしくはシクロアルキル部分中の炭素原子数、またはアルキルがその前置根として現れる、より大きい置換基のアルキル部分を独立に表わすこととする。

【0098】

用語「ハロゲン」はヨウ素、臭素、塩素およびフッ素を含むこととする。

【0099】

本明細書で使用される用語「被験者」は処置、観察もしくは実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを表わす。

【0100】

本明細書で使用される用語「治療的有効量」は処置されている疾患もしくは障害の症状の緩和を含む、研究者、獣医、医学博士もしくは他の臨床担当者により追求されている組織系、動物もしくはヒトの生物学的もしくは医学的応答を導く有効化合物もしくは医薬の量を意味する。

【0101】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特記される量の特記される成分を含んで成る生成物並びに、特記される量の特記される成分の組み合わせ物から直接もしくは間接的にもたらされるあらゆる生成物を包含することが意図される。

【0102】

本発明の新規化合物は有用なオピオイド受容体モジュレーターである。とりわけ特定の化合物が疼痛および胃腸障害のような状態の処置もしくは緩和に有用なオピオイド受容体アゴニストである。本発明の範囲内にあると意図される疼痛の例には、それらに限定はされないが、中枢仲介疼痛、末梢仲介疼痛、構造もしくは軟組織傷害関連疼痛、進行性疾患関連疼痛、神経障害性疼痛および、急性傷害、外傷もしくは外科手術により誘起されるような急性疼痛および、神経障害性疼痛状態、糖尿病性末梢神経障害、疱疹後の神経痛、三叉神経痛、心発作後の疼痛症候群または群発性頭痛もしくは偏頭痛により誘起されるような慢性疼痛が含まれる。本発明の範囲内にあることが意図される胃腸障害の例には、それ

らに限定はされないが、下痢症候群、術後腸閉塞および便秘のような運動障害、並びに内蔵痛が含まれる。更に、本発明の特定の化合物は疼痛および胃腸障害のような状態の処置もしくは緩和に有用なオピオイド受容体アゴニストである。

【0103】

本発明はまた、医薬として許容できる担体と一緒に本発明の1種もしくは複数の化合物を含んで成る医薬組成物を提供する。これらの組成物は好ましくは、経口、非経口、鼻孔内、舌下もしくは直腸投与のため、または吸入もしくは吹き入れによる投与のための、錠剤、ピル、カプセル、末剤、顆粒、滅菌非経口溶液もしくは懸濁液、計量エアゾールもしくは液体スプレー、滴剤、アンプル、自動注射装置もしくは座薬のような単位投与形態にある。あるいはまた、組成物は週1回もしくは毎月1回の投与に適した形態で提供され、例えばデカノエート塩のような活性化合物の不溶性塩を適合させて筋肉内注射のためのデポー調製物を提供することができる。錠剤のような固形組成物を調製するためには、主要有効成分を医薬担体、例えばコーンスターチ、乳糖、蔗糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、マグネシウムステアレート、ジカルシウムホスフェートもしくはガムおよび他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物もしくは医薬として許容できるその塩の均一な混合物を含む固形の前調製 (p r e f o r m u l a t i o n) 組成物を形成する。これらの前調製組成物を均一であると言及する時は、それは組成物を錠剤、ピルおよびカプセルのような同等に有効な投与形態に容易に副分割することができるように、有効成分が組成物全体に平均に分散されることを意味する。次にこの固形の前調製組成物を本発明の有効成分5〜約1000mg含む前記のタイプの単位投与形態に副分割する。新組成物の錠剤もしくはピルは持続作用の利点を与える投与形態を提供するためにコートするかもしれない。例えば錠剤もしくはピルは内部投与物および外部投与成分を含んで成ることができ、後者は前者の上の外皮の形態にある。2成分は胃内部での崩壊に抵抗する役目を持ち、内部成分を十二指腸中にそのまま通過させるかもしれない。放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。様々な物質をこれらの腸溶層もしくは被膜に使用することができ、これらの物質にはセラック、セチルアルコールおよびセルロースアセテートのような物質を含む多数のポリマー酸が含まれる。

【0104】

経口によるもしくは注射による投与のために本発明の新組成物を取り入れることができる液体形態には、水性液剤、適当なフレーバーを付けたシロップ剤、水性もしくは油性懸濁物、および綿実油、ゴマ油、ココナツ油もしくはピーナツ油のような食用油でフレーバーを付けたエマルション並びにエリキシルおよび類似の医薬ビヒクルが含まれる。水性懸濁物に適する分散もしくは懸濁剤には、トラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはゼラチンのような合成および天然のガムが含まれる。

【0105】

本発明中に記載された疼痛もしくは胃腸障害を処置する方法はまた、本明細書に定義されたようないずれかの化合物および医薬として許容できる担体を含んで成る医薬組成物を使用して実行することができる。医薬組成物は約5mgと1000mgの間、好ましくは約10〜500mgの化合物を含むことができ、選択される投与法に適したあらゆる形態に構成することができる。担体にはそれらに限定はされないが、結合剤、懸濁剤、潤滑剤、フレーバー剤、甘味剤、保存剤、染料および被膜を含む必要な、不活性医薬賦形剤が含まれる。経口投与に適する組成物には、ピル、錠剤、カプセル、(それぞれ即時放出、時限放出および持続性放出調製物を含む)、顆粒および末剤のような固形形態並びに液剤、シロップ、エリキシル、エマルションおよび懸濁物のような液体形態が含まれる。非経口投与に有用な形態には滅菌溶液、エマルションおよび懸濁物が含まれる。

【0106】

本発明の化合物は有利には、1回の1日量で投与することができるか、もしくは全1日量を1日に2、3もしくは4回の分服量で投与することができる。更に、本発明の化合物は適当な鼻孔内ビヒクルの局所的使用により、もしくは当業者に熟知された経皮的皮膚パ

ッチにより投与することができる。経皮的送達系の形態で投与するためには、用量投与はもちろん、投与計画全体をとおして間欠的であるよりむしろ連続的であろう。

【0107】

例えば、錠剤もしくはカプセルの形態の経口投与に対しては、活性剤成分はエタノール、グリセロール、水等のような経口の、無毒の、医薬として許容できる不活性担体と組み合わせることができる。更に、所望もしくは必要な場合は、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤も混合物中に取り入れることができる。適当な結合剤にはそれらに限定はされないが、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベーターラクトース、コーン甘味剤のような天然の糖、アカシア、トラガカント、もしくはナトリウムオレエート、ナトリウムステアレート、マグネシウムステアレート、ナトリウムベンゾエート、ナトリウムアセテート、塩化ナトリウム等のような天然のおよび合成ガムが含まれる。崩壊剤には、それらに限定はされないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサント

10

【0108】

液体形態には合成および天然ガム、例えばトラガカント、アカシア、メチルセルロース等のような適当にフレーバーを付けた懸濁剤もしくは分散剤が含まれることができる。非経口投与のためには滅菌懸濁物および溶液が所望される。静脈内投与が所望される時は、概括的に適当な保存剤を含む等張調製物が使用される。

【0109】

本発明の化合物はまた、小単層ベシクル、大単層ベシクルおよび多層ベシクルのようなリポソーム送達系の形態で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

20

【0110】

本発明はオピオイド受容体により調節される障害を処置するための方法を含む。本発明の態様はオピオイド受容体により調節される疼痛もしくは胃腸障害もしくはあらゆる他の障害を処置するための方法である。

【0111】

従って、本発明は治療的有效量の本明細書に定義されたあらゆる化合物を被験者に投与することを含んで成る、オピオイド受容体モジュレーターとしての本化合物の使用方を提供

30

【0112】

本発明の化合物もしくはそれらの医薬組成物の使用のための治療的有效量は平均の（70 kg）ヒトに対して1日当たり約0.001 mg～約1.000 mg、とりわけ約0.1 mg～約500 mg、もしくはより具体的には約1 mg～約250 mgの有効成分の用量範囲を含んで成る。

【0113】

経口投与に対しては、医薬組成物は好ましくは処置される被験者に対する用量の症候による調整のためには、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250および500ミリグラムの有効成分を含む錠剤の形態で提供される。有利には、本発明の化合物は1日量を1回で投与するもしくは全1日量を1日2、3もしくは4回の分服量で投与することができる。

40

【0114】

本発明の有効化合物もしくはそれらの医薬組成物の治療的有效量は所望の効果に従って変動するであろうことは当業者に明白である。従って、投与される最適用量は容易に決定することができ、使用される具体的な化合物、投与法、調製物の強度および疾病状態の進展とともに変動するであろう。更に、被験者の年齢、体重、食餌および投与時間を含む処

50

置されている具体的な被験者に関する因子が適当な治療的レベルに用量を調整する必要があるであろう。患者における薬剤の投与量は患者の血中薬剤レベルをモニターするような当該技術分野で周知の通常の方法によりモニターすることができる。

【0115】

本発明の化合物はオピオイド受容体モジュレーターとしての本発明の化合物の使用が処置を要する被験者に必要な時はいつでも、前記のあらゆる組成物および投与計画ににおいて、もしくはこれらの組成物および当該技術分野で確立された投与計画により投与することができる。

【0116】

本発明を説明する際に使用される用語は一般に使用され、当業者に知られている。本明細書に使用される下記の略語は次の意味を有する：

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド

CBZ = ベンジルオキシカルボニル

Boc = t-ブチルオキシカルボニル

TFA = トリフルオロ酢酸

TMSI = ヨウ化トリメチルシリル

EDCI = 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸

HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMM = N-メチルモルホリン

DCM = ジクロロメタン

DPPF = 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

PyBOP = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリスピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート

DIPA = ジイソプロピルエチルアミン

一般的合成法

本発明の代表的な化合物は下記に説明されその次のスキームに表わされる一般的合成法に従って合成することができる。スキームは図解であるので、本発明は表現される化学反応および状態により制約されるものと解釈するべきではない。スキーム中に使用される様々な出発物質の調製は当業者の技術の範囲内に十分入る。

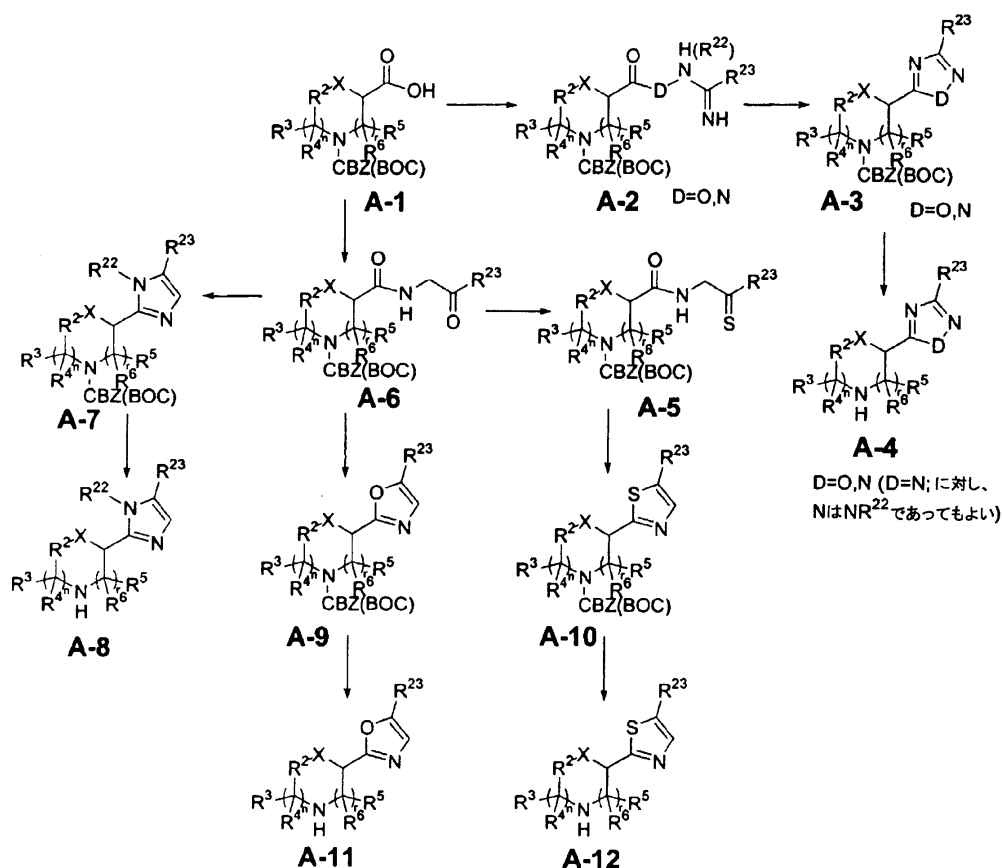
【0117】

スキーム A

本発明の特定の複素環式中間体は下記のスキーム A に概説される方法に従って調製することができる。

【0118】

【化 1 3】



【0119】

より具体的には、市販のもしくは科学文献に報告されたプロトコルにより調製された式A-1のカルボン酸を、標準のカルボジイミドカップリング条件を使用して、市販のもしくは科学文献に報告されたプロトコルにより調製された式H-D-N(R²²)-C(=NH)-R²³ [ここでDはOおよびNから成る群から選択される]のアミンにカップリングさせて、式A-2の化合物を提供した。

【0120】

次に、ピリジンのような塩基の存在下で、DがOである場合には、ニートの条件下で、もしくはDがNである場合にはキシレンのような適当な溶媒中で加熱して式A-2の化合物を式A-3の化合物に環化させた。

【0121】

次に式A-3の化合物の保護基を、使用される具体的な保護基に適当な当業者に周知の条件を使用して除去した。例えばBOC保護基が使用された場合は、それをTFAで処理して外し、他方、CBZ保護基を使用した時は、それをTMSIで処理して除去した。

