

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年11月13日(2008.11.13)

【公表番号】特表2008-519035(P2008-519035A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-540055(P2007-540055)

【国際特許分類】

C 0 7 D 221/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/4748 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 221/22 C S P

A 6 1 K 31/4748

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/14

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 21/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月26日(2008.9.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

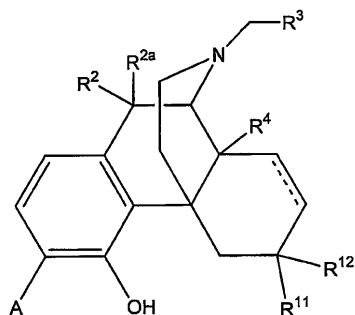
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化 1】



(式中、

A は、 $-C(=O)NH_2$ 及び $-C(=S)NH_2$ から選択され；

R^2 及び R^{2a} は、共に水素原子であるか、又は R^2 及び R^{2a} は一緒に 0 であり；

R^3 は、水素原子、低級アルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基、ベンジル基及びヒドロキシアルキル基から選択され；

R^4 は、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシ基、 $C_1 - C_{20}$ のアルキル基、及びヒドロキシ基又はカルボニル基で置換された $C_1 - C_{20}$ のアルキル基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

R^{12} は、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、及び $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になってカルボニル又はビニル置換基を形成し；

R^{13} 及び R^{14} は、独立して、水素原子及び $C_1 \sim C_7$ 炭化水素から選択され；そして

破線は、任意の二重結合を示している）
で表される化合物。

【請求項 2】

R^2 及び R^{2a} は、水素原子であり；

R^3 は、水素原子、シクロプロピル基、及びシクロブチル基、ビニル基及びテトラヒドロフラニル基から選択され；

R^4 は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

R^{12} は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；又は、

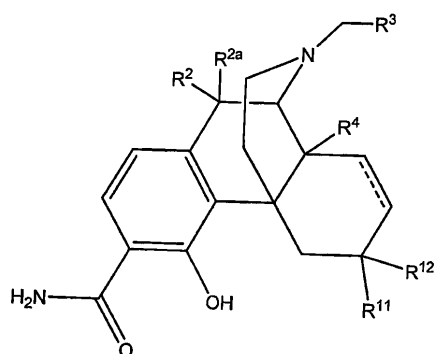
R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって、カルボニル基を形成する

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式：

【化 2】



(式中、

R^2 及び R^{2a} は、共に水素原子であるか、又は、 R^2 及び R^{2a} は一緒に、0 であり；

R^3 は、水素原子、低級アルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基、ベンジル基、及びヒドロキシアルキル基から選択され；

R^4 は、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシ基、 $C_1 - C_{20}$ のアルキル基及びヒドロキシ基又はカルボニル基で置換された $C_1 - C_{20}$ のアルキル基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

R^{12} は、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、及び $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、

又は、 R^{11} 及び R^{12} は一緒になって、カルボニル又はビニル置換基を形成し；

R^{13} 及び R^{14} は、独立して、水素原子及び $C_1 \sim C_7$ 炭化水素から選択され；そして、

破線は、任意の二重結合を示す）

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 及び R^{2a} は、水素原子であり；

R^3 は、水素原子、シクロプロピル基、及びシクロブチル基、ビニル基及びテトラヒドロフラニル基から選択され；

R^4 は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

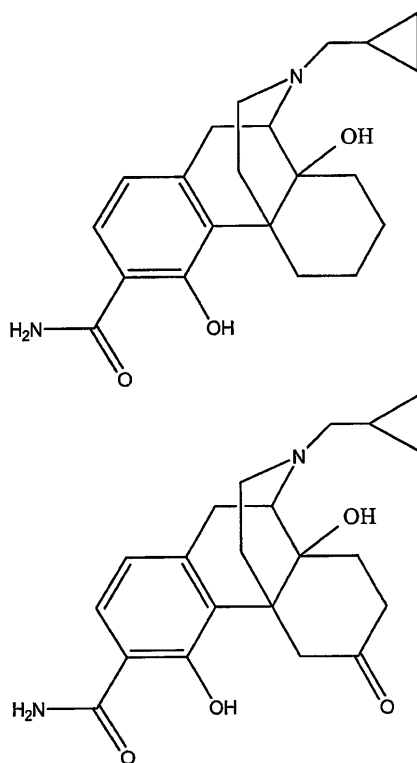
R^{12} は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；又は、

