

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5981992号  
(P5981992)

(45) 発行日 平成28年8月31日(2016.8.31)

(24) 登録日 平成28年8月5日(2016.8.5)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 401/12	C S P
<b>A61K 31/513</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/513	
<b>A61K 31/506</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/506	
<b>A61K 31/444</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/444	
<b>A61K 31/439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/439	

請求項の数 21 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-519138 (P2014-519138)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月29日 (2012.6.29)  
 (65) 公表番号 特表2014-520810 (P2014-520810A)  
 (43) 公表日 平成26年8月25日 (2014.8.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/044928  
 (87) 國際公開番号 WO2013/003720  
 (87) 國際公開日 平成25年1月3日 (2013.1.3)  
 審査請求日 平成27年6月29日 (2015.6.29)  
 (31) 優先権主張番号 61/502,721  
 (32) 優先日 平成23年6月29日 (2011.6.29)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 506350023  
 アルカーメス、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 O 2 4 5 1 マサチューセツ  
 州ウォルサム、ウインター・ストリート  
 852番  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元  
 (72) 発明者 ブラムバーグ、ローラ、クック  
 アメリカ合衆国、マサチューセツ州 O  
 1773、リンカーン、37 ミル ストリート

最終頁に続く

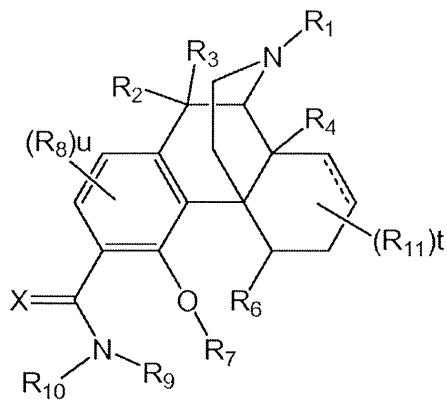
(54) 【発明の名称】末梢作用オピオイド化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、水和物、もしくは多形体：

## 【化 1】



(式中、

## 【化2】

は単結合または二重結合を表し、

uは、0、1または2であり；

tは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

Xは、SまたはOであり；

—R<sub>1</sub>は、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；

各R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、およびR<sub>11</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、-O R<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換アルキルスルホニル、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルから選択されるか、あるいは、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それらが結合している炭素と共にC=X基を形成するか、あるいは、2つのR<sub>11</sub>基は、それらが結合している炭素原子と共にC=X基またはC=C H<sub>2</sub>基を形成し；

ここで、各R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールから選択され；

—R<sub>7</sub>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；

—R<sub>9</sub>は、水素、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；

R<sub>10</sub>は、表A

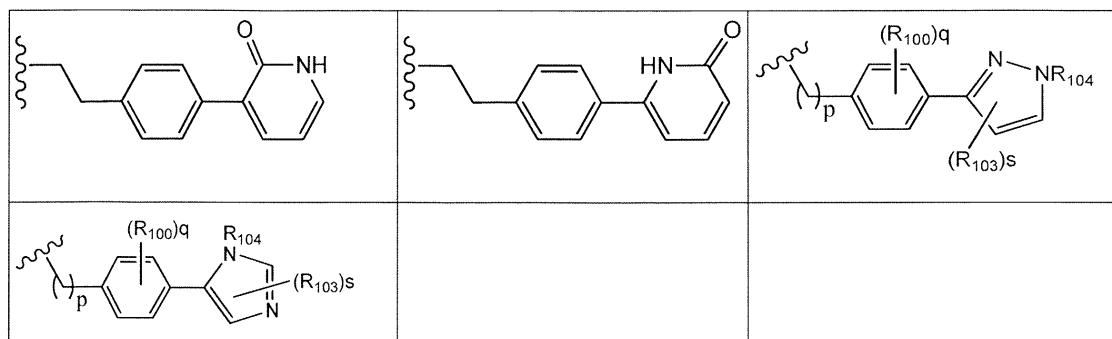
10

20

【表1】

表A

			10
			20
			30
			40



10

から選択され；

ここで、

s は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

q は、0、1、2、3、4、または5であり；

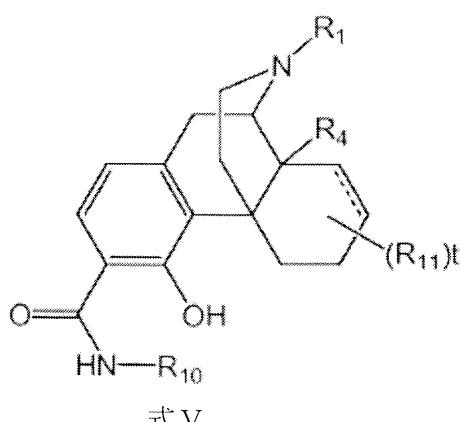
各 R<sub>100</sub>、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、および R<sub>105</sub> は、独立して、水素、ハロゲン、-OR<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、置換アルキルチオまたは非置換アルキルチオ、置換アルキルスルホニルまたは非置換アルキルスルホニル、任意に置換された脂肪族、任意に置換されたアリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択される。)

20

### 【請求項 2】

式Vの化合物である請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、水和物、もしくは多形体：

### 【化3】



30

式V

40

### 【請求項 3】

表Bから選択される請求項1に記載の化合物：

【表2】

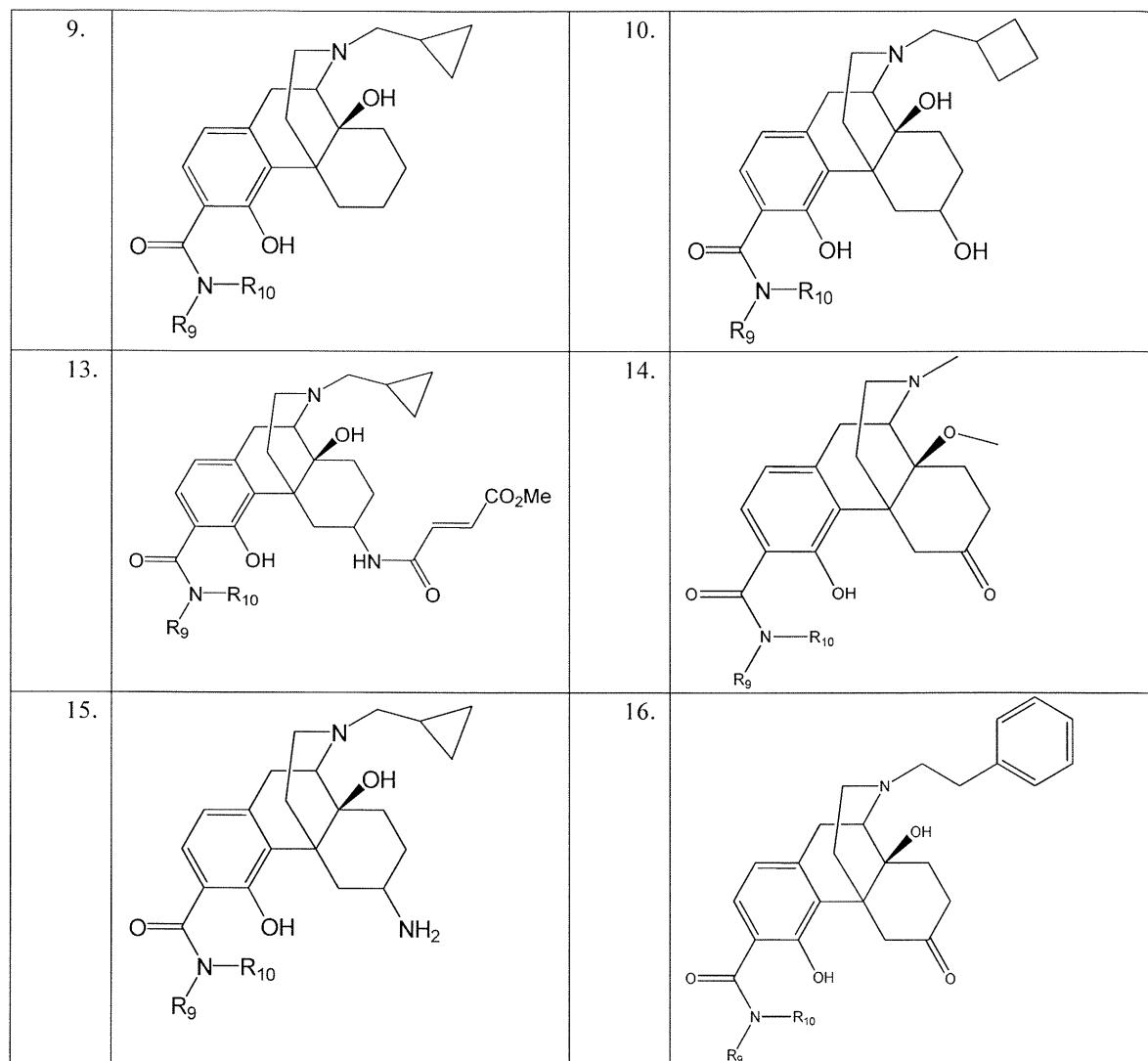
表B

番号	化合物	番号	化合物
1.		2.	
3.		4.	
5.		6.	
7.		8.	