【0122】

あるいはまた、式A-1の化合物を以前に記載のものと同様な標準のカルボジイミドカップリング条件を使用して式NH₂CH₂C(O)R²³のアミンとカップリングさせて、式A-6の化合物を与えた。

【0123】

式A-6の化合物はキシレンのような適当な溶媒中で酢酸アンモニウム存在下で加熱すると、環化して、式A-7のイミダゾリル化合物を与え、それを前記のようにもしくはCBZ保護基に代わるものとしてPdおよびH₂による水素化分解により脱保護して、式

A-8の化合物を与えることができる。

【0124】

あるいはまた、式A-9のオキサゾリル化合物を POCl_3 のような試薬による式A-6の中間体の処理により調製することができる。前記のような脱保護は式A-11の化合物を生成する。

【0125】

最後に、式A-6の中間体はLawesson氏試薬による処理により式A-5の対応するチオケトンに転化させることができる。次に式A-5のチオケトンを経酸中で加熱して環化させて、式A-10のチアゾール化合物を提供することができる。前記のような脱保護が式A-12の化合物を生成する。

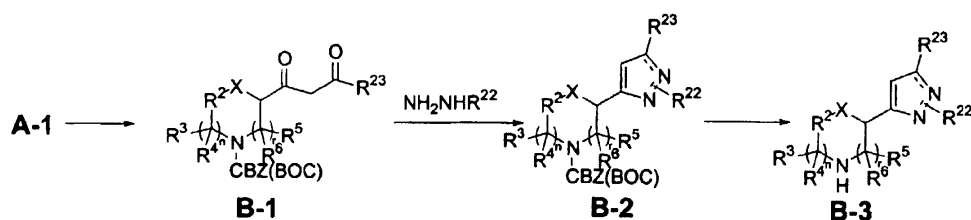
【0126】

スキーム B

本発明の特定の複素環式中間体は下記のスキーム B に概説される方法に従って調製することができる。

【0127】

【化14】



スキーム B

【0128】

より具体的には、式B-3のピラゾリル中間体を最初に式A-1の化合物を式B-1のβ-ジケトンに転化させることにより調製することができる。この転化はTetrahedron 1992, 48, 8007-8022中にアミノ酸タイプの基剤 (substitutes) につき示されたような一連の反応により達成することができる。

【0129】

次に式B-1のβ-ジケトンを経、加熱しながら、酢酸のような適当な酸中で環化すると、式B-2のピラゾリル中間体を与えることができる。前記のような脱保護により式B-3の標的中間体を生成する。

【0130】

スキーム C

本発明の特定の複素環式中間体を下記のスキーム C に概説された方法に従い調製することができる。

【0131】

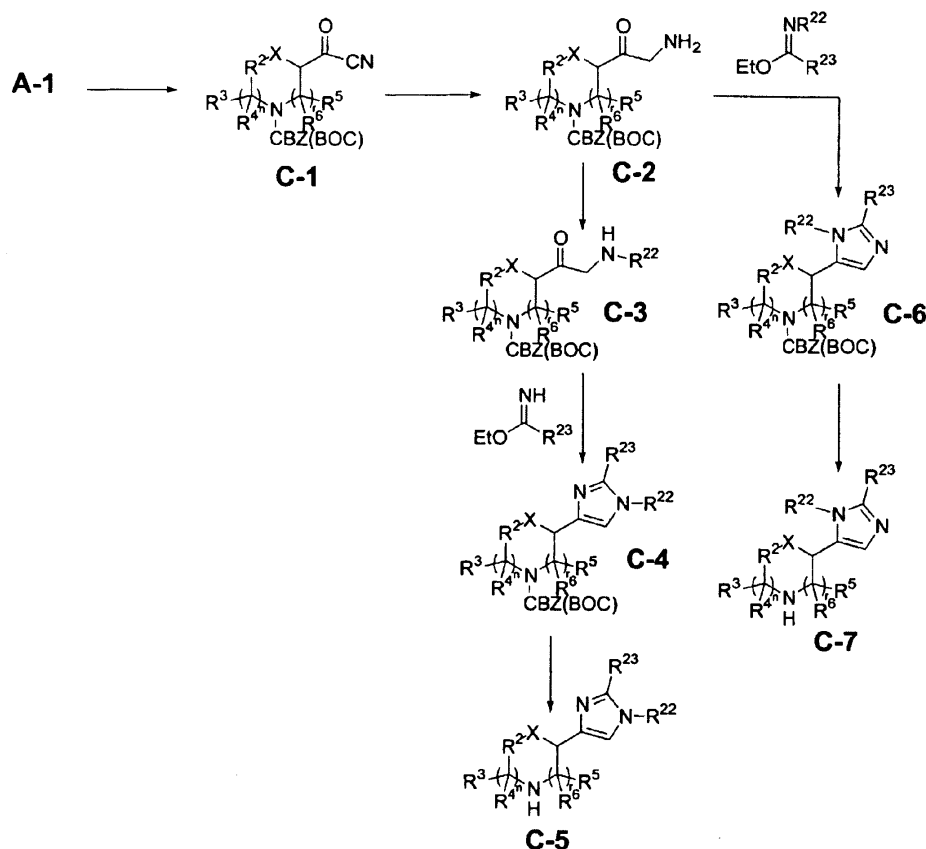
10

20

30

40

【化 1 5】



【0132】

より具体的には、式C-5およびC-7のイミダゾリル中間体を最初に、 Et_3N のようなアミンの存在下で、 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$ のような試薬と酸を反応させることにより式A-1のカルボン酸の式C-1のアシルニトリルへの転化により調製することができる。

【0133】

次にアシルニトリルを適当なパラジウム触媒の存在下で、更に AcOH のような酸の存在下で、水素化条件にそれを暴露することにより式C-2のアミンに還元する。

【0134】

次に式C-2の第一級アミンを式 RCHO のアルデヒドとの処理、次に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3\text{H}$ のような還元剤との処理のような標準の条件を使用して還元によりアルキル化すると、式C-3の化合物を与える。

【0135】

次に式C-3の化合物を式 $\text{EtOC}(\text{NH})\text{R}^{23}$ のイミデート化合物との反応により式C-4のイミダゾリル化合物に環化させる。スキームAに示したような脱保護により式C-5の化合物を与える。

【0136】

あるいはまた、式C-2の化合物を式 $\text{EtOC}(\text{NR}^{22})\text{R}^{23}$ のイミデート化合物で環化させると式C-6の化合物を与えることができる。スキームAに示したような脱保護により式C-7の化合物を与える。

【0137】

スキーム D

10

20

30

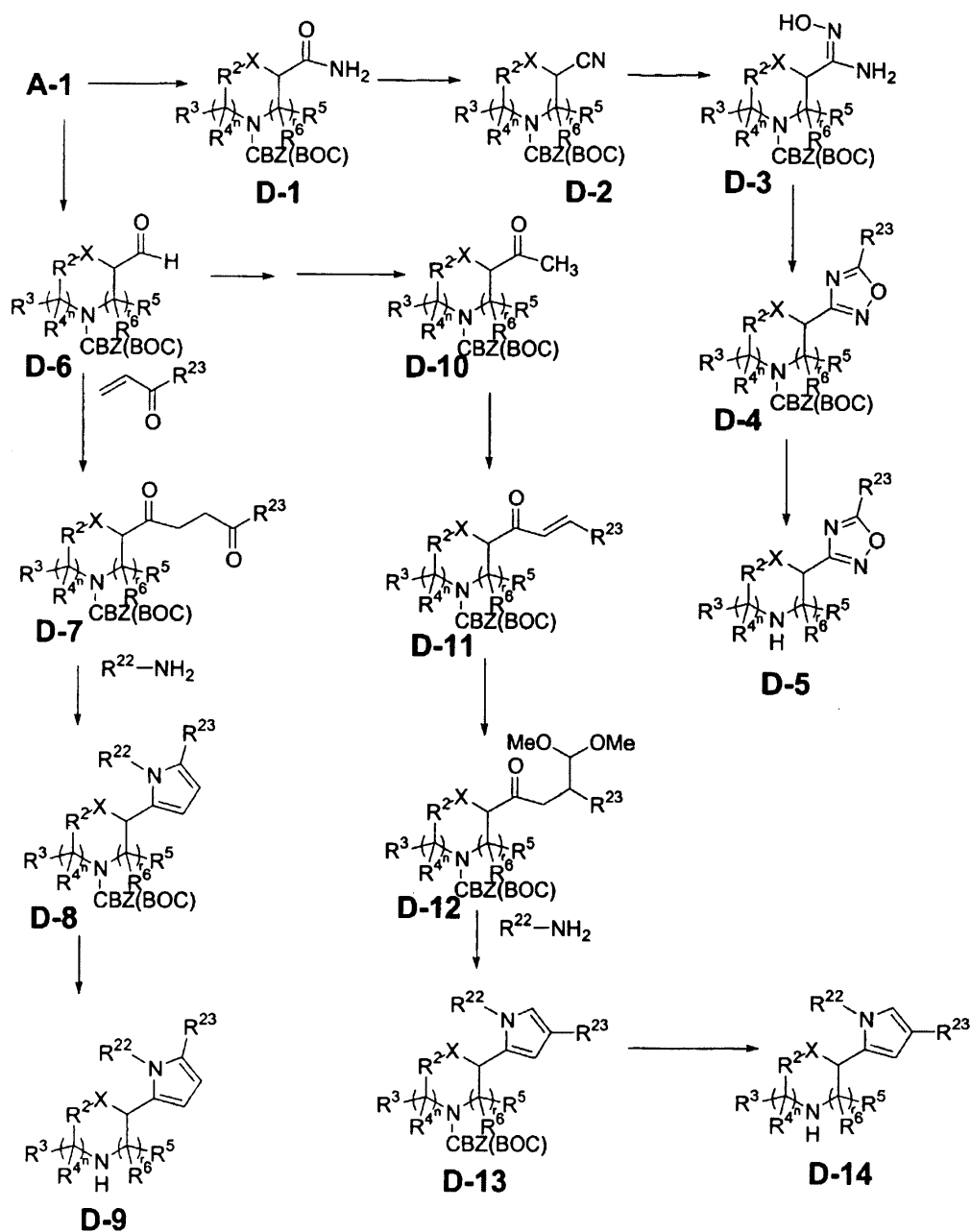
40

50

本発明の特定の複素環式中間体を下記のスキーム D に概説された方法に従い調製することができる。

【0138】

【化16】



【0139】

より具体的には、式 D-5 の特定のオキサジアゾール中間体は最初に、EDC のようなカルボジイミドカップリング試薬を使用してアンモニアとの式 A-1 のカルボン酸化合物のカップリングにより式 D-1 の第一級アミド化合物の調製により調製することができる。

【0140】

次に式 D-1 の化合物を Et_3N のようなアミンの存在下で $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ の試薬で処理すると、式 D-2 のニトリルを与える。

【0141】

次に式D-2のニトリルをヒドロキシルアミンのような試薬との反応により式D-3の化合物に転化させる。

【0142】

次に式D-3の化合物を最初に式 $R^{2,3}C(O)Cl$ の酸塩化物との反応により、次にピリジン等のような塩基中で加熱することにより段階的に式D-4のオキサジアゾールに環化させる。スキームAに示したような脱保護により式D-5の化合物を与える。

【0143】

あるいはまた、式D-8のピロリル中間体を式A-1の化合物の式D-6のアルデヒドへの還元により調製することができる。この転化はEDCのようなカップリング試薬の存在下で、更にHOBtのようなカップリング添加剤の存在下でN-メチルメトキシルアミンで酸を処理し、次に生成された中間体のLAHのような還元試薬による還元により段階的に実施することができる。

10

【0144】

次に式D-6の化合物を触媒の存在下で式 $CH=CH-C(O)R^{2,3}$ の不飽和ケトンによるアルデヒドの処理によりD-7のジケト化合物に転化させる。

【0145】

次に式D-7のジケト化合物をAcOHのような酸中で加熱することにより式 $R^{2,2}-NH_2$ のアミンで環化させると式D-8のピロリル化合物を与える。スキームAに示したような脱保護により式D-9の化合物を与える。

20

【0146】

もう1つの種類のピロリル中間体の式D-14の化合物を、グリニアル試薬と式D-6の化合物を反応させ、次に生成されたアルコール中間体の酸化により調製すると、式D-10の化合物を与えることができる。

【0147】

次に式D-10のメチルケトンは式 $R^{2,3}C(O)H$ のアルデヒドとのアルドール縮合を受け、次に水の除去により式D-11の化合物を与える。

【0148】

次に式D-11の化合物は式D-12の化合物への3段階の転化を受ける。最初に式D-11の化合物は塩基の存在下でニトロメタンのような試薬のアニオンとのマイケル(Michael)反応を受ける。生成された中間体を次に塩基と反応させ、次に酸の存在下でメタノール、エタノール等のようなアルコール性溶媒でクエンチすると、式D-12の化合物を与える。

30

【0149】

次に式D-12の化合物を式 $R^{2,2}-NH_2$ のアミンの存在下でAcOHのような酸中で加熱して環化させると式D-13の化合物を与える。スキームAに示したような脱保護により式D-14の化合物を与える。

【0150】

ピロリル中間体D-8およびD-14を与えるスキームDに示したすべての化学は文献(J. Med. Chem. 2000, 43, 409-419)中により詳細に記載されている。