R^{11} 及び R^{12} は一緒になって、カルボニル基を形成する

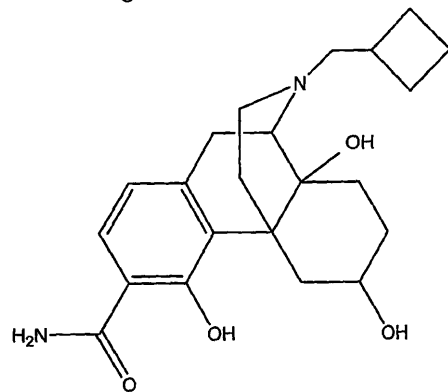
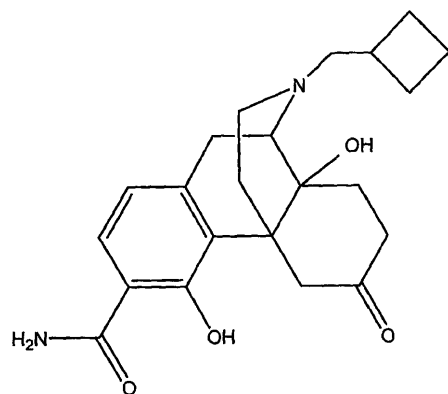
請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

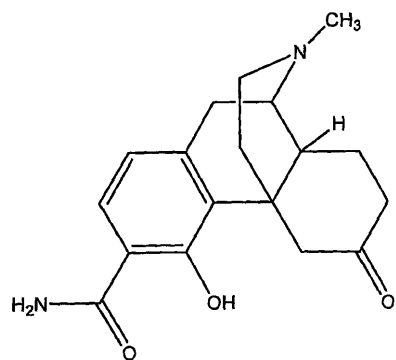
【化 3】



【化 4】



及び

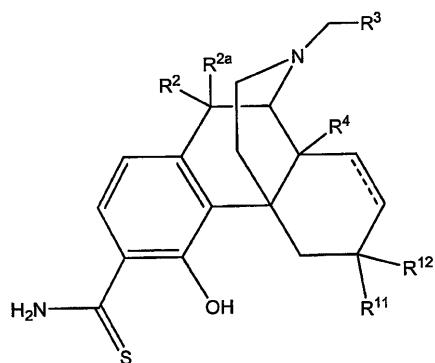


の群から選択される請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式：

【化 5】



(式中、

R^2 及び R^{2a} は、共に水素原子であるか、又は、 R^2 及び R^{2a} は一緒に 0 であり；
 R^3 は、水素原子、低級アルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基、ベンジル基
 及びヒドロキシアルキル基から選択され；
 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシ基、 $C_1 - C_{20}$ のアルキ

ル基及びヒドロキシ基又はカルボニル基で置換された $C_1 - C_{20}$ のアルキル基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

R^{12} は、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、及び $NR^{13}R^{14}$ から選択され；又は、

R^{11} 及び R^{12} 一緒になって、カルボニル又はビニル置換基を形成し；

R^{13} 及び R^{14} は、独立して、水素原子及び $C_1 \sim C_7$ 炭化水素から選択され；そして、

破線は、任意の二重結合を示す）

で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 及び R^{2a} は、水素原子であり；

R^3 は、水素原子、シクロプロピル基、及びシクロブチル基、ビニル基及びテトラヒドロフラニル基から選択され；

R^4 は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；

R^{11} は、水素原子であり；

R^{12} は、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；又は、

R^{11} 及び R^{12} は一緒になって、カルボニル基を形成する

請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含む、医薬。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物をオピオイド受容体に接触させることを特徴とする医薬であって、オピオイド受容体により仲介される反応の変化による疾患又は病態を治療するための、請求項 8 に記載の前記医薬。

【請求項 10】

前記疾患又は病態が、痛み、痒み、下痢、過敏性腸症候群、胃腸の運動障害、肥満、呼吸障害、痙攣、咳、痛覚過敏及び薬物中毒からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