10

20

30

**【請求項 4】**

30

R<sub>9</sub> が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。**【請求項 5】**

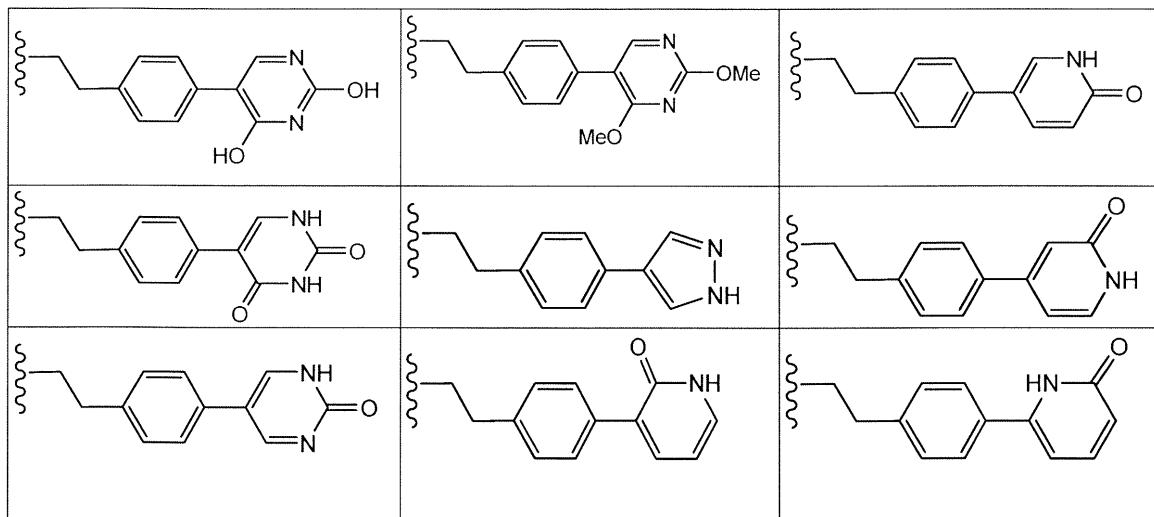
R<sub>1</sub> が、 - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>a</sub> - c - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>、 - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>a</sub> - c - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>、 - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>a</sub> - c - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>、 - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>a</sub> - CH = C<sub>H</sub><sub>2</sub>、 - C<sub>H</sub><sub>3</sub>、 - C<sub>H</sub><sub>2</sub> - C<sub>H</sub><sub>2</sub> - フエニルまたは - (C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>a</sub> - CH = C (C<sub>H</sub><sub>3</sub>)<sub>2</sub> から選択され、 a は、独立して、 0、 1、 2 または 3 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 6】**R<sub>7</sub> が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。**【請求項 7】**u が 1 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

**【請求項 8】**X が酸素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。**【請求項 9】**R<sub>4</sub> が水素またはヒドロキシである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。**【請求項 10】**R<sub>10</sub> が、

【表 3】



10

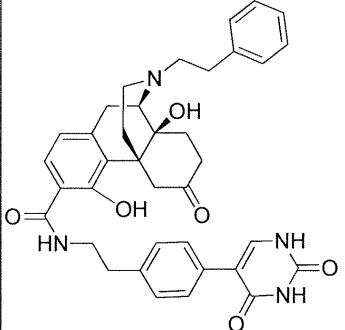
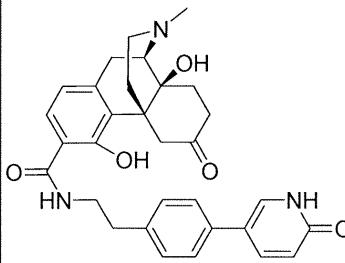
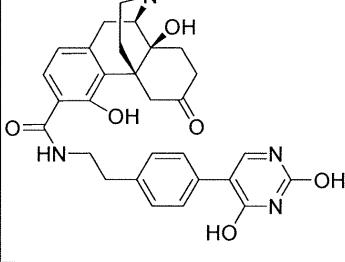
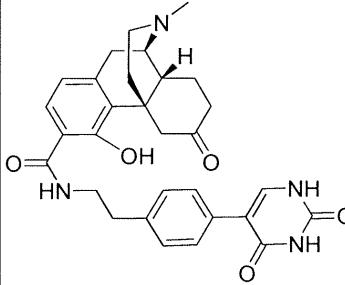
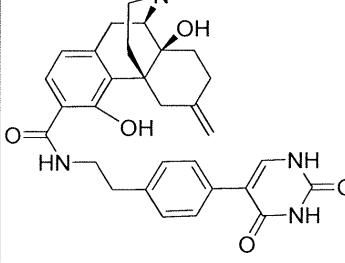
から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

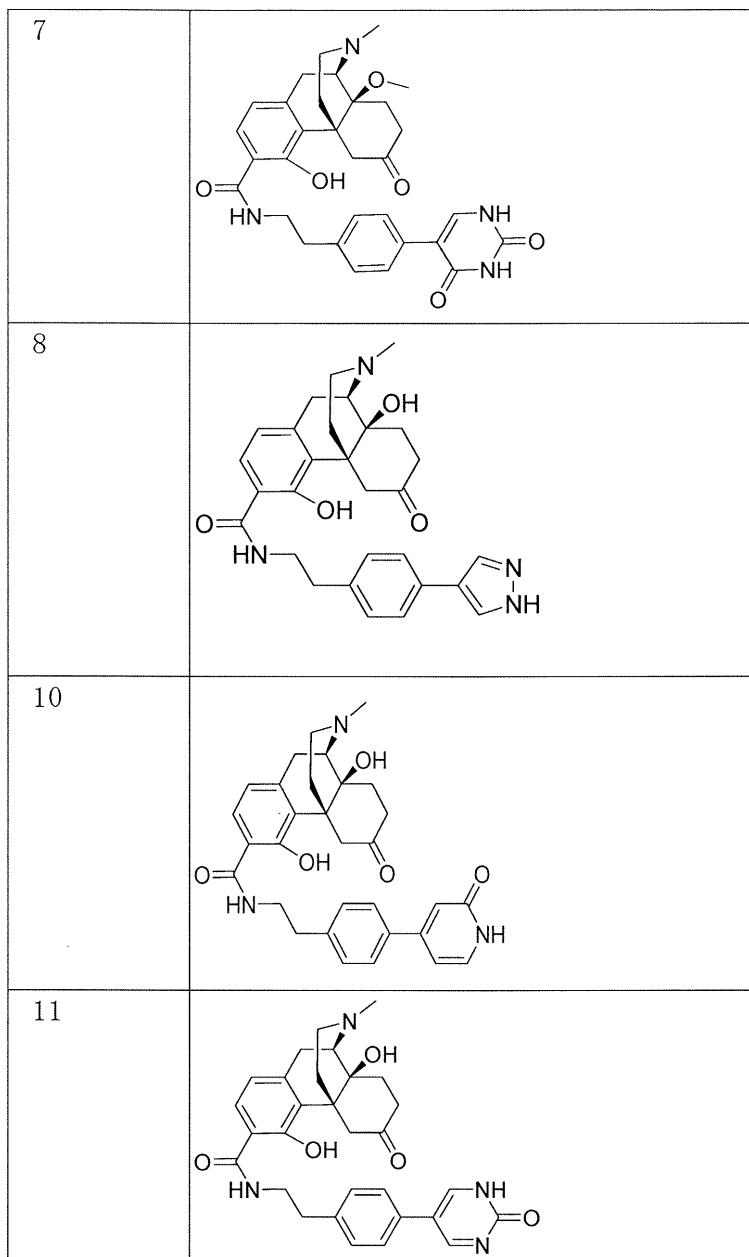
【請求項 11】

表 C から選択される化合物：

【表4】

表C

番号	化合物
2	 <p style="text-align: right;">10</p>
3	 <p style="text-align: right;">20</p>
4	 <p style="text-align: right;">30</p>
5	 <p style="text-align: right;">40</p>
6	



## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、オピオイド受容体（複数可）の活性を調節することによって疾患または障害を治療する方法において使用するための医薬組成物であって、

前記方法は、それを必要としている被験体に前記組成物を投与するステップを含む、  
医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

前記疾患または障害が疼痛である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記疼痛が、炎症性疼痛、中枢を介する疼痛、末梢を介する疼痛、内臓痛、器質性疼痛、癌性疼痛、軟組織損傷関連疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛および急性損傷に起因する急性疼痛、外傷に起因する急性疼痛、手術に起因する急性疼痛、頭痛に起因する慢性疼痛、神経学的症状に起因する慢性疼痛、脳卒中後の症状に起因する慢性疼痛および片頭痛に起因する慢性疼痛から選択される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記疼痛が、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、片頭痛、頭痛、歯痛、火傷、