40

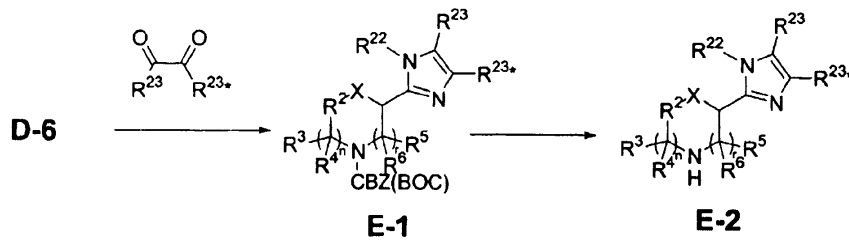
【0151】

スキームE

本発明の特定の複素環式中間体を下記のスキームEに概説された方法に従い調製することができる。

【0152】

【化 17】



スキーム E

10

【0153】

より具体的には、式 E-2 のイミダゾリル中間体を酢酸アンモニウムのような試薬の存在下で、更に AcOH のような酸の存在下で、加熱しながら、式 $\text{R}^{23}\text{C(O)C(O)R}^{23}$ [ここで R^{23} 置換基は同一でも異なってもよい] のジケト化合物との式 D-6 の化合物の反応により調製すると、式 E-1 の化合物を与えることができる。スキーム A に示したような脱保護により式 E-2 の化合物を与える。

【0154】

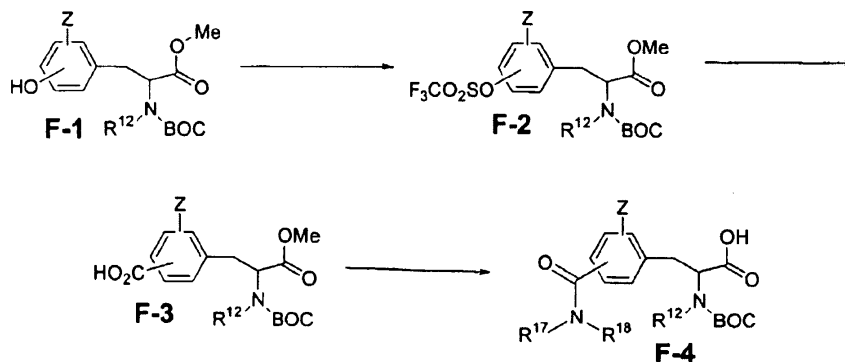
スキーム F

20

本発明の特定のカルボン酸中間体を下記のスキーム F に概説された方法に従い調製することができる。

【0155】

【化 18】



スキーム F

30

【0156】

より具体的には、式 F-1 のメチルエステルを Et_3N のような塩基の存在下で、式 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_5$ の試薬との処理によりその対応するトリフラートに転化させると、式 F-2 の化合物を与えることができる。

40

【0157】

次に式 F-2 のトリフラートを、DMF のような溶媒中で、 Pd(OAc)_2 のようなパラジウム触媒の存在下で、更に炭酸カリウムのような塩基の存在下で、更に DPPF のような試薬の存在下で、一酸化炭素ガスで処理して式 F-3 のカルボン酸に転化させる。

【0158】

次に式 F-3 の酸を HOBt のようなカップリング添加剤の存在下で PyBOP のようなカップリング試薬を使用する標準のペプチドカップリング条件下で式 $\text{HNR}^{17}\text{R}^{18}$ のアミンにカップリングさせて、次に水性 THF 等のような水性溶媒中で LiOH のよう

50

な塩基によるメチルエステルのその後の加水分解により、標的の中間体、式 F-4 の化合物を与える。

【0159】

式 F-4 の化合物は後のスキームにおけるように使用するかもしくは当業者に周知の標準の条件を使用して脱保護して、後のスキームにおけるように使用することができる。

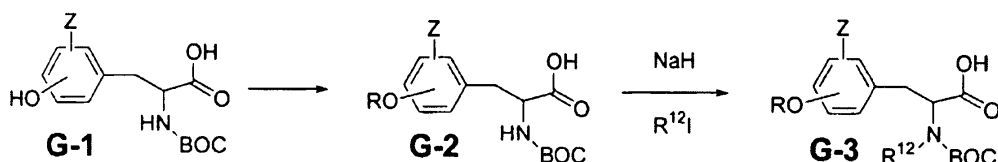
【0160】

スキーム G

本発明の特定のカルボン酸中間体を下記のスキーム G に概説された方法に従い調製することができる。

【0161】

【化19】



スキーム G

【0162】

式 G-1 のカルボン酸化合物を NaH のような塩基の存在下でヨウ化アルキルもしくは臭化ベンジル等のような求電子試薬と反応させて式 G-2 の置換オキシ化合物を与える。

【0163】

次に式 G-2 の化合物を NaH のような塩基の存在下で式 R¹²I の化合物のような求電子試薬と更に反応させると式 G-3 の中間体を与える。

【0164】

式 G-3 の化合物は後のスキームにおけるように使用するかもしくは当業者に周知の標準の条件を使用して脱保護して、後のスキームにおけるように使用することができる。

【0165】

スキーム-H

本発明の特定の標的化合物を下記のスキーム H に概説された方法に従い調製することができる。

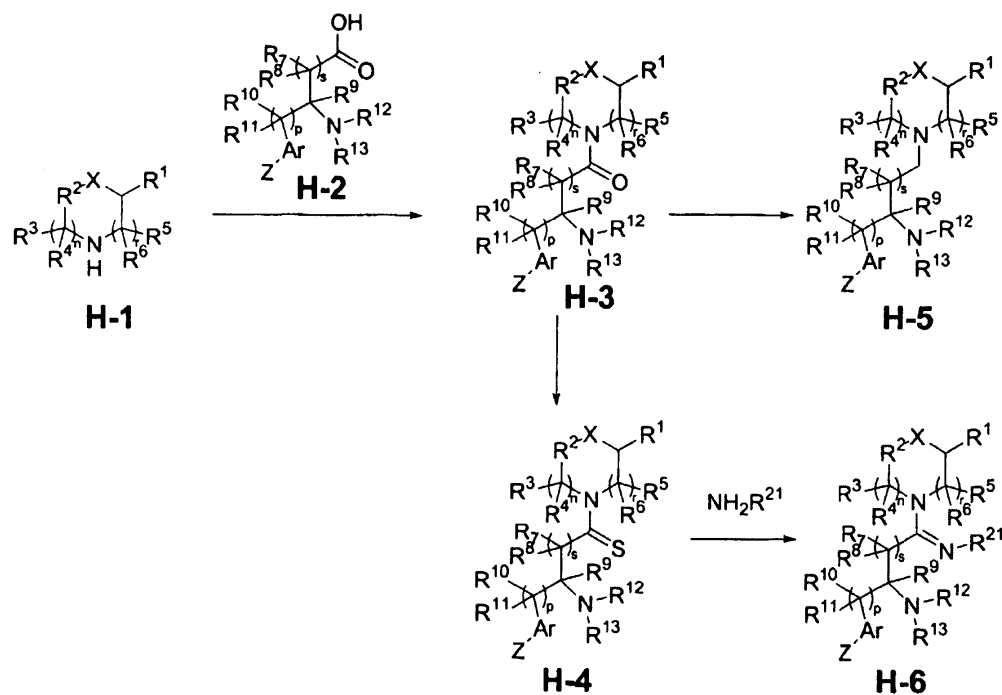
【0166】

10

20

30

【化 20】



10

20

スキーム H

【0167】

より具体的には、本発明の特定の化合物を、EDCもしくはPyBOPのようなカップリング試薬の存在下で、更にHOBtのようなカップリング添加剤の存在下におけるような標準のペプチドカップリング条件下で、式H-2のカルボン酸と、その合成が様々な R^1 置換基に対して前記スキームに説明された式H-1の中間体のカップリングにより調製すると、式H-3の化合物を与えることができる。

【0168】

式H-3の化合物をLawesson氏試薬で処理して式H-4の標的化合物を提供し、次に式 NH_2R^{21} のアミンと反応させると更に式H-6の標的化合物を提供することができる。

30

【0169】

あるいはまた、式H-3の化合物をボランのような還元剤で還元して、式H-5の標的化合物を提供することができる。

【0170】

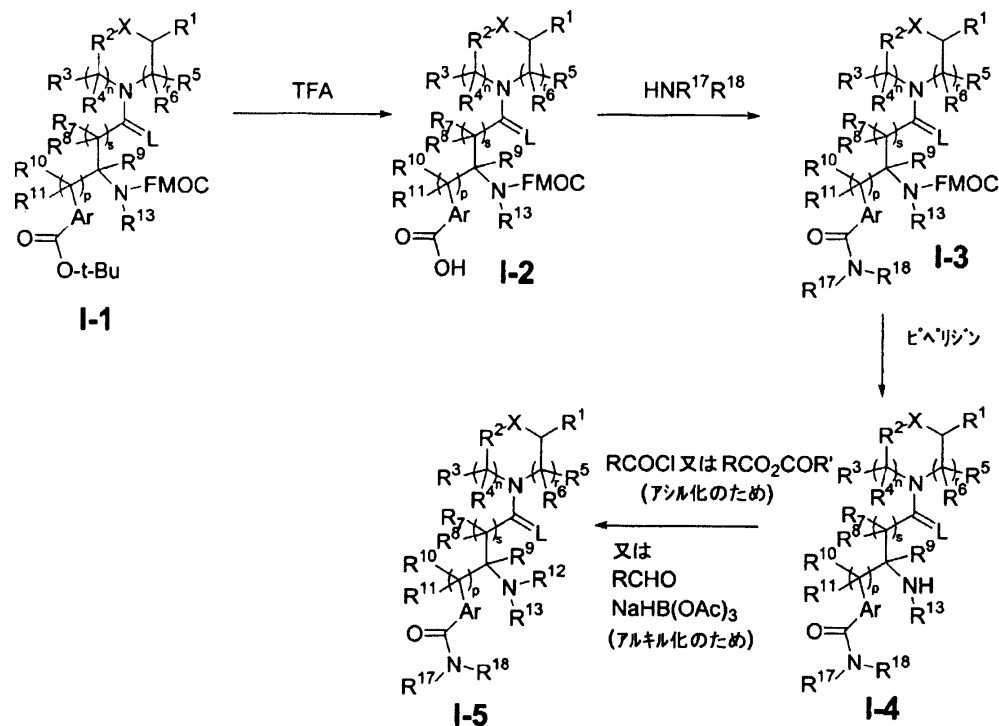
スキーム I

本発明の特定の標的化合物を下記のスキーム I に概説された方法に従い調製することができる。

40

【0171】

【化 2 1】



10

20

【0172】

より具体的には式 I-1 の化合物を TFA、HCl 等のような酸で処理して脱保護して、式 I-2 の化合物を与えることができる。

【0173】

式 I-2 の化合物を前記のような標準のペプチドカップリング条件下でアミンと更にカップリングさせて式 I-3 の化合物を提供することができる。

30

【0174】

式 I-3 の化合物の脱保護はピペリジンのような塩基で化合物を処理することにより実施して、式 I-4 の化合物を生成することができる。

【0175】

式 I-4 の化合物を更に、式 $RC(O)Cl$ の酸塩化物もしくは式 $RCO_2C(O)R'$ の無水物のような適当な試薬でアシル化して、式 I-5 [ここで R^{12} はアシル基である] の化合物を提供することができる。あるいはまた、式 I-4 の化合物は $NaB(OAc)_3H$ のような還元剤の存在下で式 $RCHO$ のアルデヒドで還元によりアルキル化させて、 R^{12} がアルキル基である式 I-5 の化合物を与えることができる。

【0176】

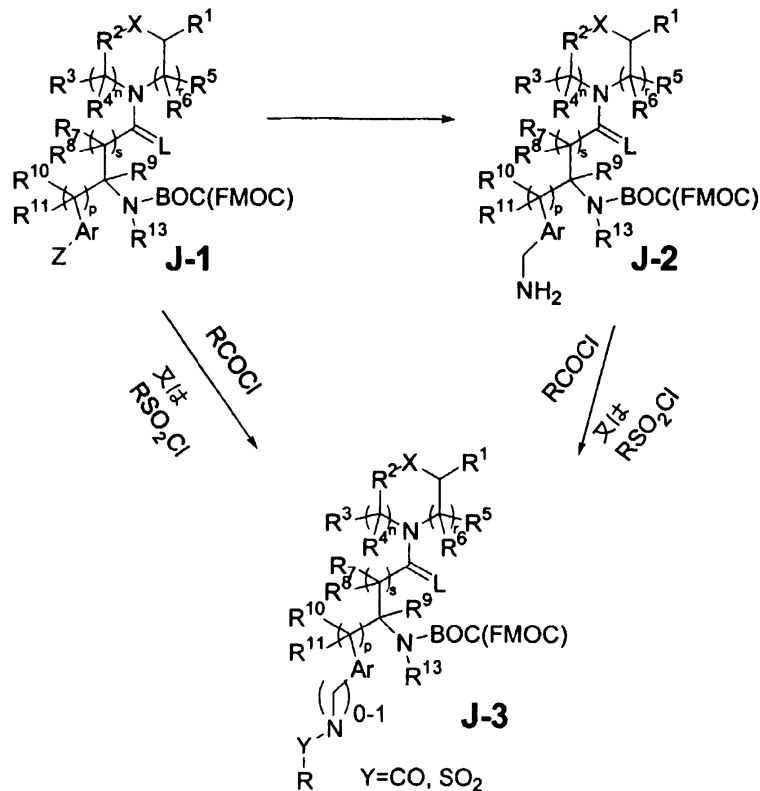
40

スキーム J

本発明の特定の標的化合物を下記のスキーム J に概説された方法に従い調製することができる。

【0177】

【化 2 2】



スキーム J

【0178】

より具体的には、ZがCNである式J-1の化合物を当業者に周知の標準の水素化条件を使用して式J-2の化合物に還元することができる。

【0179】

次に式J-2の化合物を更に式RC(O)Clの酸塩化物との反応により官能化して、YがCOであり、1個のメチレンが存在する式J-3のアシル化アミノ化合物を提供することができる。あるいはまた、式J-2の化合物を式RSO₂Clの塩化スルホニルと反応させて、YがSO₂であり、1個のメチレンが存在する式J-3のスルホンアミドを与えることができる。