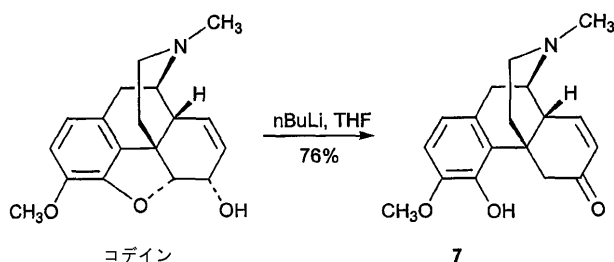
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

《実施例 3：3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - モルヒネ誘導体 7 の合成》

【化 15】



Coopら [(J . Med . Chem . 42 , 1673 - 1679 (1999) 及び Heterocycles 50 , 39 - 42 (1999))] の手段を使用し、*n*-ブチリチウム (ヘキサン中で 1.52 M, 1.6 mL, 2.50 mmol) を、-78 で THF 中のコデインの溶液 (150 mg, 0.501 mmol) に添加した。-78 で

1 時間攪拌後、少し黄色の溶液を室温に温め、その後 20 分間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を 3 回クロロホルムで抽出した。混合された有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び濃縮し、固体残渣を得た。固体残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH}$ 15 : 1 : 0.1) により精製し、白色の泡 (114 mg, 0.381 mmol, 76%) としてデヒドロ化合物 7 を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 6.4 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.00 (bs, 1H), 5.89 (dd, 1H, $J = 10.0, 3.0$ Hz), 4.26 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, $J = 18.5$ Hz), 2.89 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.38, 149.53, 144.91, 144.58, 130.75, 130.18, 122.86, 118.10, 108.71, 55.93, 55.80, 48.88, 47.02, 46.95, 42.52, 40.47, 36.19, 24.32; MS (ESI) m/z 300 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 分析計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C 70.11, H 7.19, N 4.54。実測値: C 69.94, H 6.87, N 4.38

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

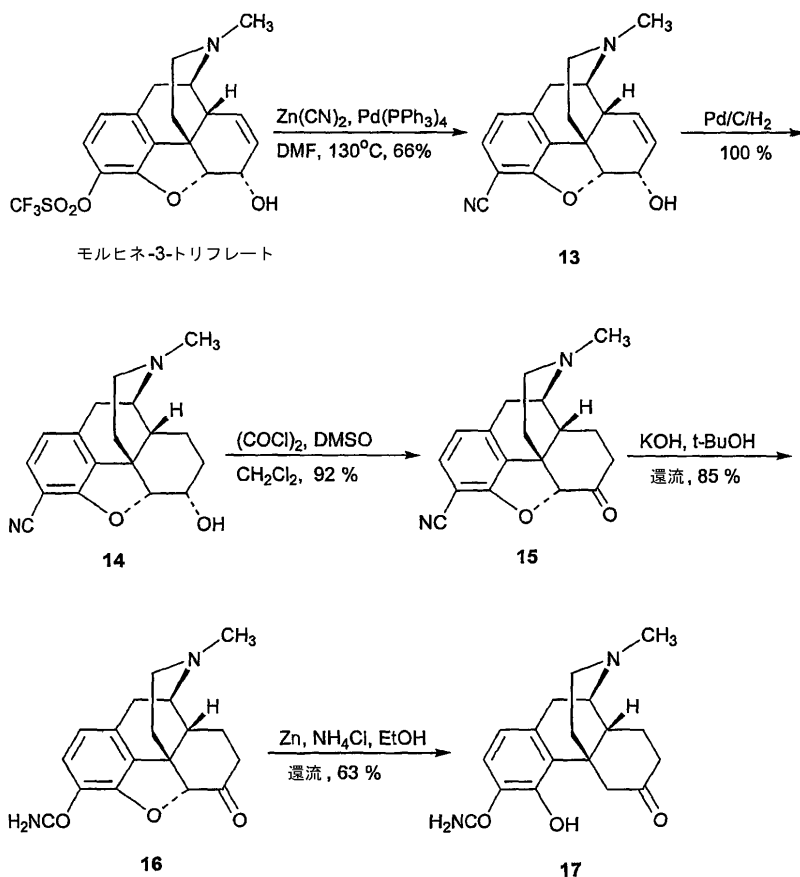
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