日焼け、ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、神経因性膀胱、良性前立腺肥大、間質性膀胱炎、鼻炎、接触性皮膚炎／過敏症、痒み、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、蜂巣炎、灼熱痛、坐骨神経炎、頸関節神経痛、末梢神経炎、多発性神経炎、断端痛、幻肢痛、術後イレウス、胆嚢炎、乳房切除後の疼痛症候群、口腔神経障害性疼痛、シャルコー痛、反射性交感神経性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、群発性頭痛、片頭痛、末梢神経障害、両側性末梢神経障害、糖尿病性神経障害、視神経炎、発熱後の神経炎、遊走性神経炎、分節性神経炎、ゴンボー神経炎 (Gombault's neuritis)、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅痛症、スルーダー神経痛、翼口蓋 (sphenopalatine) 神経痛、眼窩上神経痛、ビディアン神経痛、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、洞頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、生理痛、および癌と関連する、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

前記疼痛が関節炎と関連する、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記関節炎が、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎、若年性関節炎、肩関節周囲炎から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記疾患または障害が、薬物依存症、アヘン依存症、アルコール依存症、ニコチン依存症、コカイン依存症、術後イレウス、搔痒症、下痢、過敏性腸症候群、胃腸障害、肥満、呼吸抑制、痙攣、咳、痛覚過敏から選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

前記疾患または障害が胃腸障害またはイレウスである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

オピオイドと関連する副作用を治療または防止する方法において使用するための医薬組成物であって、

前記方法は、前記組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含み、

前記組成物は、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物を含む、  
医薬組成物。

## 【請求項 21】

前記副作用が、便秘、オピオイド誘発性大腸機能障害、吐気、嘔吐、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、2011年6月29日に出願された米国仮出願第 61/502,721 号の利益を主張する。上記出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本発明は、オピオイド受容体モジュレーターとして有用な末梢作用オピオイド化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

アヘンは、1805年のモルヒネの分離以来、精力的な研究の対象とされ、アヘンまたはアヘンに似た活性を有する何千もの化合物が同定されてきた。鎮痛剤を製造するために使用されるもの（例えば、モルヒネ）および薬物依存症を治療するために使用されるもの（例えば、ナルトレキソン）を含む多くのオピオイド受容体と相互作用する化合物は、ヒトの治療に用いられている。ベンゾモルファンおよびモルフィナンのクラスのほとんど全

10

20

30

40

50

ての治療上有用なオピオイドは、2,6-メタノ-3-ベンズアゾシン[例えば、シクラゾシンおよびEKC(エチルケトシクラゾシン)]に使用される付番方式で「8」の番号が付けられ、モルフィナン(例えば、モルヒネ)に使用される付番方式で「3」の番号が付けた位置にフェノール性ヒドロキシリ基(OH)を有する。3-ヒドロキシリ基が、カルボキサミド基およびチオカルボキサミド基などの多くの小さな極性のある中性残基で置き換えた場合、隣接する4位は、オピオイド受容体に対して高い親和性を有する化合物を生成するためにヒドロキシリで置換されてもよい(Wentland M: WO 2009023567; WO 2010011619、米国特許第6784187号、同第6887998号、同第7262298号、同第7557119号)。このような受容体に結合する化合物は、オピエート受容体により調節される疾患、例えば、鎮痛を媒介すること、薬物およびオピオイド依存症との闘い、アルコール依存症、薬物過剰摂取、精神障害、強迫行動、膀胱機能障害、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿失禁、早漏、炎症性疼痛、末梢を介する疼痛および神経障害性疼痛、咳、痙攣、肺水腫、下痢、便秘、搔痒、心疾患、心臓保護、および認知、呼吸抑制、過敏性腸症候群および胃腸障害、免疫調節、過食、拒食症、痛覚過敏、運動障害、抗精神病薬に誘発される体重増加の治療、ならびに抗腫瘍薬として有用である可能性がある。  
10

#### 【0004】

モルヒネなどの古典的なオピオイドの強力な抗侵害受容作用は、主に脊柱上または脊髄レベルでの中枢を介する作用であると伝統的に考えられている。抗侵害受容効果は、例えば、炎症または神経障害性疼痛のマウスのライジング(writting)モデル、およびラットモデルの末梢におけるオピオイドの局所適用後に生じることも実証されている。これらの効果は、末梢オピオイド受容体媒介性のオピオイド誘発作用に起因している。神経解剖学的、分子的および電気生理学的研究により、このような受容体は、感覚ニューロンの末梢端上で発現し、そこで求心性および遠心性の神経機能の両方を調節して、抗侵害受容作用をもたらすことができる事が示された(Furst et al. J. Pharmacol Exp Ther. 2005 312(2), 609-18)。さらに、オピオイド受容体は、腸組織および胃腸管を裏打ちする上皮細胞中に移行することが知られている免疫細胞上で見出されている。このように、血液脳関門を通過することなく、末梢オピオイド受容体と相互作用するオピオイドは、強力な鎮痛剤として使用される可能性があり、中枢を介する副作用を欠き、オピオイド媒介性疾患を治療する上で関心がもたれている。  
20  
30

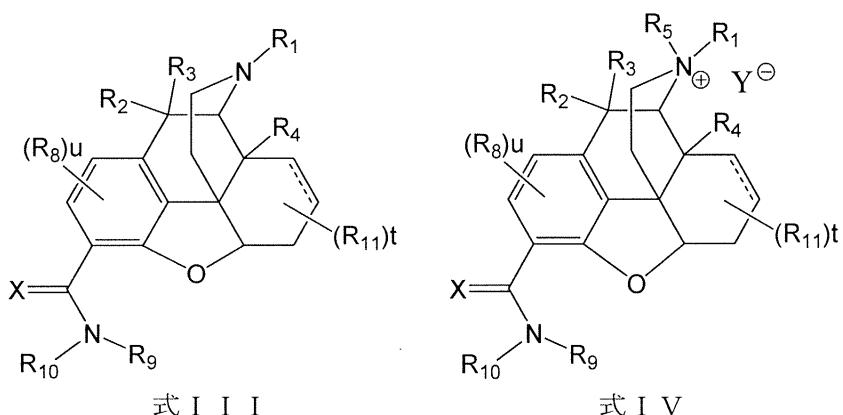
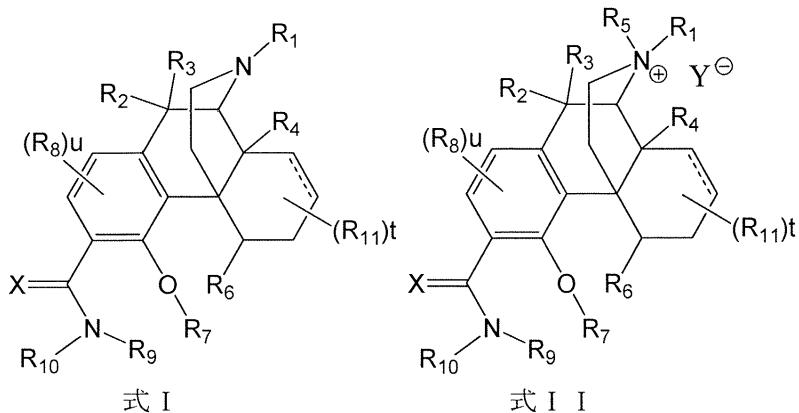
#### 【発明の概要】

#### 【0005】

本発明は、式I、II、III、IVの化合物またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグに関する：

#### 【0006】

【化 1】



(式中、

$u$  は、0、1 または 2 であり；

$t$  は、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

Xは、SまたはOであり；

$\text{Y}^-$ 、薬学的に許容される対イオンであり；

$R_1$  は、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；

各  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$  および  $R_{11}$  は、独立して、不在、水素、ハロゲン、-OR<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換アルキルスルホニル、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルから選択されるか、または、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_8$  および  $R_{11}$  のうちの 2 つは、それらが結合している原子と共に 1 つもしくは 2 つの任意に置換された環を形成するか、あるいは、 $R_2$  および  $R_3$  は、それらが結合している炭素と共に C = X 基またはビニル基を形成するか、あるいは、2 つの  $R_{11}$  基は、それらが結合している炭素原子と共に C = X 基またはビニル基を形成し、

ここで、各  $R_{2,0}$  および  $R_{2,1}$  は、独立して、不在、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールから選択され：

$R_5$  は、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり：

R<sub>7</sub> は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；

R<sub>9</sub>は、水素、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；

$R_{1,0}$  は、 $-[C(R_{2,3})(R_{2,4})]_m - R_{2,5}$  から選択され；

ここで、 $m$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

各  $R_{2-3}$  および  $R_{2-4}$  は、独立して、水素、ハロゲン、-OR<sub>2-0</sub>、-SR<sub>2-0</sub>、-NR

$R_{20}R_{21}$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ 、 $-C(O)NR_{20}R_{21}$ 、 $-N(R_{20})C(O)R_{21}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、アシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換アルキルスルホニル、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルから選択され；