【0180】

あるいはまた、Zがアミノである場合は、式J-1の化合物を次に式RC(O)Clの酸塩化物との反応により更に官能化させて、YがCOであり、メチレンが存在しない式J-3のアシル化アミノ化合物を提供することができる。あるいはまた、式J-1の化合物は式RSO₂Clの塩化スルホニルと反応させて、YがSO₂であり、メチレンの存在しない式J-3のスルホンアミドを与えることができる。

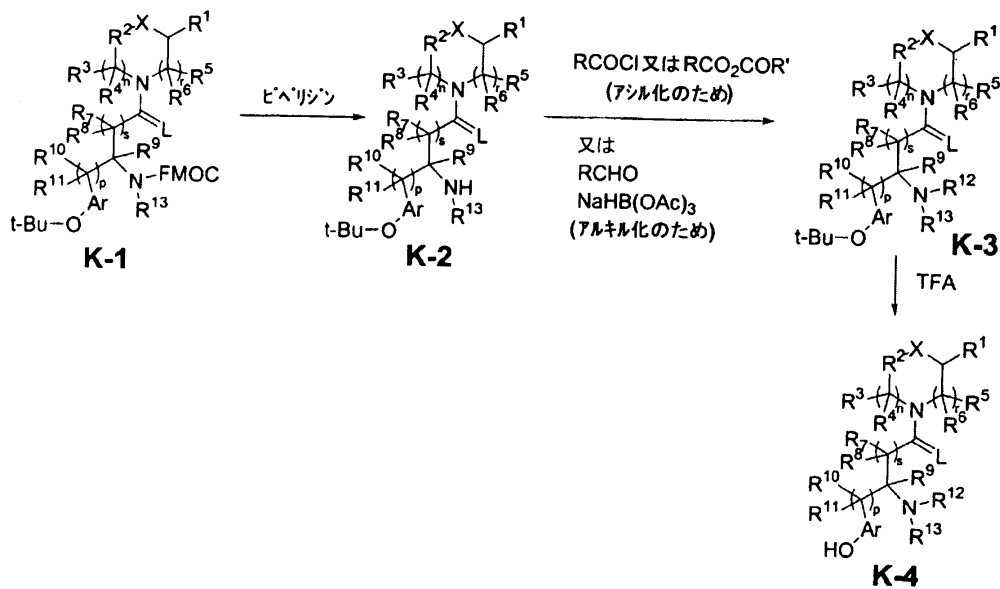
【0181】

スキーム K

本発明の特定の標的化合物を下記のスキームKに概説された方法に従い調製することができる。

【0182】

【化 2 3】



10

20

【0183】

より具体的には、式K-1の化合物を当業者に周知の標準の脱保護条件を使用して脱保護すると、式K-2の化合物を与えることができる。

【0184】

式K-2の化合物を更に式 $RC(O)Cl$ の酸塩化物もしくは式 $RCO_2C(O)R'$ の無水物のような適当な試薬でアシル化すると、 R^{12} がアシル基である式K-3の化合物を提供することができる。あるいはまた、式K-2の化合物を $NaB(OAc)_3H$ のような還元剤の存在下で式 $RCHO$ のアルデヒドで還元によりアルキル化させると、 R^{12} がアルキル基である式K-3の化合物を与えることができる。前記のような脱保護により式K-4の標的化合物を与える。

30

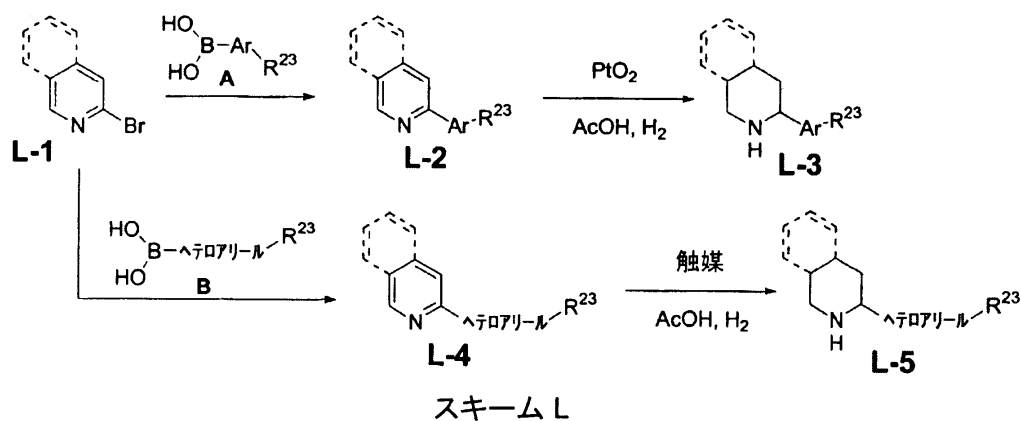
【0185】

スキーム-L

本発明の特定の間体化合物を下記のスキームLに概説された方法に従い調製することができる。

【0186】

【化 2 4】



40

50

【0187】

より具体的には、式L-3およびL-5の特定の間体を、それらに限定はされないが、式L-1により代表される市販のアリールもしくはヘテロアリール臭化物の、それらに限定はされないが、式AおよびBの化合物により代表されるヘテロアリールもしくはアリールボロン酸とのスズキカップリングにより調製すると、それぞれ式L-2もしくはL-4の化合物を提供することができる。同様な方法で式L-2もしくはL-4の化合物を当業者に周知の標準の水素化条件を使用して還元すると、中間体L-3およびL-5を提供することができる。

【0188】

記載の一般的合成スキームおよび記載の間体を使用し、適当な出発物質および、当業者がその方法を知っていると考えられる反応条件を変更することにより、本発明の化合物を対応して合成することができる。

10

【0189】

具体的な合成例

本発明を代表する具体的な化合物は図解により提供され、制約によらない次の例により調製することができる。いずれの反応においても得られる収率を最適化することは試みなかった。当業者は反応時間、温度、溶媒および／もしくは試薬の定常的変更によりこれらの収率をいかにして増加するかを知ると考えられる。

【0190】

別記されない限り、 ^1H NMRはBruker AC-300機器上で実施した。質量分光分析はFisons機器（Hewlett-Packard HPLC駆動電子スプレーMS機器）上で実施した。

20

【0191】

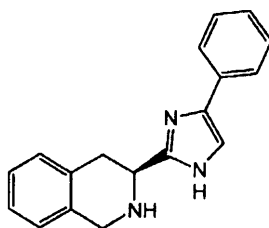
重要な中間体および選択された典型的化合物の調製

例1

3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0192】

【化25】



30

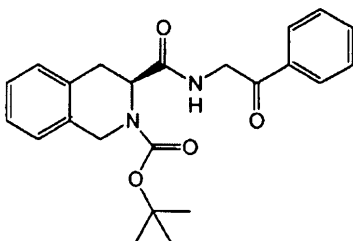
【0193】

A. 3-(2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tertブチルエステル

40

【0194】

【化26】



50

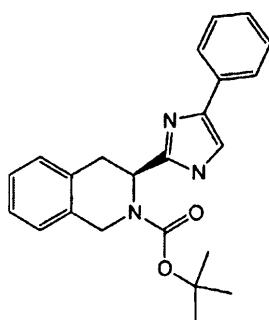
【0195】

3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸-2-tertブチルエステル (2.77 g, 10 mmol) および 2-アミノ-1フェニルエタノン (1.71 g, 10 mmol)、ならびに HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) (2.70 g, 20 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解した。溶液を 0℃ に冷却し、そしてその後 (4-ジメチルアミノブチル) エチルカルボジイミド (2.29 g, 12 mmol)、次いで NMM (N-メチルモルホリン) (1.31 g, 13 mmol) を添加した。その後反応混合物を室温に加温した。72 時間後に反応混合物を水で抽出し、そして有機層を飽和 NaHCO₃、2N クエン酸および NaHCO₃ で連続して抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過しかつ濃縮して、表題生成物を黄色泡状物として生じた。液体クロマトグラフィー (LC) は該化合物が 86% 純粋であったことを示し (214 nm)、そしてさらなる精製なしに使用した。

B. 3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0196】

【化27】



【0197】

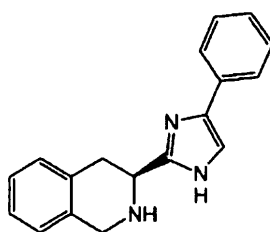
上の段階 A で製造した生成物 (3.55 g, 9 mmol)、NH₄OAc (酢酸アンモニウム) (20.8 g, 270 mmol) および AcOH (酢酸) (30 mL) を室温で合わせ、そして反応混合物を蒸気浴上で約 3 時間加温した。その後反応混合物を室温に冷却し、そして氷スラリー混合物 (400 g) 中に注いだ。この混合物に濃水酸化アンモニウム (50 mL) およびエチルエーテルを添加した。層を分離し、そして水層を第二の部分のエチルエーテルで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過しかつ減圧下に濃縮して褐色泡状物を生じた。このサンプルを調製 HPLC により精製して、精製された表題化合物を白色粉末として生じた。LC は該サンプルが 214 nm で 96% 純粋であったことを示した。

測定された MW (MH⁺): 376

C. 3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【0198】

【化28】



【0199】

トリフルオロ酢酸 (TFA) (4 mL) を試験管中で約 0℃ に冷却した。その後該冷溶

媒に上の段階Bで製造した生成物（0.75 g、2 mmol）を添加した。反応混合物を約45分にわたって室温に温めさせた。過剰のTFAをN₂ガス流下で除去した。残渣をジクロロメタン（15 mL）と飽和NaHCO₃との間で分配した。その後水層を第二の部分のジクロロメタンで再抽出し、そして有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥しかつ濾過してジクロロメタン溶液中の表題化合物を生じた。濾液をさらなる精製若しくは単離なしで次の段階で使用した。

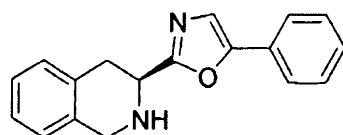
測定されたMW（MH⁺）：276

例2

3-（5-フェニル-オキサゾール-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0200】

【化29】

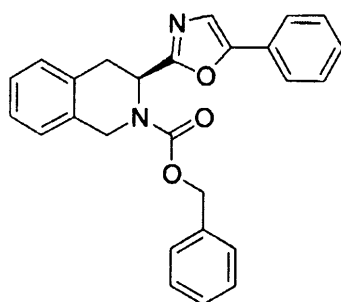


【0201】

3-（2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル（実施例1の3-（2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tertブチルエステルと類似の様式で製造した）のPOCl₃での脱水は以下の中間体化合物：

【0202】

【化30】



【0203】

を生じる。

【0204】

CBZ基は、生じるオキサゾールからヨードトリメチルシランでの処理により容易に除去される。生じるノルアミノオキサゾール中間体は多様な例示される化合物を製造し続け得る。

例3

3-（5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

【0205】

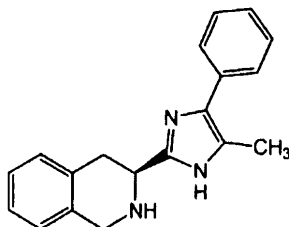
10

20

30

40

【化 3 1】



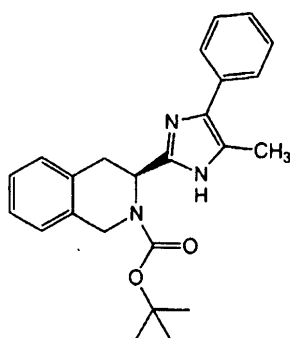
【0206】

10

A. 3-(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0207】

【化 3 2】



20

【0208】

3-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.83 g、7 mmol) を AcOH (25 mL) と合わせ、それに直ちに 1-フェニルプロパン-1,2-ジオン (3.11 g、21 mmol) および NH_4OAc (13.49 g、175 mmol) を添加した。その後反応混合物を蒸気浴上に置き、そしてアルゴン雰囲気下 20 分間加熱した。反応混合物を氷浴中で冷却し、そしてその後氷スラリー (44 g) に添加した。生じる混合物を濃 NH_4OH (50 mL) の添加により塩基性化し、そしてその後ジエチルエーテル (各 150 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過しかつ濃縮して粗生成物を生じた。この物質を調製的 HPLC により精製して表題化合物を白色固形物として生じた。

30

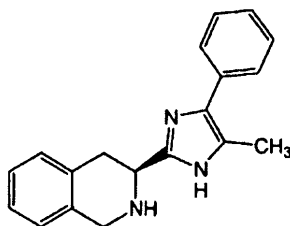
測定された MW (MH^+) : 390

B. 3-(5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

【0209】

【化 3 3】

40



【0210】

約 0 °C に冷却した TFA の溶液 (5 mL) に上の段階 A で製造した化合物 (1.10 g

50

、2.82mmol)を添加し、そして反応混合物を約30分間攪拌した。その後反応混合物を氷浴から取り出し、そして室温に温ませた。過剰のTFAをN₂流下に除去した。残渣を飽和NaHCO₃とジクロロメタンとの間で分配した。水層を第二の部分のジクロロメタンで洗浄しかつ有機層を合わせた。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、その後濾過して表題生成物をジクロロメタン中の溶液として生じ、これをさらなる精製若しくは単離なしで使用した。