《実施例 5: 3 - カルボキサミド - 4 - ヒドロキシ - ヒドロコドン誘導体 17 の合成》

【化 17】



(A) モルヒネ - 3 - カルボニトリル誘導体 13 の合成

モルヒネ - 3 - トリフレートを、Wentlandら [(J . Med . Chem . 3 , 3558 - 3565 (2000))] に記載された手段により調整し、その後、(420 mg , 1.007 mmol) となるように、窒素雰囲気中でシアン化亜鉛 (354 mg , 3.022 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg , 0.101 mmol) とともに乾燥したフラスコに添加した。その後、フラスコをコンデンサーに取り付け、セプタムで密封し、真空にし、アルゴンで真空を元に戻すことを5サイクル行った。乾燥 DMF (2.0 mL) をシリンジにより添加し、得られる混合物を20時間、120 で攪拌した。その後、反応を25 に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和重炭酸塩溶液で1回洗浄し、水で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過及び濃縮し、固体残渣を得た。固体残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH 30 : 1 : 0.1) により精製し、白色固体 (195 mg , 0.663 mmol , 66%) として13を得た。¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) __ 7.20 (d , 1H , J = 8.1 Hz) , 6.68 (d , 1H , J = 8.1 Hz) , 5.71 (m , 1H) , 5.30 (m , 1H) , 5.02 (m , 1H) , 4.24 (bs , 1H) , 3.38 (m , 1H) , 3.12 (d , 1H , J = 19.8 Hz) , 2.68 (m , 3H) , 2.44 (s , 3H) , 2.33 (m , 2H) , 2.10 (m , 1H) , 1.85 (m , 1H) ; MS (ESI) m/z 295 (M + H)⁺ ; 分析計算値 C₁₈H₁₈N₂O₂ · 0.125 H₂O : C 72.89 , H 6.20 , N 9.44。実測値 : C 72.74 , H 6.14 , N 9.28。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

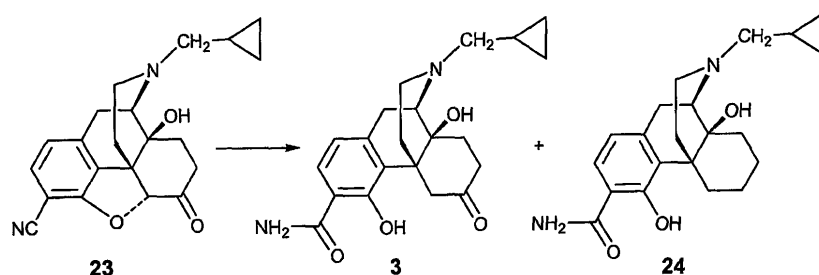
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

《実施例7：3 - カルボキサミド - 4 - ヒドロキシ - ナルトレキソン誘導体 24 の合成》

【化19】



325メッシュ亜鉛粉 (1679 mg , 25.83 mmol) を、ニトリル23 (Tetrahedron Letters 39 (19) , 2907 - 2910 (1998) Kubotaらの方法を使用) (452 mg , 1.29 mmol) を含む50 mLフラスコに添加し、その後に氷酢酸及び12 M塩酸1.29 mLを添加した。コンデンサーを取り付け、その後反応混合物を125 で3時間還流した。亜鉛ボールは、フラスコの底で形成した。反応を0 に冷却し、濃縮NH₄OHを滴下で添加し、pHを約10に調製した。白色スラリーの形成を観察した。混合物を塩化メチレン (100 mL x 3) で抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥及び濃縮し、淡黄色の泡 (484 mg) を得た。その泡状の物質をフラッシュクロマトグラフィー (25 : 1 : 0.1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) の使用により生成し、白色の泡 (264 mg , 0.713 mmol , 55%) として3及び白色の固体 (100 mg , 0.281 mmol , 22%) として24を得た。mp 268 - 270 __ ; ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) __ 12.