$R_{25}$ は、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールで置換されたアリールまたはヘテロシクリルで置換されたアリールである)。

#### 【0007】

本発明は、さらに、オピオイド受容体の活性を調節することによって疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に式Iの化合物を投与するステップを含む方法に関する。 10

#### 【0008】

本発明の前述のおよび他の目的、特徴ならびに利点は、添付の図面（参照文字は、異なる図の中で同じ部分を表す）に示されるように、本発明の好ましい実施形態の以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。図面は必ずしも縮尺通りではなく、むしろ本発明の原理を示すことに重点が置かれている。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】化合物4の投与（足底内）が、3、10および $30\mu g$ /足で、CFA誘発性体重負荷欠陥の用量依存的な反転をもたらしたことを示すグラフである。 20

【図2】モルヒネの投与（足底内）が、3、10および $30\mu g$ /足で、CFA誘発性体重負荷欠陥の用量依存的な反転をもたらしたことを示すグラフである。

【図3】化合物4の皮下(SC)投与の抗侵害受容特性を、抗侵害受容作用のラットホットプレート試験において、10、30および $100mg/kg$ の用量で評価したグラフである。

【図4】化合物4の皮下投与が、疼痛のホルマリンモデルにおけるホルマリン誘発事象の用量依存的な反転をもたらしたことを示すグラフである。

【図5】化合物4の投与（腹腔内）が、炎症性疼痛の酢酸誘発性ライジングモデルにおいて、用量依存的に酢酸誘発性ライジングを阻止したことを示すグラフである。 30

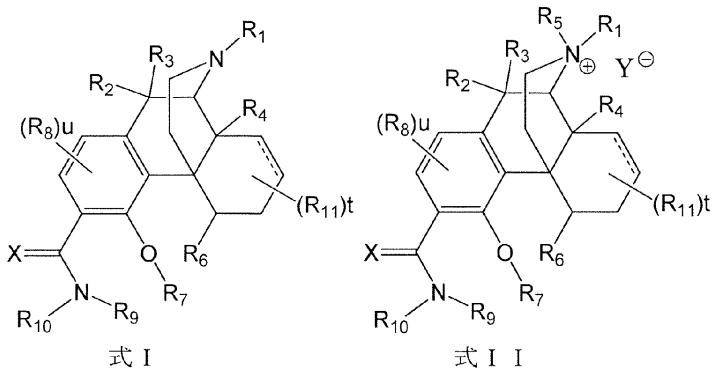
#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

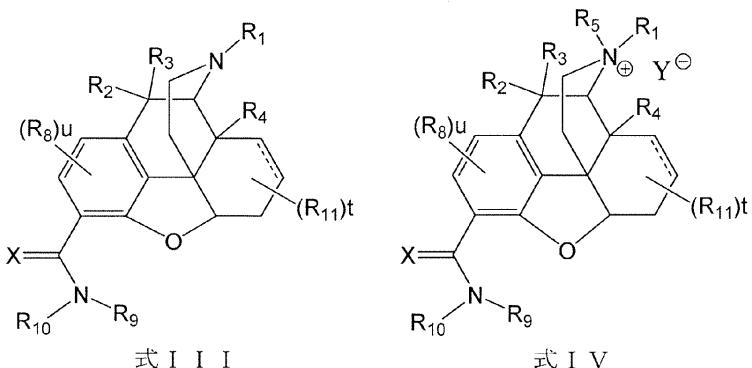
一実施形態において、本発明は、式I、II、III、IVの化合物またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグに関する：

#### 【0011】

## 【化2】



10



20

(式中、

uは、0、1または2であり；

tは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

Xは、SまたはOであり；

Y<sup>-</sup>、薬学的に許容される対イオンであり；R<sub>1</sub>は、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；

各R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>11</sub>は、独立して、不在、水素、ハロゲン、-OR<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換アルキルスルホニル、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルから選択されるか、または、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>11</sub>のうちの2つは、それらが結合している原子と共に1つもしくは2つの任意に置換された環を形成するか、あるいは、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それらが結合している炭素と共にC=X基またはビニル基を形成するか、あるいは、2つのR<sub>11</sub>基は、それらが結合している炭素原子と共にC=X基またはビニル基を形成し；

ここで、各R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>は、独立して、不在、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールから選択され；

R<sub>5</sub>は、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；R<sub>7</sub>は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；R<sub>9</sub>は、水素、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから選択され；R<sub>10</sub>は、-[C(R<sub>23</sub>)(R<sub>24</sub>)]<sub>m</sub>-R<sub>25</sub>から選択され；

ここで、mは、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

各R<sub>23</sub>およびR<sub>24</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、-OR<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシル、アルコキシ

30

40

50

、置換アルコキシ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換アルキルスルホニル、脂肪族、置換脂肪族、アリール、置換アリール、ヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリルから選択され；

R<sub>25</sub> は、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールで置換されたアリールまたはヘテロシクリルで置換されたアリールである)。

#### 【0012】

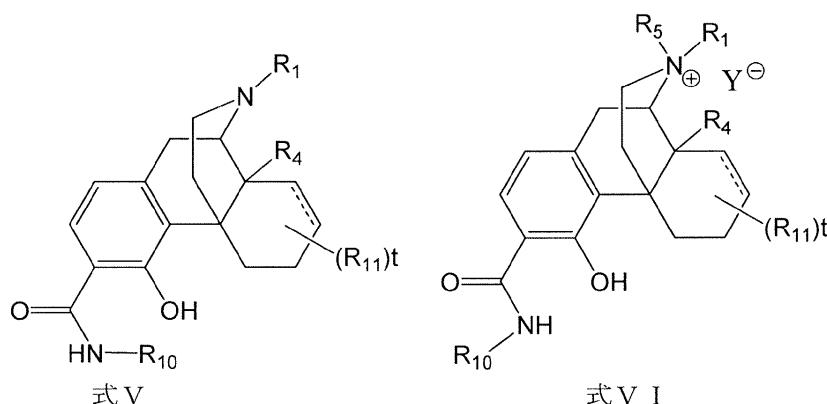
本発明は、さらに、オピオイド受容体（複数可）の活性を調節することによって疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に式Ⅰまたは式Ⅱの化合物を投与するステップを含む方法に関する。 10

#### 【0013】

好ましい実施形態において、本発明は、式Ⅴの化合物、式ⅤⅠの化合物、またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグに関する： 20

#### 【0014】

#### 【化3】



#### 【0015】

本発明は、さらに、オピオイド受容体媒介性の疾患または障害を治療する方法であって、式ⅠⅡの化合物またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法に関する。 30

#### 【0016】

より好ましい実施形態において、本発明は、式Ⅰもしくは式ⅠⅡの化合物またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグに関し、式中、R<sub>10</sub> は、表Aから選択される：

#### 【0017】

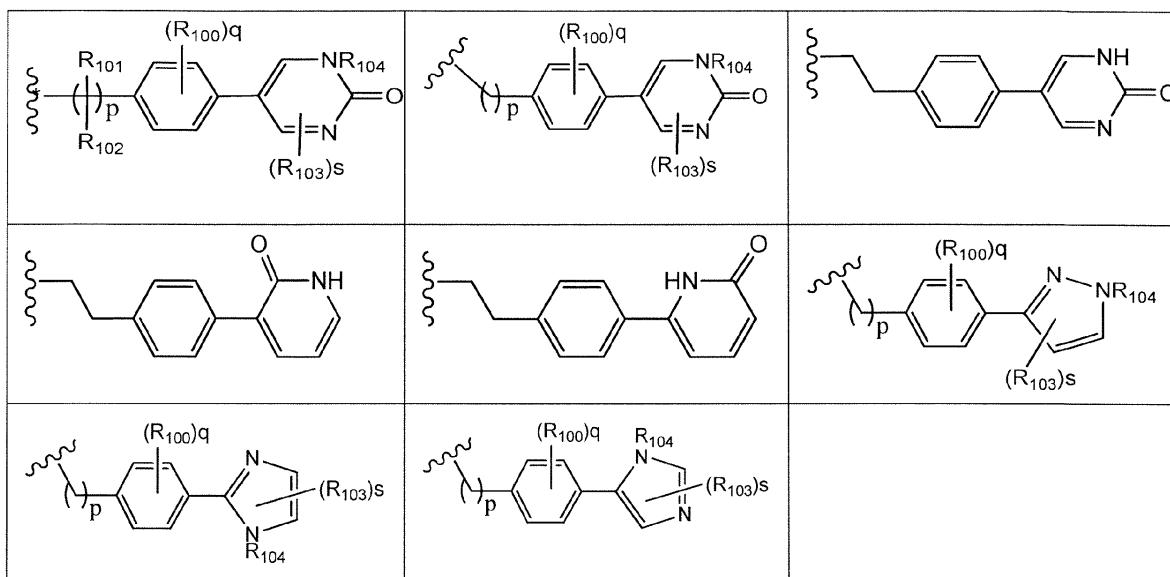
【表1】

表A


10

20

40



(式中、

s は、0、1、2、または3 であり；

p は、0、1、2、3、4、5、6、または7 であり；

q は、0、1、2、3、4、または5 であり；

各 R<sub>100</sub>、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、および R<sub>105</sub> は、独立して、  
水素、ハロゲン、-OR<sub>20</sub>、-SR<sub>20</sub>、-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-C(O)R<sub>20</sub>、-C  
(O)OR<sub>20</sub>、-C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、-N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>、-CF<sub>3</sub>  
、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、アシリル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルアミノ、  
置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、置換アルキルチオ、非  
置換アルキルチオ、置換アルキルスルホニル、非置換アルキルスルホニル、任意に置換さ  
れた脂肪族、任意に置換されたアリール、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルから  
選択される。)