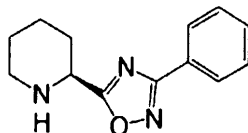
例4

(S)-2-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-ピペリジン

【0211】

【化34】

10



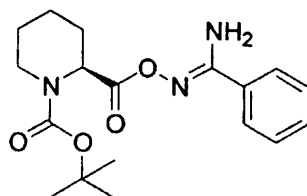
【0212】

A. O-アシルアミドキシム

【0213】

【化35】

20



【0214】

ジクロロメタン(10ml)中の(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペリジincarボン酸(0.229g、1.00mmol)およびN-ヒドロキシベンズアミジン(0.140g、1.03mmol)の溶液を氷浴中で冷却した。1時間後にHOBT(0.27g、2.0mmol)、NMM(0.24ml、2.2mmol)およびEDCl(0.25g、1.3mmol)を攪拌しながら連続して添加し、そして生じる黄色溶液をゆっくりと室温に加温した。tlcによりモニターした出発原料の消失に際して、反応を冷水の添加によりクエンチした。分離した有機層を飽和NaHCO₃水性溶液、2Nクエン酸水性溶液、飽和NaHCO₃水性溶液で洗浄しかつNa₂SO₄で乾燥した。濾過および蒸発の後に残渣(0.216gの明黄色油状物)を分析し、そして次の反応に十分な純度(HPLC:254nmで77%、214nmで75%)のO-アシルアミドキシムであることを決定した。MS(ES⁺)(相対強度):348.3(100)(M+1)。

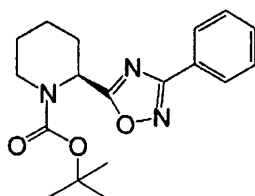
30

B. (S)-2-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

【0215】

【化36】



50

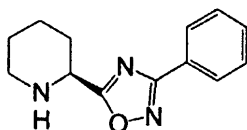
【0216】

ピリジン（10ml）中の粗O-アシルアミドキシム（0.216g）の溶液を還流に加熱した。4時間後に、HPLCによる分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却しかつ真空中で濃縮して残渣を提供し、それをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc 3:1、v/v）にかけた。0.132g [2段階について40%] のオキサジアゾール）を無色油状物として得た。¹H NMR（300MHz、CDCl₃）：δ 1.48 [（9H、2）、オーバーラップする2H、m]、1.73（2H、dt、J=13.4、2.7Hz）、1.94（1H、m）、2.38（1H、d、J=13.4Hz）、3.04（1H、br t）、4.11（1H br s）5.65（1H、br d）、7.44-7.56（3H、m）、8.09（2H、dd、J=7.4、2.8Hz）；MS（ES⁺）（相対強度）：274（100）（M-tBu）、681（85）（2M+Na）。
C.（S）-2-（3-フェニル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾル-5-イル）-ピペリジン

10

【0217】

【化37】



20

【0218】

ジクロロメタン中の10%TFAの氷冷溶液をt-Boc保護したピペリジン（0.132g、0.40mmol）に一部分で添加した。反応を氷浴中に置きそして室温にゆっくりと加温した。tlcによりモニターした出発原料の消失に際して、反応をアセトニトリルで希釈しそして周囲温度で真空中で濃縮した。0.186g（ビスTFA塩について100%）の表題のピペリジンをベージュ色蠟状物として得た。HPLCは、該粗生成物が254nmおよび214nmで100%純度を有することを示した。¹H NMR（300MHz、CDCl₃）：δ 1.72（1H、br t）、1.89（3H、m）、2.20（1H、br dt）、2.42（1H、br d）、3.17（1H、br t）、3.59（1H、br d）、4.68（1H、dd、J=9.7、3.5Hz）、7.41-7.53（3H、m）、7.98（2H、d、J=8.1Hz）；MS（ES⁺）（相対強度）：230（100）（M+1）。

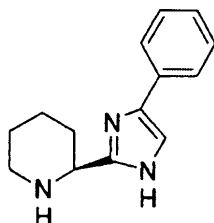
30

例5

2-（4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル）-ピペリジン

【0219】

【化38】



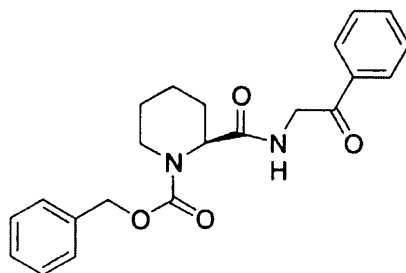
40

【0220】

A. 2-（2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル）-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

【0221】

【化 3 9】



10

【0 2 2 2】

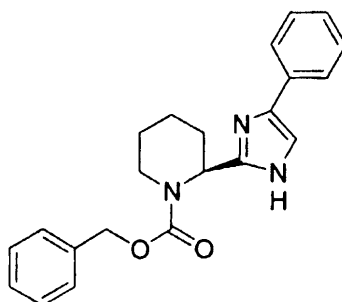
(S)-1-(カルボベンジルオキシ)-2-ピペリジンカルボン酸 (15.8 g、60 mmol)、2-アミノ-1-フェニル-エタノン塩酸塩 (10.30 g、60 mmol) および HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) (16.20 g、120 mmol) をジクロロメタン (400 mL) 中で混合した。攪拌している混合物を 0℃ に冷却し、そしてその後 (4-ジメチルアミノ-ブチル) エチル-カルボジイミド (14.90 g、78 mmol) および NMM (N-メチル-モルホリン) (7.27 g、72 mmol) を添加した。その後反応混合物を室温に加温した。16 時間後に反応混合物を水で処理し、そして生じる固形物を濾過した。濾液から有機層を分離し、かつ飽和 NaHCO₃、2 N クエン酸およびもう 1 度飽和 NaHCO₃ で連続して洗浄し、その後 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、かつ濃縮して表題生成物 2-(2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを黄色油状物として生じ、これをさらなる精製なしで使用した。

20

B. 2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

【0 2 2 3】

【化 4 0】



30

【0 2 2 4】

2-(2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (22.83 g、60 mmol)、NH₄OAc (酢酸アンモニウム) (63.5 g、824 mmol)、AcOH (酢酸) (30 mL) およびキシレン (350 mL) を室温で混合し、そして、攪拌しながら反応混合物を油浴中 165℃ で約 6 時間加温した。その後反応混合物を室温に冷却し、かつ塩水中に注いだ。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮して 31.24 g の灰白色粉末を生じた。このサンプルをエチルエーテル (100 mL) 中で摩砕し、濾過し、かつエチルエーテルで自由にすすいで、15.12 g (2 段階にわたり 70%) の所望の生成物 2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを白色固形物として生じた。HPLC 分析は該化合物が 254 nm で 100% 純粋および 214 nm で 98.1% 純粋であることを示した。

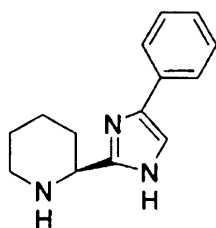
40

C. 2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン

50

【0225】

【化41】



10

【0226】

エタノール（200 mL）に懸濁した2-（4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（7.50 g、20.75 mmol）を、0.75 gの10% Pd/Cを含有するArのブランケット下のParr瓶に添加した。その後サンプルを45 psiの圧で水素で48時間処理した。生じる混合物をディカライト（Dicalite）を通して濾過し、そして減圧下に濃縮して5.45 gの褐色油状物を生じた。この物質をエチルエーテル、その後氷冷アセトニトリル（10 mL）とともに連続して摩砕した。生じる固形物を濾過しかつ5 mLの氷冷アセトニトリルですすいで、2.86 g（61%）の所望の2-（4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル）-ピペリジンを白色固形物として生じ、これは254および214 nmでHPLCにより99.6%純粋であった。（LC/MS；測定されたMW（MH⁺）：228）

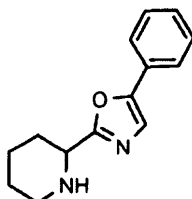
20

例6

2-（5-フェニル-オキサゾル-2-イル）-ピペリジン

【0227】

【化42】



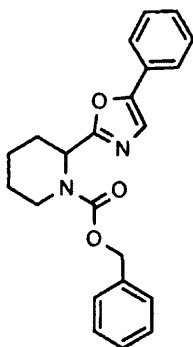
30

【0228】

C. 2-（5-フェニル-オキサゾル-2-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

【0229】

【化43】



40

【0230】

0.8 g（2.0 mmol）の2-（2-オキソ-2-フェニル-エチルカルバモイル

50

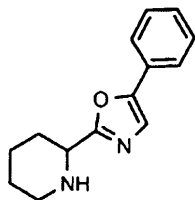
) -ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルに4 mLのオキシ塩化リンを添加した。生じる混合物をアルゴン下120℃に1時間加熱した。混合物を氷上に注ぎ、そして水酸化アンモニウム溶液の添加でpHをpH~7に調節した。生じる溶液をクロロホルムで3回抽出した。併せた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥しかつ褐色油状物まで濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解しかつシリカゲルの栓を通して濾過した。その後栓をクロロホルム中5%メタノール溶液ですすいだ。濾液を0.56 g (1.5 mmol、75%粗収率)の2-(5-フェニル-オキサゾル-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(褐色油状物)まで濃縮した。該油状物はLC分析により80%純粋であり、そしてそれがさらなる精製を行うことなく使用した。

D. 2-(5-フェニル-オキサゾル-2-イル)-ピペリジン

10

【0231】

【化44】



20

【0232】

アルゴン下水浴中で冷却した5 mLのクロロホルム中の0.56 g (1.5 mmol)の2-(5-フェニル-オキサゾル-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの溶液に5 mLのヨウ化トリメチルシリルを添加した。混合物を室温にゆっくりと温ませそして5時間攪拌した。反応混合物に10 mLのメタノールを添加し、そして生じる混合物を室温で0.5時間攪拌させた。生じる混合物をジエチルエーテルと2 N塩酸との間で分配した。水層を分離し、2 N水酸化ナトリウムで塩基性化しそしてジエチルエーテルで2回抽出した。合わせたエチルエーテル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥しそして0.20 g (0.88 mmol、58%収率)の黄色油状物まで濃縮した。該油状物はLC分析により98%純粋であった。

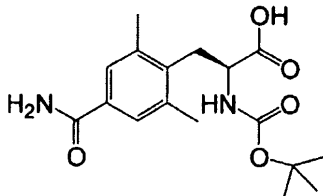
30

例7

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸

【0233】

【化45】



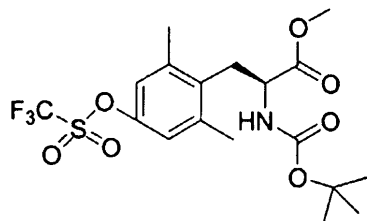
40

【0234】

A. (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2,6-ジメチル-4-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-プロピオン酸メチルエステル

【0235】

【化 4 6】



【0 2 3 6】

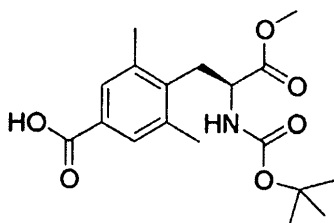
10

ジクロロメタン (60 mL) 中の Boc-L-(2, 6-diMe) Tyr-OMe (7.0 g、21.6 mmol) および N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (7.9 g、22.0 mmol) の冷溶液中にトリエチルアミン (3.25 mL、23.3 mmol) を添加した。生じる溶液を 0℃ で 1 時間攪拌しかつ rt にゆっくりと加温した。Tlc によりモニターした出発原料の消失に際して、反応を水の添加によりクエンチした。分離した有機層を 1N NaOH 水性溶液、水で洗浄しかつ Na₂SO₄ で一夜乾燥した。濾過および蒸発後に残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc-ヘキサン: 3:7、v/v) により精製して表題のトリフラートを生じた。9.74 g、99%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (9H, s)、2.39 (6H, s)、3.06 (2H, d, J=7.7 Hz)、3.64 (3H, s)、4.51-4.59 (1H, m)、5.12 (1H, d, J=8.5 Hz)、6.92 (2H, s); MS (ES+) (相対強度): 355.8 (100) (M-Boc)⁺。B. (S)-4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3, 5-ジメチル安息香酸

20

【0 2 3 7】

【化 4 7】



30

【0 2 3 8】

DMF (48 mL) 中のトリフラート (9.68 g、21.3 mmol)、K₂CO₃ (14.1 g、0.102 mol)、Pd(OAc)₂ (0.48 g、2.13 mmol) および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (DPPF、2.56 g、4.47 mmol) の懸濁液に気体の CO を 15 分間泡立たせた。混合物を CO 風船を伴い 60℃ で 8 時間加熱した。冷混合物を NaHCO₃ と EtOAc との間で分配しかつ濾過した。水層を分離し、10% クエン酸水性溶液で酸性化し、EtOAc で抽出しそして最後に Na₂SO₄ で乾燥した。EtOAc-ヘキサンからの再結晶が表題の酸を提供した。7.05 g、94%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (9H, s)、2.42 (6H, s)、3.14 (2H, J=7.4 Hz)、3.65 (3H, s)、4.57-4.59 (1H, m)、5.14 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.75 (2H, s); MS (ES+) (相対強度): 251.9 (100) (M-Boc)⁺。

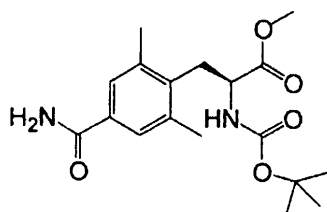
40

C. (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチルフェニル) プロピオン酸メチルエステル

【0 2 3 9】

50

【化 4 8】



【0 2 4 0】

10

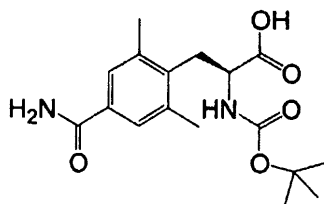
DMF (36 mL) 中の段階 B からの安息香酸 (3.00 g、8.54 mmol)、PyBOP (6.68 g、12.8 mmol) および HOBt (1.74 g、12.8 mmol) の攪拌している溶液中に DIPEA (5.96 mL、34.2 mmol) および NH_4Cl (0.92 g、17.1 mmol) を添加した。生じる混合物を、水性 NH_4Cl 溶液と EtOAc との間で分配する前に rt で 40 分間攪拌した。分離した有機層を 2 N クエン酸水性溶液、飽和水性 NaHCO_3 溶液および塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 で一夜乾燥した。濃縮後に残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc) により精製して表題のアミドを生じた。3.00 g、100%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (9H, s)、2.39 (6H, s)、3.11 (2H, J = 7.2 Hz)、3.65 (3H, s)、4.53–4.56 (1H, m)、5.12 (1H, d, J = 8.7 Hz)、5.65 (1H, br s)、6.09 (1H, br s)、7.46 (2H, s); MS (ES+) (相対強度): 250.9 (100) ($\text{M}-\text{Boc}$)⁺。