9.9 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.60 - 5.40 (bs, 2H), 4.52 (bs, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.10 - 1.70 (m, 4H), 1.60 - 1.35 (m, 5H), 1.18 (m, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 ($M+H$)⁺; 分析計算値 $C_{21}H_{28}N_2O_3$ 0.375 H_2O : C 69.44, H 7.98, N 7.71 実測値: C 69.46, H 8.11, N 7.42. $[\alpha]_D^{25} = -85.0^\circ$ ($c = 0.40$, $CHCl_3$).

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

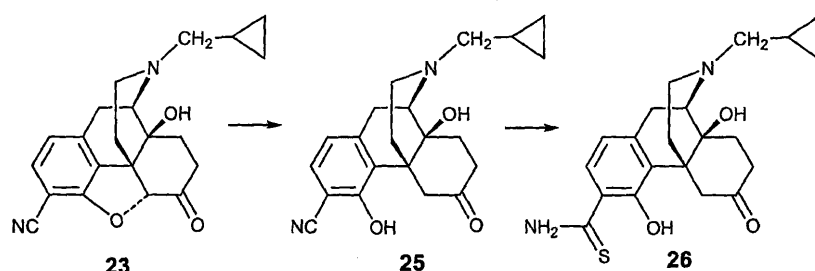
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

《実施例8：3-チオカルボキサミド-4-ヒドロキシ-ナルトレキソン誘導体26の合成》

【化20】



(A) 3-カルボニトリル-4-ヒドロキシ-ナルトレキソン誘導体25の合成

325メッシュ亜鉛粉(126mg, 1.94mmol)及びアンモニア塩酸塩(148mg, 2.77mmol)を、ニトリル23(101mg, 0.28mmol)を含む50mLフラスコに添加し、その後4mLのEtOH:H₂O(20:1)を添加した。コンデンサーを取り付け、その後反応混合物を95℃で3時間還流した。反応を室温に冷却し、セライトケーキを通して濾過した。セライトをMeOHで洗浄した。濾過液を濃縮し、その後CH₂Cl₂(40mL×3)及び40mL水中のNH₄OH(pH8~9)で分配した。有機相を混ぜ合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥及び濃縮し、固体(106mg)を得た。その固体をフラッシュクロマトグラフィー(25:1:0.1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)の使用により精製し、白色の固体(63mg, 0.17mmol, 62%)として25を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 5.12 (bs, 1H), 3.81 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.40 - 2.60 (m, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.30 - 1.75 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 ($M+H$)⁺; $[\alpha]_D^{25} = -64.3^\circ$ ($c = 0.56$, EtOH).

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

(B) 3-チオカルボキサミド-4-ヒドロキシ-ナルトレキソン誘導体26

ニトリル25(49mg, 0.139mmol)と水(2mL)及びエタノール(4mL)

L) 中の O, O - ジエチル - ジチオリン酸 (475 μ L , 2.78 mmol) との混合物を 80 、 22 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) 及び CH₂Cl₂ (20 mL \times 3) で分配した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色の固体 (56 mg) として 26 を得た。その固体を、フラッシュクロマトグラフィー (40 : 1 : 0.1 EtOAc : MeOH : NH₄OH) を使用して精製し、黄色の泡 (36 mg , 0.093 mmol , 67%) を得た。¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) δ 12.24 (s , 1H) , 7.20 - 7.06 (m , 3H) , 6.59 (d , 1H , J = 8.5 Hz) , 4.72 (bs , 1H) , 4.02 (d , 1H , J = 14.0 Hz) , 3.14 (m , 1H) , 2.94 (m , 2H) , 2.94 - 2.70 (m , 2H) , 2.65 (m , 1H) , 2.20 - 1.70 (m , 6H) , 0.87 (m , 1H) , 0.55 (m , 2H) , 0.12 (m , 2H) ; MS (ESI) m/z 300 (M + H)⁺ ; 分析計算値 C₂₁H₂₆N₂O₃S 0.25 H₂O : C 64.51 , H 6.83 , N 7.16 実測値 : C 64.50 , H 6.61 , N 6.94 . [δ]²⁵_D = + 85.0 $^{\circ}$ (c = 0.20 , CHCl₃) 。