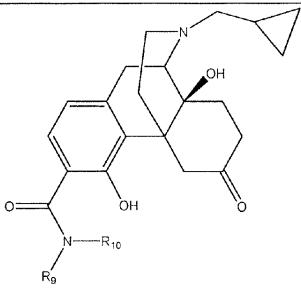
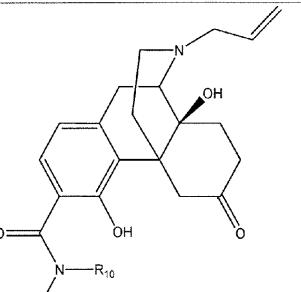
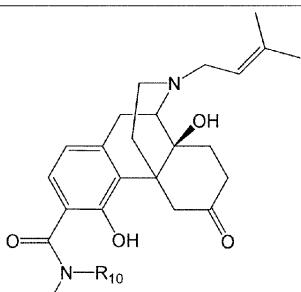
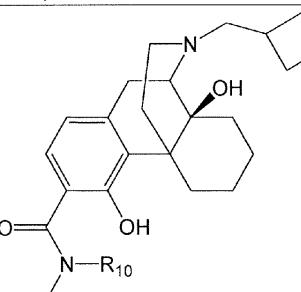
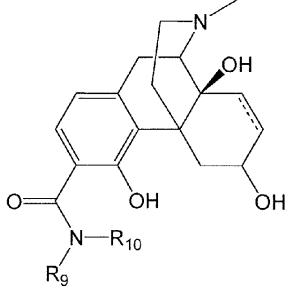
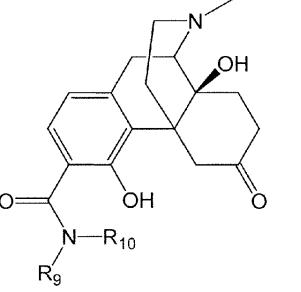
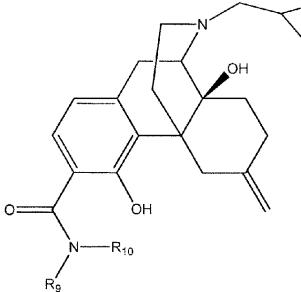
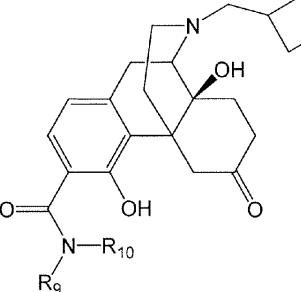
#### 【0018】

好ましい実施形態において、本発明は、表B から選択される化合物またはその薬学的に  
許容されるエステルもしくはプロドラッグに関する：

#### 【0019】

【表2】

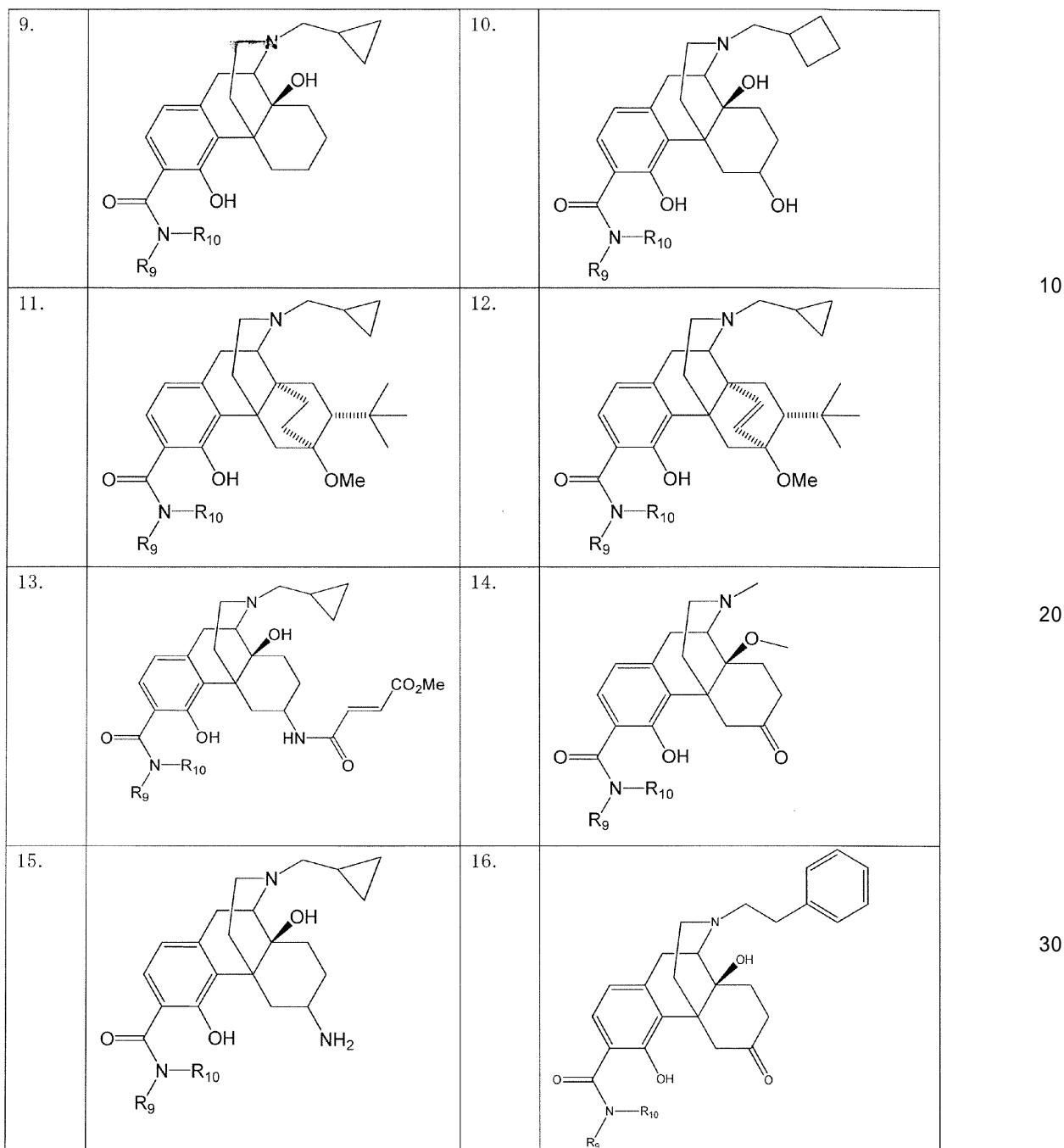
表B

番号	化合物	番号	化合物
1.		2.	
3.		4.	
5.		6.	
7.		8.	

10

20

30



## 【0020】

好ましい実施形態において、本発明は、表Bから選択される化合物に関し、式中、R<sub>10</sub>は、表Aから選択される。より好ましい実施形態において、本発明は、表Bから選択される化合物に関し、式中、R<sub>10</sub>は表Aから選択され、R<sub>9</sub>は水素である。

40

## 【0021】

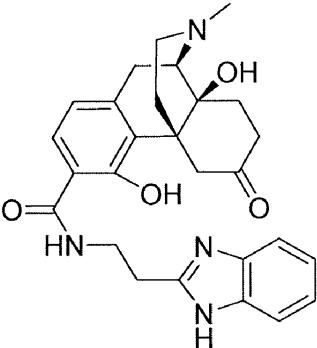
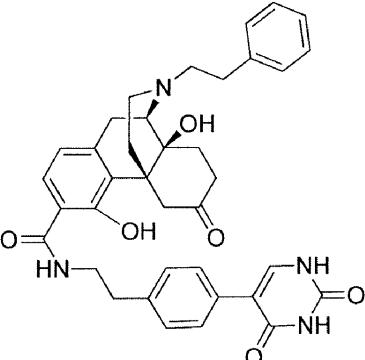
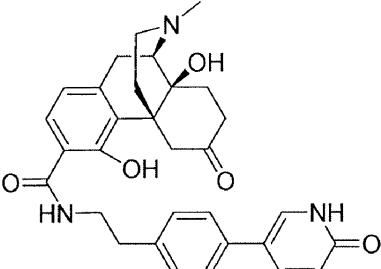
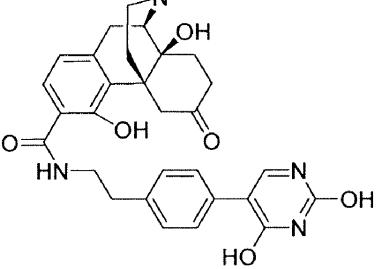
好ましい実施形態において、R<sub>1</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-フェニルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH=CH(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>から選択され、aは、独立して、0、1、2または3である。