20

D. (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)プロピオン酸

【0 2 4 1】

【化 4 9】



30

【0 2 4 2】

THF (50 mL) 中の段階 C からのメチルエステル (2.99 g、8.54 mmol) の氷冷溶液中に水性 LiOH 溶液 (1 N、50 mL) を添加しかつ 0 °C で攪拌した。Tlc によりモニターした出発原料の消失に際して、有機溶媒を除去し、そして冷却した 1 N HCl で水層を 0 °C で中和し、そして EtOAc で抽出し、最後に Na_2SO_4 で一夜乾燥した。濾過および乾固までの蒸発が表題の酸に至った。2.51 g、87%; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (9H, s)、2.32 (6H, s)、2.95 (1H, dd, J = 8.8, 13.9 Hz)、3.10 (1H, dd, J = 6.2, 14.0 Hz)、4.02–4.12 (1H, m)、7.18–7.23 (2H, m)、7.48 (2H, s)、7.80 (1H, s); MS (ES+) (相対強度): 236.9 (6) ($\text{M}-\text{Boc}$)⁺。

40

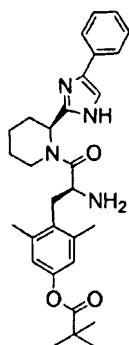
例 8

2, 2-ジメチル-プロピオン酸 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-3, 5-ジメチル-フェニルエステル

50

【0243】

【化50】



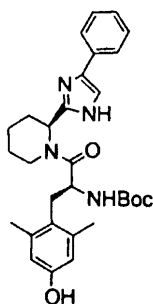
10

【0244】

A. {1-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0245】

【化51】



20

【0246】

114mg (0.5mmol)の2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン、155mg (0.5mmol)の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸、135mg (1.0mmol)のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および115mg (0.6mmol)の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の混合物に1mLのジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で一晩攪拌させた。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、クエン酸、重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ濃縮した。214mg (0.41mmol、82%収率)の粗生成物{1-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得、これをさらなる精製なしに次の段階に使用した。

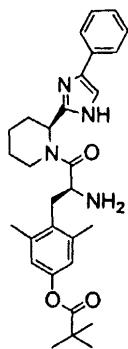
30

B. 2,2-ジメチル-プロピオン酸4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-3,5-ジメチルフェニルエステル

【0247】

40

【化 5 2】



10

【0 2 4 8】

アルゴン下氷浴中で冷却した 5 mL のクロロホルム中の {1-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの溶液に、塩化 2, 2-ジメチルプロピオンル 62 μ L (0.5 mmol)、次いで 75 μ L (0.5 mmol) の DBU を添加した。混合物をゆっくりと室温に温まらせかつ一夜攪拌させた。LC 分析は反応が完了したことを示した。この混合物に 1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。2 時間攪拌した後、LC は反応が約 50% 完了したことを示した。追加の 1 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。追加の 1 時間攪拌した後の LC 分析は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮しかつ Gilson の調製 LC で精製した。61 mg (0.10 mmol、25% 収率) の生成物 2, 2-ジメチルプロピオン酸 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-3, 5-ジメチルフェニルエステルを白色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 1.08–1.75 (13H、m)、1.88–2.22 (3H、m)、2.41–2.69 (4H、m)、3.12–3.53 (3H、m)、4.57–5.02 (3H、m)、5.88 (0.3H、t)、6.60 (0.3H、s)、6.85 (1H、s)、7.39–7.88 (6H、m)。

20

30

TLC (90 : 9 : 1、CHCl₃ : MeOH : NH₄OH) R_f = 0.50

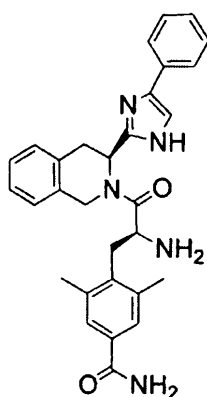
MS (ES+) (相対強度) : 503.0 (100)。

例 9

4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロピル}-3, 5-ジメチルベンズアミドの S, S 異性体

【0 2 4 9】

【化 5 3】



40

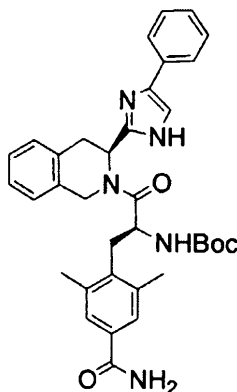
50

【0250】

A. {1-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチルベンジル)-2-オキソ-2-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0251】

【化54】



10

【0252】

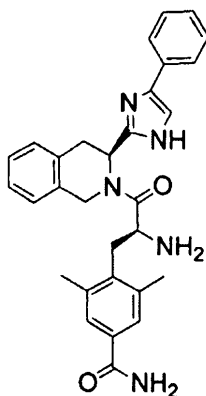
220mg (0.8mmol) の3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、269mg (0.8mmol) のtert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-フェニル)-プロピオン酸、216mg (1.6mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および184mg (0.96mmol) の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の混合物に3mLのジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で一夜攪拌させた。その後混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ濃縮した。生成物{1-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-2-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルをさらなる精製なしに次の段階に導いた。

20

B. 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロピル}-3, 5-ジメチル-ベンズアミドのS, S異性体

【0253】

【化55】



40

【0254】

50

アルゴン下氷浴中で冷却した 0.8 mmol の {1-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルベンジル)-2-オキソ-2-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルに 3 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。3 時間攪拌した後に反応混合物を濃縮し、Gilsen の調製の LC 系で精製した。合計 137 mg (0.22 mmol, 28% 収率) について 79 mg (0.13 mmol) の 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロピル}-3,5-ジメチルベンズアミドの純粋な S, S 異性体および 58 mg (0.09 mmol) のジアステレオマーの混合物を得た。「純粋な」異性体 (tlc により明らかとなり痕跡量の他の異性体を含む) についてのデータ: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.85 (0.5 H, dd), 2.13–2.51 (6 H, m), 2.91 (0.4 H, dd), 3.18–3.52 (4 H, m), 3.70 (0.5 H, d), 4.28–4.47 (1 H, m), 4.60–5.06 (2.5 H, m), 5.62 (0.5 H, t), 6.95–7.90 (13 H, m)。

TLC (90:9:1, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH) R_f = 0.31 (主), 0.23 (少量)

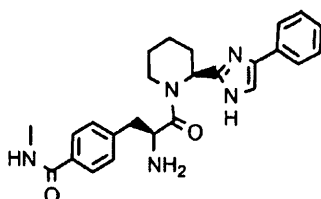
MS (ES+) (相対強度): 494.1 (100)。

例 10

4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-N-メチルベンズアミド

【0255】

【化56】

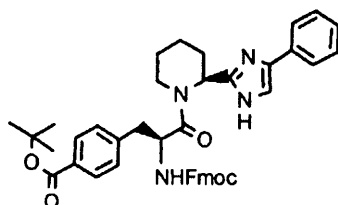


【0256】

A. 4-{2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-安息香酸 tert-ブチルエステル

【0257】

【化57】



【0258】

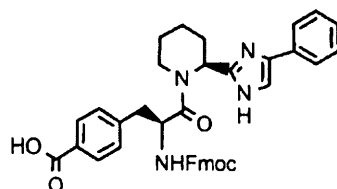
182 mg (0.8 mmol) の 2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン、390 mg (0.8 mmol) の 4-[2-カルボキシ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-エチル]-安息香酸 tert-ブチルエステル、216 mg (1.6 mmol) の 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および 192 mg の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の混合物に 2.5 mL のジメチルホルムアミドを添加した。混合物を室温で一夜攪

拌させた。その後混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥しそして670mgの粗生成物まで濃縮した。

B. 4- {2- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) -3-オキソ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -安息香酸

【0259】

【化58】



10

【0260】

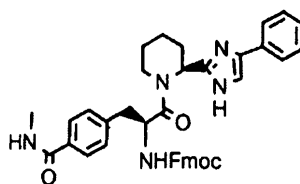
アルゴン下水浴中で冷却した670mgの段階Aからの生成物（粗、しかし前の反応に基づき0.8mmolであると推定される）に3mLのトリフルオロ酢酸を添加した。生じる混合物をゆっくりと室温に戻らせかつ5時間攪拌させた。その後混合物を飽和 NaHCO_3 溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥しかつ139mgの白色固形物（LCにより83%純粋）まで濃縮した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、そして合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥しかつ0.10gの黄色油状物（LCにより70%純粋）まで濃縮した。合計239mg（0.37mmol、47%収率）の粗表題生成物を得た。

20

C. {1- (4-メチルカルバモイル-ベンジル) -2-オキソ-2- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -エチル} -カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

【0261】

【化59】



30

【0262】

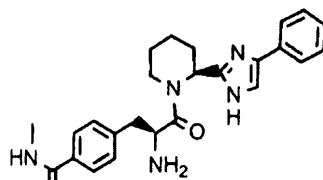
150mg（0.23mmol）の段階Bからの生成物、17mg（0.25mmol）のメチルアミン塩酸塩、27μL（0.25mmol）のN-メチルモルホリン、62mg（0.46mmol）の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および57mg（0.3mmol）の1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩の混合物に2mLのジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で5.5時間攪拌させた。混合物を酢酸エチルと水との間で分配しそして分離した。有機層を MgSO_4 で乾燥しかつ濃縮した。148mg（0.21mmol、92%収率）の粗生成物を得た。

40

D. 4- {2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -N-メチル-ベンズアミド

【0263】

【化 6 0】



【0264】

2 mL のクロロホルム中の 148 mg (0.21 mmol) の段階 C からの生成物の溶液に 2 mL のピペリジンを追加した。生じる混合物をアルゴン下室温で 3.5 時間攪拌させた。その後反応混合物を濃縮し、そして、残渣を Gilson の調製 LC 系で精製した。生成物を凍結乾燥して 47 mg (0.08 mmol, 48% 収率) の所望の生成物を TFA 塩であると推定される白色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.20–1.45 (2H, m)、1.50–1.80 (4H, m)、1.90–2.40 (2H, m)、2.90 (3H, d)、2.95–3.21 (2H, m)、3.78 (1H, m)、4.54 (1H, d)、5.12 (1H, s)、5.92 (1H, t)、7.28 (1H, d)、7.33–7.88 (10H, m)。

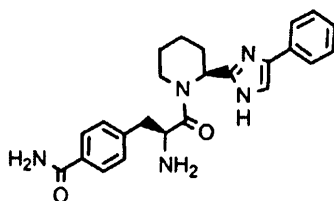
TLC (90 : 9 : 9, CHCl₃ : MeOH : NH₄OH) R_f = 0.33

例 11

4- {2-アミノ-3-オキシ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-ベンズアミド

【0265】

【化 6 1】

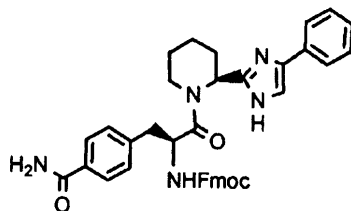


【0266】

A. {1- (4-カルバモイル-ベンジル)-2-オキシ-2- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

【0267】

【化 6 2】



【0268】

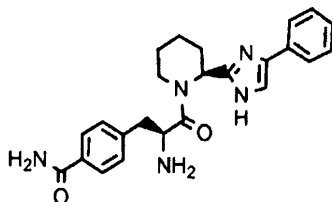
138 mg (0.5 mmol) の 2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン、215 mg (0.5 mmol) の 3- (4-カルバモイル-フェニル)-2- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸、135 mg (1.0 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、115 mg (0.6 mmol) の 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

の混合物に 2 mL のジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で一夜攪拌させた。その後混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥しかつ黄色油状物まで濃縮し、これをさらなる精製なしに次の段階に使用した。

B. 4- {2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -ベンズアミド

【0269】

【化63】



10

【0270】

4 mL のクロロホルム中の段階 A からの生成物（前の段階に基づき 0.5 mmol であると推定される）の溶液に 1 mL のピペリジンを添加した。混合物をアルゴン下室温で一夜攪拌させた。その後混合物を濃縮し、そして残渣を Gilson の調製 LC 系で精製した。LC により、該化合物は S, S 異性体（取り出されるところの）が優勢を占めるジアステレオマーの 88 : 12 混合物であることが決定された。48 mg (0.083 mmol, 17% 収率) の生成物を TFA 塩であると推定される淡黄色粉末として得た。¹H

20

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 3.10–3.58 (4H, m)、4.20 (0.2H, d)、4.68–5.06 (3H, m)、5.33 (0.2H, m)、5.63 (1H, m)、5.85 (0.2H, m)、7.01–7.23 (2H, m)、7.25–7.67 (10H, m)、7.69–7.88 (3H, m)。

TLC (90 : 9 : 9, CHCl₃ : MeOH : NH₄OH) R_f = 0.53 (少量)、0.60 (主)。

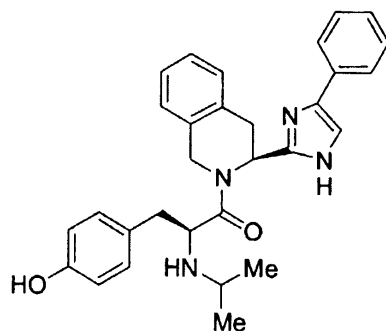
例 12

3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-イソプロピルアミノ-1- [3- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] -プロパン-1-オン