## 【0022】

好ましい実施形態において、本発明は、表Cから選択される化合物またはその薬学的に許容されるエステルもしくはプロドラッグに関する：

## 【0023】

【表3】  
表C

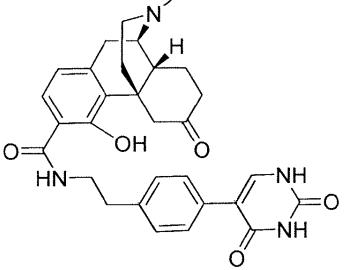
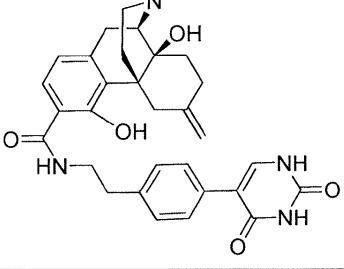
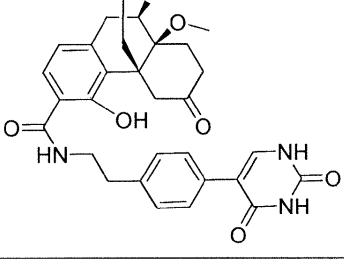
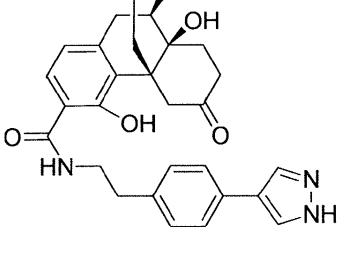
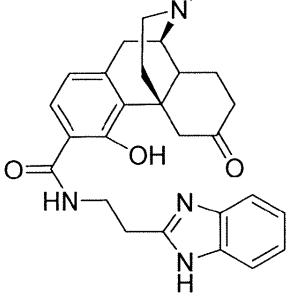
番号	化合物
1	
2	
3	
4	
5	

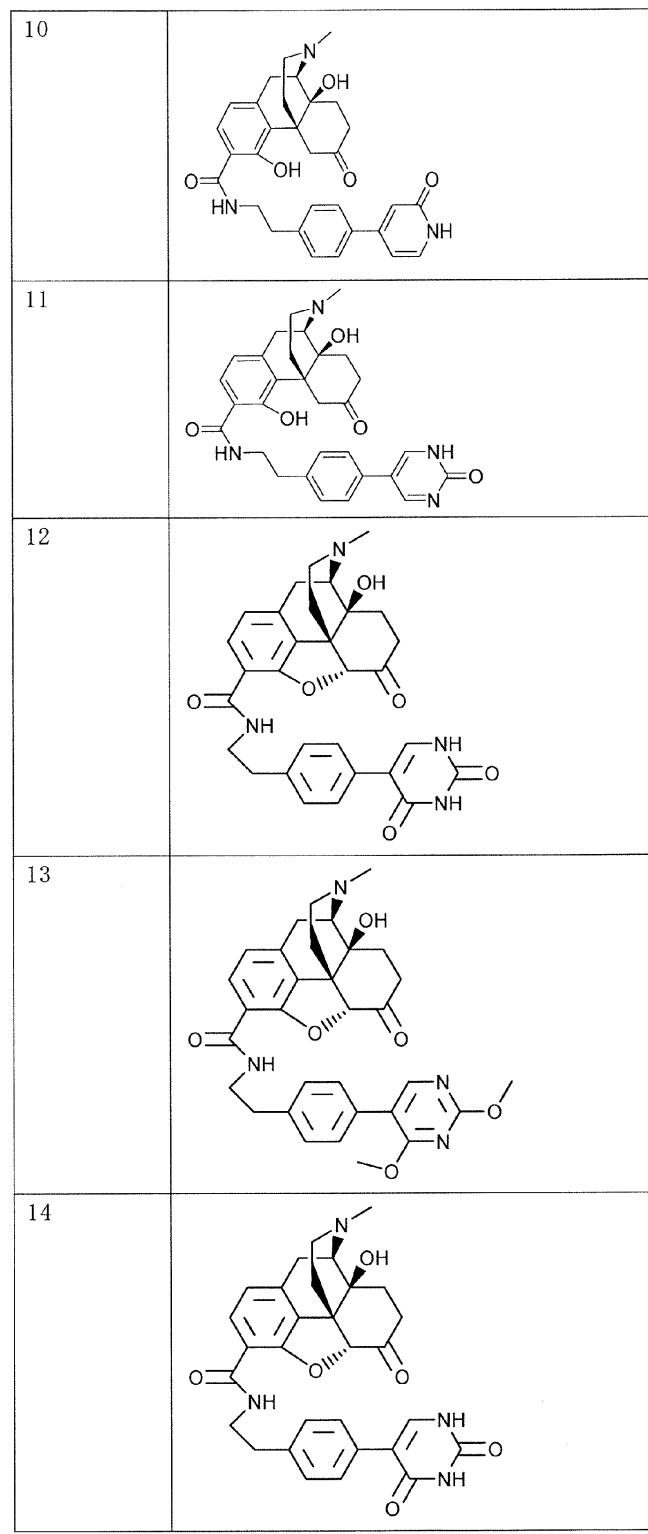
10

20

30

40

		
6		10
7		20
8		30
9		40

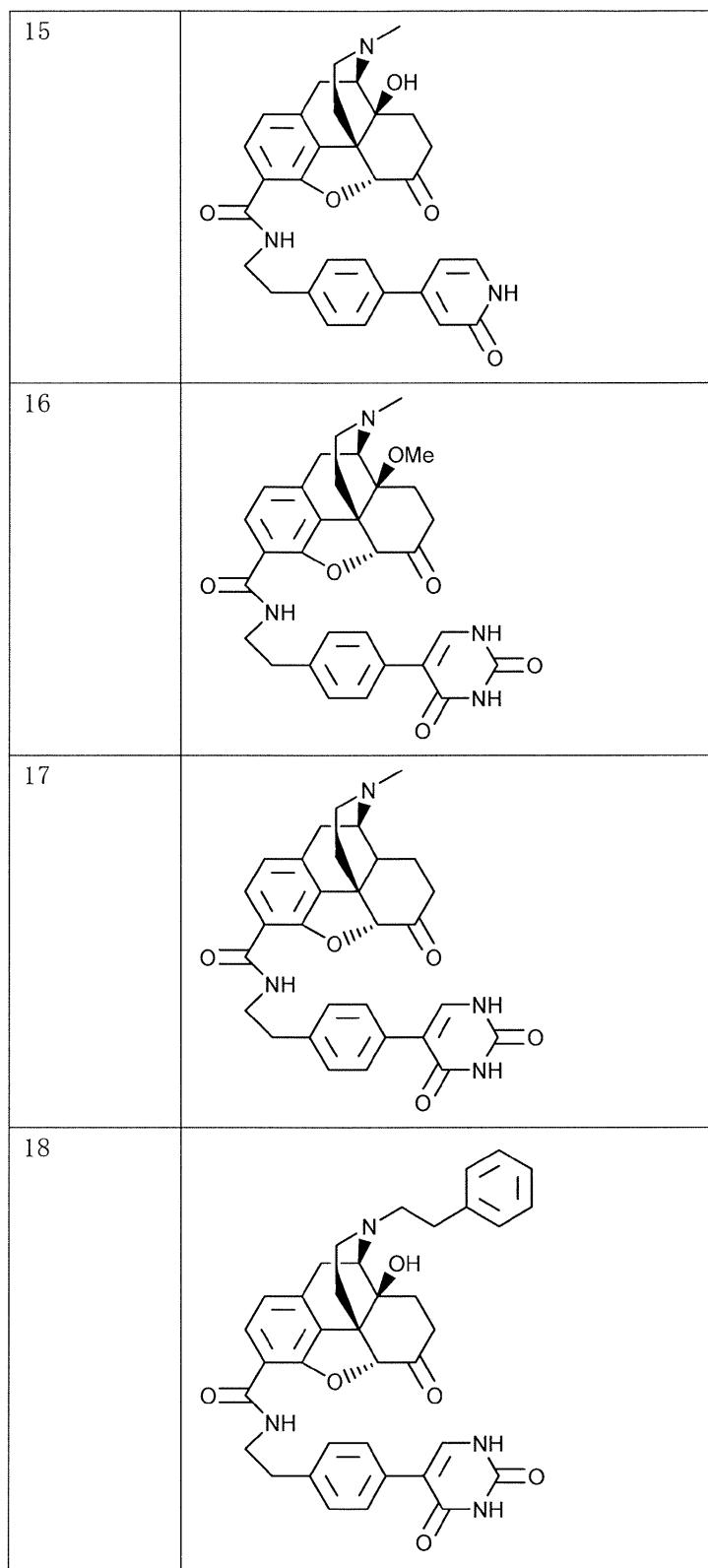


10

20

30

40



## 【0024】

より好ましい実施形態において、本発明は、オピオイド受容体媒介性の疾患または障害を治療する方法であって、表Cの化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法に関する。一実施形態において、本発明は、疼痛の治療であって、式IまたはIIの化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む治療に関する。一実施形態において、疼痛は、炎症性疼痛、中枢を介する疼痛、末梢を介する疼痛、内臓痛、構造的に関連する疼痛、癌性疼痛、軟組織損傷関連疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛および急性損傷に起因する急性疼痛、外傷に起因する急性疼痛、手術に起因する急性

疼痛、頭痛に起因する慢性疼痛、神経学的症状に起因する慢性疼痛、脳卒中後の症状に起因する慢性疼痛および片頭痛に起因する慢性疼痛から選択される。一実施形態において、疼痛は、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、片頭痛、頭痛、歯痛、火傷、日焼け、ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、神経因性膀胱、良性前立腺肥大、間質性膀胱炎、鼻炎、接触性皮膚炎／過敏症、痒み、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、蜂巣炎、灼熱痛、坐骨神経炎、顎関節神経痛、末梢神経炎、多発性神経炎、断端痛、幻肢痛、術後イレウス、胆嚢炎、乳房切除後の疼痛症候群、口腔神経障害性疼痛、シャルコー痛、反射性交感神経性ジストロフィー、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、群発性頭痛、片頭痛、末梢神経障害、両側性末梢神経障害、糖尿病性神経障害、視神経炎、発熱後の神経炎、遊走性神経炎、分節性神経炎、ゴンボーグ神経炎 (Gombault)、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅痛症、スルーダー神経痛、スプレノパラチン (splenopatiae) 神経痛、眼窩上神経痛、ビディアン神経痛、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、洞頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、生理痛、および癌と関連する。

## 【0025】

一実施形態において、本発明は、関節炎に関連する疼痛の治療に関する。一実施形態において、関節炎は、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎、若年性関節炎、肩関節周囲炎から選択される。

## 【0026】

本出願の化合物は、オピエート受容体に対して良好な結合親和性を示す。本発明の化合物の一部は、オピエート受容体 (MOR、DOR、KOR または NOP) のうちの 1つまたは複数におけるそれらの誘発される GTP-S 結合能に基づきアゴニスト活性を示す。このように、本出願の化合物は、オピオイド受容体の活性化によって調節される疾患、例えば、鎮痛を媒介すること、薬物およびオピオイド依存症との闘い、アルコール依存症、薬物過剰摂取、精神障害、膀胱機能障害、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿失禁、早漏、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、咳、肺水腫、下痢、搔痒、心疾患、心臓保護、および認知、呼吸抑制、過敏性腸症候群および胃腸障害、免疫調節の治療ならびに抗腫瘍薬として有用である。

## 【0027】

本発明の化合物は、主に  $\mu$  オピオイド受容体に結合するリガンドが望まれる疾患を治療するための方法で使用されてもよい。対象の化合物は、 $\alpha$  受容体および  $\beta$  受容体にも結合することができる。オピオイド受容体は、末梢における中枢神経系の外側に位置し、神経細胞、免疫細胞、グリア細胞、または上皮細胞上に位置し得る。化合物が、中枢神経系 (CNS) に直接注入される場合、それらの化合物は、そこでオピオイド受容体に結合する。

## 【0028】

一実施形態において、該化合物は、オピオイド受容体アゴニストである。別の実施形態において、該化合物は、(内因性または外因性のいずれかの) オピオイドによって引き起こされる病状または疾患を予防または治療するためのオピオイドアンタゴニストである。別の実施形態において、該化合物は、 $\mu$ 、 $\alpha$  および  $\beta$  受容体におけるアゴニスト特性およびアンタゴニスト特性の組み合わせを有するオピオイド受容体活性の調節に広く機能することができる。さらに別の実施形態において、好ましくは、本発明の化合物は、実質的に血液脳関門を通過しない。

## 【0029】

本発明の化合物は、特に、望ましくない症状または病状が、外因性オピオイドの投与の副作用である場合に、オピオイド受容体を拮抗するための方法で使用されてもよい。さらに、本発明の化合物は、オピオイド受容体に結合することによって改善される疾患状態を有する患者を治療するため、または  $\mu$  オピオイド受容体シグナル伝達の一時的な抑制もしくは調節が望まれる任意の治療に使用されてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0030】

このような症状、病状または疾患には、オピオイド誘発性の鎮静、錯乱、呼吸抑制、陶酔感、不快、幻覚、搔痒（かゆみ）、胆石の増加、胆石疝痛の増加、および尿閉、イレウス、嘔吐、ならびに依存症傾向の完全または部分的な拮抗作用；オピオイドおよびコカイン依存症の予防または治療；急速なオピオイド解毒；アルコール依存症の治療；アルコール昏睡の治療；オピオイド使用または乱用の検出（瞳孔テスト）；摂食障害の治療；肥満症の治療；脳振盪後症候群の治療；敗血症、血液量減少またはエンドトキシン誘発性ショックにおける補助療法；オピオイド鎮痛の増強（特に、超低用量）；オピオイド耐性および身体的依存症の回復または予防（特に、超低用量）；乳幼児突然死症候群の予防；ジスキネジアの治療；1型および2型糖尿病を含む代謝疾患の治療；（黄体形成ホルモン放出の増加、不妊症の治療、蓄産における多子出産の数の増加、ならびに雄および雌の性行動を含む）内分泌系の治療；オピオイド受容体の結合に関連する免疫系および癌の治療；不安緩解の治療；利尿の治療；血圧の治療および調節；耳鳴または聴覚障害の治療；てんかんの治療；悪液質の治療；一般的な認知機能障害の治療；ならびに窃盗癖の治療が含まれる。10

## 【0031】

本発明の化合物は、細胞増殖抑制剤として、抗片頭痛剤として、免疫調節剤として、免疫抑制剤として、抗関節炎剤として、抗アレルギー剤として、殺ウイルス剤として、下痢を治療するため、抗統合失調症剤として、神経障害剤として、鎮咳薬として、抗依存性薬剤として、抗喫煙薬として、アルコール依存症を治療するために、血圧降下剤として、外傷性虚血に起因する麻痺の治療および／または予防のため、虚血性外傷に対する一般的な神経保護、痛覚過敏および神経移植片の神経成長因子治療の補助剤として、抗利尿剤として、刺激剤として、抗痉挛薬として、または肥満を治療するためにも使用してよい。さらに、本化合物は、L-ドーパ治療に関連する治療運動障害のためのL-ドーパの補助剤としてパーキンソン病の治療に使用されてもよい。20

## 【0032】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、過敏性腸症候群、オピオイド誘発性腸機能障害、大腸炎、術後およびオピオイド誘発性の催吐（恶心および嘔吐）、胃の運動性および胃排出の減少、小腸および／もしくは大腸の推進阻害、非推進性分節収縮の振幅の増大、オッティ括約筋の収縮、肛門括約筋緊張の増加、直腸拡張で損なわれた反射性弛緩、胃液分泌、胆汁分泌、胰液分泌もしくは腸内分泌の減少、腸の内容物からの水分吸収の増加、胃食道逆流、胃不全麻痺、筋痙攣、膨満感、腹部もしくは心窓部痛および不快感、便秘、ならびに経口投与された薬物もしくは栄養素の吸收遅延を含むが、これらに限定されない胃腸障害を予防または治療するための方法で使用されてもよい。30

## 【0033】

一実施形態において、本発明の組成物は、さらに、オピオイドの鎮痛効力を増強するように、かつ／または鎮痛耐性の発生を低減するように設計され得る1つまたは複数の化合物を含んでもよい。このような化合物には、例えば、デキストロメトルファンまたは他のNMDAアンタゴニスト（Mao, M.J. et al., Pain, 1996, 67, 361）、L-364、718および他のCCKアンタゴニスト（Dourish, C.T. et al., Eur. J. Pharmacol., 1988, 147, 469）、NOS阻害剤（Bhargava, H.N. et al., Neuropeptides, 1996, 30, 219）、PKC阻害剤（Bilsky, E.J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 484）、ならびにダイノルフィンアンタゴニストまたは抗血清（Nichols, M.L. et al., Pain, 1997, 69, 317）が含まれる。前述の資料の各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。40

## 【0034】

一実施形態において、本発明の化合物は、術後またはオピオイド誘導性のイレウスを予防または治療するための方法において使用することができる。別の実施形態において、本発明の化合物は、鎮痛剤、麻酔薬、鎮痒薬、抗下痢薬、抗痉挛薬、鎮咳薬、および／また50

は抗食欲不振薬として使用することができる。

### 【0035】

#### 定義

本発明を説明するために使用される種々の用語の定義を以下に列挙する。特に特定の場合に限定されない限り、個別にまたはより大きなグループの一部として、これらの定義は、それらが本明細書および特許請求の範囲の中で使用される用語に適用される。