30

【0271】

【化64】



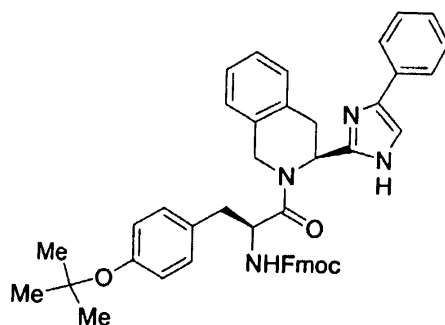
40

【0272】

A. {1- (4-tert-ブトキシベンジル) -2-オキソ-2- [3- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] -エチル} -カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

【0273】

【化 6 5】



10

【0 2 7 4】

3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-プロピオン酸(1.93g、4.2mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、0℃に冷却し、その後N-メチルモルホリン(0.42g、4.2mmol)を希釈せずに、次いでクロロギ酸イソブチル(0.52mL、4mmol)を添加した。1.25時間後に3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(1.10g、4mmol)を希釈せずに添加し、そして反応を室温に温ませた。16時間後に反応を水、その後飽和NaHCO₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過しそして減圧下に濃縮して2.53g(88%)の褐色泡状物の所望の生成物{1-(4-tert-ブトキシベンジル)-2-オキソ-2-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを生じ、これをさらなる精製なしに使用した。(LC/MS;測定されたMW(MH⁺):717)

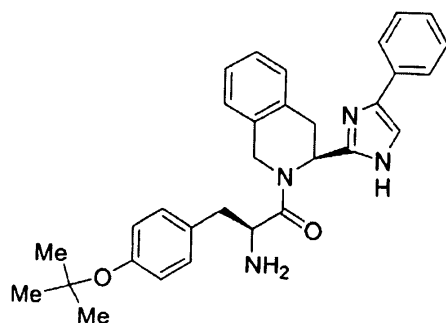
20

B. 2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン

【0 2 7 5】

30

【化 6 6】



40

【0 2 7 6】

メタノール中ピペリジン(20%;2mL)を室温で{1-(4-tert-ブトキシベンジル)-2-オキソ-2-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(0.20g、0.28mmol)に添加した。30分後に反応を減圧下に濃縮し、そして残余の200mgの所望の生成物2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-

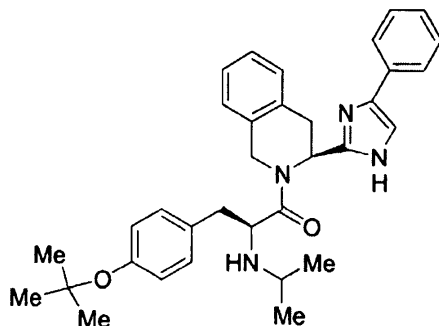
50

オンを、それがさらなる精製をすることなく使用した (LC/MS; 測定されたMW (MH⁺): 495)。

C. 3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-イソプロピルアミノ-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン

【0277】

【化67】



10

【0278】

2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン (0.145 g, 0.29 mmol) を1,2-ジクロロエタン (12 mL) に溶解した。アセトン (0.068 g, 1.17 mmol)、次いで酢酸 (0.018 g, 0.29 mmol) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.10 g, 0.47 mmol) を該溶液に添加した。3時間後に反応を飽和水性NaHCO₃ (5 mL) で処理しかつ1時間攪拌した。その後層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過しかつ減圧下で濃縮して0.16 gの澄明な油状物を生じた。この油状物をエチルエーテル (2 mL) で処理し、そして生じる固形物を濾過しかつエチルエーテルですすいで、60 mg (38%) の所望の生成物3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-イソプロピルアミノ-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オンを白色固形物として生じ、これは254および214 nmでのHPLCにより100%純粋と判明した、(LC/MS; 測定されたMW (MH⁺): 537)。

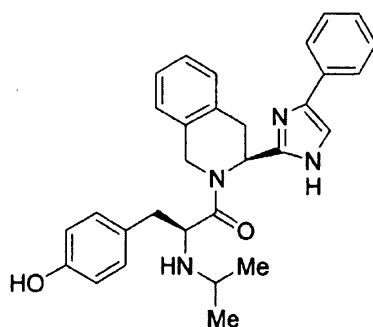
20

30

D. 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピルアミノ-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン

【0279】

【化68】



40

【0280】

50

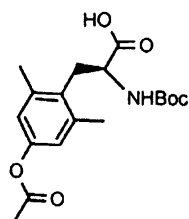
3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-イソプロピルアミノ-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン(0.086g、0.16mmol)を氷冷トリフルオロ酢酸(3mL)に添加した。1.5時間後に反応を減圧下に濃縮して澄明な油状物を生じた。この物質をGillonの調製のHPLCを介して精製して、凍結乾燥後に白色固形物としての所望の生成物3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピルアミノ-1-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オンの単離をもたらし、これは254および214nmでのHPLCにより100%純粋と判明した、(LC/MS;測定されたMW(MH⁺):481)。

例 1 3

3-(4-アセトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノプロピオン酸

【 0 2 8 1 】

【化 6 9】



【 0 2 8 2 】

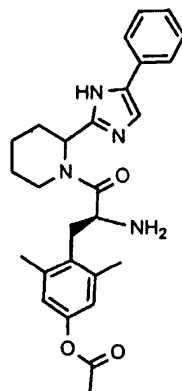
氷浴中で冷却した 0.77 g (2.5 mmol) の 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸および 3 mL の 3 N 水酸化ナトリウム溶液の溶液に、0.89 mL (9.4 mmol) の無水酢酸を約 30 秒にわたって一滴ずつ添加した。2 時間攪拌した後に混合物を 4.5 mL の 2 N 塩酸の添加で酸性化した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥しかつ澄明な油状物まで濃縮した。表題生成物をさらなる精製なしに次の反応に使用した。

例 14

酢酸 4- { 2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (5-フェニル-1H-イミダゾル-2-
-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル } -3, 5-ジメチル-フェニルエステル

【 0 2 8 3 】

【化 7 0】



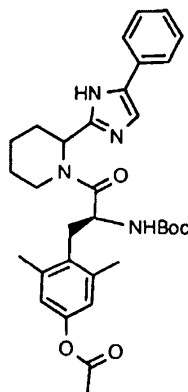
【 0 2 8 4 】

A. 酢酸 4- { 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-オキソ-3-[2-(5

ーフェニル－1H－イミダゾル－2－イル)－ピペリジン－1－イル]－プロピル}－3
 , 5－ジメチル－フェニルエステル

【0285】

【化71】



10

【0286】

0.377 g (1.66 mmol) の 2-(5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)－ピペリジン、0.72 g (1.66 mmol) の 3-(4-アセトキシ-2, 6-ジメチル-フェニル)－2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸、0.448 g (3.32 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および 0.383 g (1.99 mmol) の 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]－3-エチルカルボジイミド塩酸塩の混合物に 2.5 mL のジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で一夜攪拌させた。その後混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ濃縮した。0.81 g (1.4 mmol、88%収率) の粗生成物を褐色油状物として得、これをさらなる精製なしに次の反応に使用した。

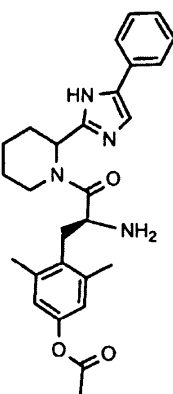
20

B. 酢酸 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)－ピペリジン-1-イル]－プロピル}－3, 5-ジメチル-フェニルエステル

30

【0287】

【化72】



40

【0288】

氷浴中で冷却した 5 mL のクロロホルム中の 0.81 g (1.4 mmol) の段階 A からの生成物の溶液に 3.5 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。混合物をゆっくりと室温に戻らせかつアルゴン下で 3 時間攪拌させた。混合物を褐色油状物としての 0.59 g (1.3 mmol、93%収率) の生成物まで濃縮した。この半分を粗生成物として次の段階に導いた。半分は Gilson の調製 LC で精製した。0.083 g (0.14 mmol)

50

0.1) の純粋な生成物を TFA 塩であると推定される白色粉末として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.06–1.35 (1H, m)、1.49–1.74 (2H, m)、1.75–2.20 (3H, m)、2.20–4.0 (6H, m)、2.40–2.70 (1H, m)、3.12–3.71 (2H, m)、4.56–5.12 (1.5H, m)、5.92 (0.5H, t)、6.64–6.90 (2H, m)、7.37–7.89 (5H, m)。

LC 214 nm で 92 %

TLC (90 : 9 : 1, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH) R_f = 0.33 (少量)、0.37 (主)。

MS (ES+) (相対強度) : 461.3 (100)。

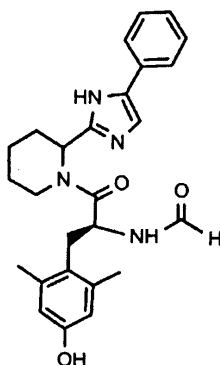
10

例 16

N- {1- (4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンジル) -2-オキソ-2- [2- (5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -エチル} -ホルムアミド

【0289】

【化73】



20

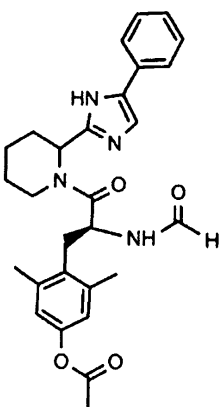
【0290】

A. 酢酸 4- {2-ホルミルアミノ-3-オキソ-3- [2- (5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -3, 5-ジメチルフェニルエステル

30

【0291】

【化74】



40

【0292】

アルゴン下氷浴中で冷却した 0.7 mmol の酢酸 4- {2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -3, 5-ジメチルフェニルエステルおよび 0.8 mL のホルムアルデヒドの溶液に 0.5 mL の酢酸を添加した。生じる混合物をゆっくりと室温に戻らせかつ一夜攪

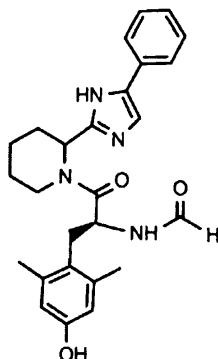
50

拌させた。その後混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ 0.39 g の橙黄色油状物まで濃縮し、これをさらなる精製なしに次の段階に導いた。

B. N- {1- (4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-ベンジル) -2-オキソ-2- [2- (5-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -エチル} -ホルムアミド

【0293】

【化75】



10

【0294】

約 10 mL のメタノール中の 0.34 g (0.7 mmol) の段階 A からの生成物の溶液に 0.211 g (1.5 mmol) の炭酸カリウムを添加した。2 時間攪拌した後に LC 分析は反応が不完全であったことを示した。追加の 100 mg の炭酸カリウムを添加しそして混合物をさらに 2 時間攪拌した。反応は LC 分析によれば完了であった。混合物を濾過しかつ濃縮した。濃縮物を調製的 LC 系で精製して 45 mg (0.08 mmol、10% 収率) の生成物を白色粉末として得た。該生成物は TFA 塩であると推定された。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 0.5 (1H、m)、1.12-1.77 (4H、m)、2.14 (2H、s)、2.15-2.39 (6H、m)、2.92-3.09 (1.6H、dd)、3.32 (3.4H、m)、4.62 (1H、d)、5.06 (0.5H、m)、6.40 (0.5H、d)、6.59 (2H、s)、7.49 (3H、m)、7.88 (3H、m)、8.17 (1H、s)。

TLC (90:9:1、CHCl₃:MeOH:NH₄OH) R_f = 0.33

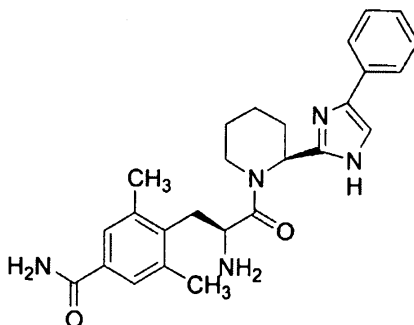
MS (ES+) (相対強度) : 447.3 (100)。

例 16

4- {2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -3, 5-ジメチル-ベンズアミド

【0295】

【化76】



40

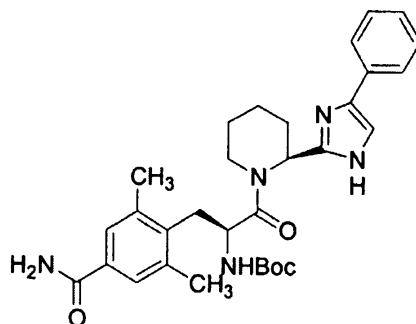
【0296】

50

A. {1-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0297】

【化77】



10

【0298】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-フェニル)-プロピオン酸 (0.42 g, 1.25 mmol)、次いで1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.34 g, 1.75 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、そして生じる溶液を0℃に冷却した。この反応混合物に、2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン (0.31 g, 1.75 mmol)、次いで(4-ジメチルアミノ-ブチル)-エチル-カルボジイミド (0.34 g, 1.75 mmol) を添加した。その後反応を室温に加温しかつ16時間攪拌した。その後反応混合物を2Nクエン酸と合わせ、そして酢酸エチルで複数回洗浄した。合わせた有機物を飽和水性NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥しかつ減圧下に濃縮して、600 mgの所望の生成物 {1-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルをガラス質物質として生じ、それをそれがさらなる精製をすることなく使用した。(TLC: 5:1 CHCl₃:MeOH R_f=0.6)

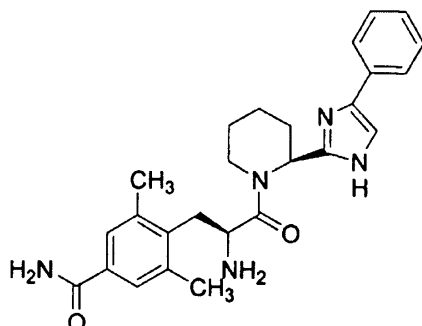
20

30

B. 4-{2-アミノ-3-オキソ-3-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-3, 5-ジメチル-ベンズアミド

【0299】

【化78】



40

【0300】

{1-(4-カルバモイル-2, 6-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-2-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.60 g, 1.10 mmol) に0℃のトリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。生じる溶液を室温に加温し、そして30分後に過剰

50

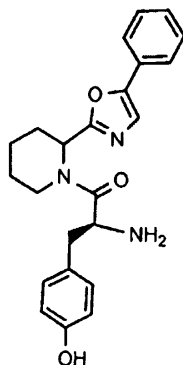
のトリフルオロ酢酸を窒素流下に除去した。この物質をG i l s o nの調製的H P L Cを介して精製して、凍結乾燥後に白色固形物としての所望の生成物4- {2-アミノ-3-オキソ-3- [2- (4-フェニル-1H-イミダゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロピル} -3, 5-ジメチル-ベンズアミドの単離をもたらした、これは254および214 nmでのH P L Cにより100%純粋と判明した、(L C / M S ; 測定されたMW (MH⁺) : 446)。

例17

2-アミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [2- (5-フェニル-オキサゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -プロパン-1-オン

【0301】

【化79】

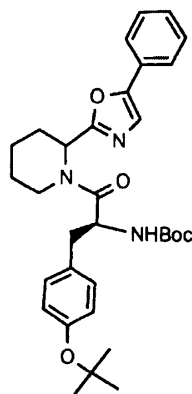


【0302】

A. {1- (4-tert-ブトキシベンジル) -2-オキソ-2- [2- (5-フェニル-オキサゾル-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -エチル} -カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0303】

【化80】



【0304】

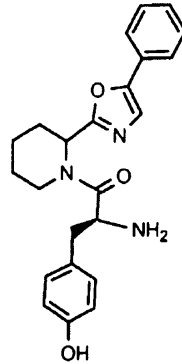
0.20 g (0.88 mmol) の2- (5-フェニル-オキサゾル-2-イル) -ピペリジン、0.36 g (1.05 mmol) の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-tert-ブトキシフェニル) -プロピオン酸、0.49 g (1.05 mmol) のPyBropおよび0.287 mLのジイソプロピルエチルアミンの混合物に1 mLのジメチルホルムアミドを添加した。生じる混合物をアルゴン下室温で一晩攪拌させた。翌朝、LC分析は約20%の出発原料が残存していたことを示した。追加の0.09 g (0.26 mmol) の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-tert-ブトキシフェニル) -プロピオン酸、0.12 g (0.26 mmol) のPyBropおよび0.072 mL (0.45 mmol) のジイソプロピルエチルアミンを添加

した。3時間攪拌した後に混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ濃縮した。生成物を、それがさらなる精製をすることなく次の段階に導いた。

B. 2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[2-(5-フェニルオキサゾル-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オン

【0305】

【化81】



10

【0306】

氷浴中で冷却した0.88mmolの段階Aからの生成物および3mLのクロロホルムの溶液に3mLのトリフルオロ酢酸を添加した。混合物をゆっくりと室温に戻らせかつ2時間攪拌させた。LC分析は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮しかつ濃縮物を調製的LCにより精製した。126mg(0.25mmol、28%収率)の生成物を白色粉末として得、これはLCにより88%純粋であった。生成物はTFA塩であると推定された。

20

【0307】

上の実施例の手順ならびに当業者に既知の適切な試薬、出発原料および精製方法を使用して、限定されるものでないが：

【0308】

【表16】

30

表3. 選択された化合物の質量スペクトルデータ

化合物	理論的 MW	測定された MW (MH ⁺)
1	445.6	446
2	535.6	536.3
3	500.6	501.1
4	445.6	446
5	453.6	454
6	445.6	446
7	417.5	418.1
8	399.5	400.3

40

【0309】

【表 1 7】

9	418.5	419.2	
10	416.5	417.3	
11	460.6	461.3	
12	502.7	503	
13	493.6	494.1	
14	461.6	462	
15	417.5	418	10
16	405.5	406	
17	435.5	436	
18	403.5	404	
19	420.5	421.4	
20	392.5	393.3	
21	431.5	432.7	
22	390.9	391	
24	426.5	427.4	20
25	404.5	405.1	
26	494.6	495	
27	432.6	433	
28	432.6	433	
29	432.6	433	
30	389.5	390	
31	400.5	401	
32	400.5	401	
33	446.6	447	30
34	418.5	419	
37	446.6	447.3	
38	417.6	418	
101	487.6	487.9	
102	548.7	549.1	
103	493.6	494.1	
104	501.61	502	
105	493.61	494.1	40
106	466.5	467.1	

【0 3 1 0】

【表 1 8】

109	474.5	475.4
110	464.6	465.3
111	541.7	542.2
112	509.6	510.1
113	508.6	509.4
114	515.6	516.1
115	465.6	466.4
116	550.7	551.2
117	479.6	480.4
118	479.6	480
120	481.6	482
121	452.6	453.1
122	542.7	543
127	480.6	481
128	536.7	537
129	483.5	484
130	452.6	453
131	466.6	467
132	545.5	547
133	501.0	501
134	528.7	529
135	528.7	529
136	466.6	467
137	466.6	467
138	480.6	481
140	494.6	495.6
141	493.6	494
142	451.6	452
143	454.5	455.2
144	457.0	457
145	452.6	453
146	494.6	495
147	480.6	481

10

20

30

【表 19】

148	628.7	629.3	
149	480.6	481.2	
153	452.6	453	
154	466.6	467.1	
155	466.6	467.3	
156	466.6	467.1	
157	466.6	467.3	10
158	418.5	419	
160	447.5	448	
161	438.5	439	
162	493.6	494	
201	437.5	438	
202	480.6	481.2	
304	402.5	403	
305	450.6	451	
306	450.5	451	20

【0312】

を挙げることができる本発明の他の化合物を製造することができる。

〔生物学的例〕

本発明の化合物に対するオピオイド受容体の結合親和性を以下の手順に従って測定し、そして示された結果を得た。

例 1

ラット脳 δ オピオイド受容体結合アッセイ

雄性 Wistar ラット (150 ~ 250 g、VAF、Charles River、
 ニューヨーク州キングストン) を頸部脱臼により殺し、そしてそれらの脳を取り出しかつ
 直ちに氷冷トリス HCl 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) に入れる。前脳を、背側で丘で
 開始しかつ中脳-橋連結を腹側に通過する冠状離断により脳の残部から分離する。切開後
 に前脳をテフロン [Teflon]^(R) - ガラスホモジェナイザー中でトリス緩衝液中
 でホモジェナイズする。ホモジェネートを、80 mL のトリスあたり 1 g の前脳組織の濃
 度に希釈し、そして 39,000 × g で 10 分間遠心分離する。ペレットは、ポリトロン
 (Polytron) ホモジェナイザーからの数回の短いパルスを用いて 5 mM MgCl₂
 を含有する同一容量のトリス緩衝液に再懸濁する。この微粒子調製物を δ オピオイド
 結合アッセイに使用する。1 mL の総容量をもつ 96 ウェルプレート中 25 °C で 2.5 時
 間の δ 選択的ペプチドリガンドすなわち約 4 nM の [³H] DPDPE とのインキュベ
 ション後に、プレートの内容物を、Tomtec 96 ウェルハーベスター上の Wall
 ac フィルターマット B シートを通して濾過する。フィルターを 2 mL の 10 mM HE
 PES (pH 7.4) で 3 回すすぎ、そしてマイクロ波オーブン中 1 : 45 分 2 回乾燥す
 る。各サンプル領域に、2 × 40 μ l の Betaplate Scint シンチレーショ
 ン液 (LKB) を添加し、そして LKB (Wallac) 1205 BetaPlate
 液体シンチレーションカウンターで分析する。

【0313】

該データを使用して、対照結合と比較しての阻害 % (単一濃度の試験化合物のみを評価
 する場合) 若しくは K_i 値 (ある範囲の濃度を試験する場合) いずれかを計算する。阻害
 % は : $\left[\left(\text{総 dpm} - \text{試験化合物 dpm} - \text{dpm} \right) / \left(\text{総 dpm} - \text{非特異的 dpm} \right) \right] \times$

100として計算する。K_dおよびK_i値はGraphPad PRISMデータ解析プログラムを使用して計算した。

例 2

ラット脳μオピオイド受容体結合アッセイ

雄性Wistarラット（150～250g、VAF、Charles River、ニューヨーク州キングストン）を頸部脱臼により殺し、そしてそれらの脳を取り出しかつ直ちに氷冷トリスHCl緩衝液（50mM、pH7.4）に入れる。前脳を、背側で丘で開始しかつ中脳－橋連結を腹側に通過する冠状離断により脳の残部から分離する。切開後に前脳をテフロン〔Teflon〕^(R)－ガラスホモジェナイザー中でトリス緩衝液中でホモジェナイズする。ホモジェネートを、80mLのトリスあたり1gの前脳組織の濃度に希釈し、そして39,000×gで10分間遠心分離する。ペレットは、ポリトロン（Polytron）ホモジェナイザーからの数回の短いパルスを用いて5mM MgCl₂を含有する同一容量のトリス緩衝液に再懸濁する。この微粒子調製物をμオピオイド結合アッセイに使用する。合計1mlをもつ96ウェルプレート中25℃で2.5時間のμ選択的ペプチドリガンドすなわち約0.8nMの〔³H〕DAMGOとのインキュベーション後に、プレートの内容物を、Tomtec 96ウェルハーベスター上のWallacフィルターマットBシートを通して濾過する。フィルターを2mLの10mM HEPES（pH7.4）で3回すすぎ、そしてマイクロ波オーブン中1：45分2回乾燥する。各サンプル領域に、2×40μlのBetaplate Scintシンチレーション液（LKB）を添加し、そしてLKB（Wallac）1205 BetaPlate液体シンチレーションカウンターで分析する。

【0314】

該データを使用して、対照結合と比較しての阻害%（単一濃度の試験化合物のみを評価する場合）若しくはK_i値（ある範囲の濃度を試験する場合）いずれかを計算する。阻害%は：〔（総dpm－試験化合物dpm）／（総dpm－非特異的dpm）〕×100として計算する。K_dおよびK_i値はGraphPad PRISMデータ解析プログラムを使用して計算した。

【0315】

上に概説した手順を使用する単一の組の実験から決定されるところのδ-およびμ-オピオイド受容体結合（K_i）を包含する、本発明の選択された化合物について測定した生物学的活性を下の表1に列挙する。

【0316】

【表20】

表1. フェニル複素環化合物の生物学的活性

化合物	δ-オピオイド 結合 (nM)	μ-オピオイド 結合 (nM)
1	20.9	0.15
2	121	3
3	10000	10000
4	764	135
5	6180	40.8
6	13.9	0.13
7	6070	88.3
8	10000	207

【0317】

【表 2 1】

9	606	26.8
10	932.6	23.6
11	6.7	0.16
12	11.9	0.17
13	656	27.7
14	5135	9.3
15	65.3	2.6
16	5328	115
17	5118	320
18	7524	409
19	46.3	0.14
20	10000	231
21	33.9	0.22
22	433	16
24	5663	9.27
25	107	1.69
26	628	87
27	1000	8.56
28	21.5	0.3
29	0.51	0.09
30	1019	57.2
31	10000	565
32	5899	541
33	273	42.9
34	1.86	0.05
35	476	869
37	5233	13.3
38	1187	734
101	37	169
102	5350	1235
103	578	900
104	174	592
105	0.06	1.44

10

20

30

40

【表 2 2】

106	5203	5776	
109	12.6	167	
110	30.4	413	
111	103	293	
112	43.7	92.3	
113	0.2	0.5	
114	342	356	10
115	1.3	23.2	
116	3.5	9.6	
117	1.61	23.6	
118	0.73	23.1	
120	674	1349	
121	1.32	38	
122	346	2523	
127	0.4	7.1	
128	5.2	213	20
129	50000	25707	
130	466	912	
131	0.09	0.3	
132	0.1	0.17	
133	0.12	0.18	
134	10000	329	
135	185	10000	
136	116	229	
137	3.89	368	30
138	397	10000	
140	1	69	
141	34	207	
142	93	857	
143	687	12769	
144	1130	5264	
145	1.18	59.1	
146	668	817	40

【0 3 1 9】

【表 2 3】

147	43	150
148	6	922
149	0.8	3.0
154	10000	10000
155	0.44	23.2
156	28.0	178.6
157	0.57	30
158	5.43	0.15
160	752	1335
161	133	480
162	1.7	6.5
201	208	11350
202	60.9	5323
304	26961	28277
305	25827	2311
306	27090	50000

10

20

【0320】

前述の明細は具体的説明の目的上提供される実施例を伴い本発明の原理を教示する一方、本発明の実務は、以下の請求の範囲およびそれらの同等物の範囲内にあるところの通常の変動、翻案および／若しくは改変の全部を包含することが理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)		A 6 1 K 31/5355
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ヘ, ウエイ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19403オドゥボン・ケストカルサークル2002

(72)発明者 カバシユ, ロバート・ダブリユー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19038グレンサイド・ノースケスウィクアベニュー148

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 特開平05-339240 (JP, A)
 BALBONI,G. et al, Opioid pseudopeptides containing heteroaromatic or heteroaliphatic nuclei, Peptides, 2000年, Vol.21, No.11, p.1663-1671
 BALBONI,G. et al, Evaluation of the Dmt-Tic Pharmacophore: Conversion of a Potent δ -opioid Receptor Antagonist into a Potent δ Agonist and Ligands with Mixed Properties, Journal of Medicinal Chemistry, 2002年 1月 5日, Vol.45, No.3, p.713-720

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 401/00
 A61K 31/00
 CAPLUS/REGISTRY(STN)