### 【0036】

「脂肪族基」または「脂肪族」という用語は、飽和（例えば、単結合）であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位、例えば、二重結合および/または三重結合を含有し得る非芳香族部分を表す。脂肪族基は、直鎖状、分岐状または環状であり得、炭素、水素、または、場合により、1つもしくは複数のヘテロ原子を含有し、置換または非置換であり得る。10

### 【0037】

脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基には、例えば、ポリアルキレングリコールなどのポリアルコキシアルキル、ポリアミン、およびポリイミンが含まれる。このような脂肪族基は、さらに置換されていてもよい。脂肪族基は、本明細書に記載のアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、および置換または非置換のシクロアルキル基を含んでもよいことが理解される。

### 【0038】

「アシル」という用語は、水素、アルキル、部分飽和または完全飽和のシクロアルキル、部分飽和または完全飽和の複素環、アリール、またはヘテロアリールで置換されたカルボニルを表す。例えば、アシルには、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、カブロイル、t-ブチルアセチルなど）、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニルなど）、複素環カルボニル（例えば、ピロリジニルカルボニル、ピロリド-2-オン-5-カルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニルなど）、アロイル（例えば、ベンゾイル）およびヘテロアロイル（例えば、チオフェニル-2-カルボニル、チオフェニル-3-カルボニル、フラニル-2-カルボニル、フラニル-3-カルボニル、1H-ピロイル-2-カルボニル、1H-ピロイル-3-カルボニル、ベンゾ[b]チオフェニル-2-カルボニルなど）の基が含まれる。さらに、アシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール部分は、それぞれの定義に記載される基のいずれか1つであり得る。「場合により置換されている」と示される場合には、アシル基は、非置換であるか、または場合により、「置換」の定義の中の下記の置換基の群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基（典型的には、1~3個の置換基）で置換されるか、またはアシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール部分は、それぞれ、上記のとおり置換基の好ましいおよびより好ましいリストの中の置換基で置換されてもよい。2030

### 【0039】

「アルキル」という用語は、特定数の炭素を有する分岐鎖および直鎖両方の、置換または非置換の飽和脂肪族炭化水素基(radical) / 基(group)を含むと意図される。好ましいアルキル基は、約1~約24個の炭素原子('C<sub>1</sub> - C<sub>24</sub>')を含有する。他の好ましいアルキル基は、約1~約8個の炭素原子('C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)、例えば、約1~約6個の炭素原子('C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)、または約1~約3個の炭素原子('C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)を含有する。C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチルおよびn-ヘキシリル基が挙げられるが、これらに限定されない。40

### 【0040】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の基を表す。このような基は、好ましくは、約2~約24個の炭素原子('C<sub>2</sub> - C<sub>24</sub>)を含有する。50

- C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> ) を含有する。他の好ましいアルケニル基は、エテニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび 4 - メチルブテニルなどの 2 ~ 約 10 個の炭素原子 ( 「 C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> 」 ) を有する「低級アルケニル」基である。好ましい低級アルケニル基は、2 ~ 約 6 個の炭素原子 ( 「 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 」 ) を含有する。「アルケニル」および「低級アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有する基を包含する。

#### 【 0041 】

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の基を表す。このような基は、好ましくは、約 2 ~ 約 24 個の炭素原子 ( 「 C<sub>2</sub> - C<sub>24</sub> 」 ) を含有する。他の好ましいアルキニル基は、プロパルギル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチン、2 - ブチニルおよび 1 - ペンチニルなどの 2 ~ 約 10 個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。好ましい低級アルキニル基は、2 ~ 約 6 個の炭素原子 ( 「 C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 」 ) を含有する。

#### 【 0042 】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 約 12 個の炭素原子 ( 「 C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> 」 ) を有する飽和炭素環式基を表す。「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 約 12 個の炭素原子を有する飽和炭素環式基を包含する。このような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

#### 【 0043 】

「シクロアルケニル」という用語は、3 ~ 12 個の炭素原子を有する部分不飽和炭素環式基を表す。2 つの二重結合 ( 共役していても、共役していないてもよい ) を有する部分不飽和炭素環式基であるシクロアルケニル基は、「シクロアルキルジエニル」と呼ぶことができる。より好ましいシクロアルケニル基は、4 ~ 約 8 個の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」基である。このような基の例としては、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

#### 【 0044 】

本明細書で使用する「アルキレン」という用語は、特定数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖から誘導される二価の基を表す。アルキレン基の例としては、エチレン、プロピレン、ブチレン、3 - メチルペンチレン、および 5 - エチルヘキシレンが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0045 】

本明細書で使用する「アルケニレン」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する特定数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素部分から誘導される二価の基を表す。アルケニレン基には、例えば、エテニレン、2 - プロペニレン、2 - ブテニレン、および 1 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0046 】

本明細書で使用する「アルキニレン」という用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する特定数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素部分から誘導される二価の基を表す。代表的なアルキニレン基には、例えば、プロピニレン、1 - ブチニレン、および 2 - メチル - 3 - ヘキシニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0047 】

「アルコキシ」という用語は、直鎖または分枝鎖のオキシ含有基を指し、各々、1 ~ 約 24 個の炭素原子、または好ましくは、1 ~ 約 12 個の炭素原子のアルキル部分を有する。より好ましいアルコキシ基は、1 ~ 約 10 個の炭素原子、より好ましくは、1 ~ 8 個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよび tert - ブトキシが挙げられる。

#### 【 0048 】

「アルコキシアルキル」という用語は、すなわち、モノアルコキシアルキル基およびジアルコキシアルキル基を形成するために、アルキル基に結合した 1 つまたは複数のアルコ

10

20

30

40

50

キシ基を有するアルキル基を表す。

【0049】

「アリール」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1個、2個または3個の環を含有する芳香族系を意味し、このような環は、懸垂法で共に結合するか、または縮合してもよい。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダンフラニル(indane furanyl)、キナゾリニル、ピリジルおよびビフェニルなどの芳香族基を包含する。

【0050】

「ヘテロシクリル」、「複素環」「複素環式」または「ヘテロシクロ」という用語は、相応して、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルケニル」および「ヘテロアリール」とも呼ぶことができる、飽和、部分不飽和および不飽和のヘテロ原子を含む環状の基を指し、これらのヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され得る。飽和ヘテロシクリル基の例としては、1～4個の窒素原子を含有する飽和3～6員ヘテロ单環式基(例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなど)；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和3～6員ヘテロ单環式基(例えば、モルホリニルなど)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和3～6員ヘテロ单環式基(例えば、チアゾリジニルなど)が挙げられる。部分不飽和ヘテロシクリル基の例としては、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチアゾールが挙げられる。ヘテロシクリル基は、テトラゾリウム基およびピリジニウム基などの五価の窒素を含んでもよい。「複素環」という用語は、ヘテロシクリル基がアリールまたはシクロアルキル基と縮合している基も包含する。このような縮合二環式基の例としては、ベンゾフラン、およびベンゾチオフェンなどが挙げられる。

【0051】

「ヘテロアリール」という用語は、不飽和芳香族ヘテロシクリル基を表す。ヘテロアリール基の例としては、1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ单環式基、例えば、ピロリル、ピロニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど)テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)など；1～5個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル(例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニルなど)など；酸素原子を含有する不飽和3～6員複素单環式基、例えば、ピラニル、フリルなど；硫黄原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ单環式基、例えば、チエニルなど；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ单環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリルなど)など；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基(例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ单環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル(例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルなど)など；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基(例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど)などが挙げられる。

【0052】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、ヘテロシクロ置換アルキル基を表す。より好みいヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロ基内の1～6個の炭素原子を有する「低級ヘテロシクロアルキル」基である。

【0053】

「アルキルチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した1～約10個の炭素原子の

10

20

30

40

50

、直鎖または分枝鎖アルキル基を含有する基を表す。好ましいアルキルチオ基は、1～約24個の炭素原子、好ましくは、1～約12個の炭素原子のアルキル基を有する。より好ましいアルキルチオ基は、1～約10個の炭素原子を有する「低級アルキルチオ」基であるアルキル基を有する。最も好ましいのは、1～約8個の炭素原子の低級アルキル基を有するアルキルチオ基である。このような低級アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびヘキシリチオが挙げられる。

#### 【0054】

「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、およびジフェニルエチルなどのアリール置換アルキル基を表す。

10

#### 【0055】

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合しているアリール基を表す。

#### 【0056】

「アラルコキシ」または「アリールアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合しているアラルキル基を表す。

#### 【0057】

「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を表す。好ましいアミノアルキル基は、約1～約24個の炭素原子、または好ましくは、1～約12個の炭素原子を有するアルキル基を有する。より好ましいアミノアルキル基は、1～約10個の炭素原子を有するアルキル基を有する「低級アミノアルキル」である。最も好ましいのは、1～8個の炭素原子を有する低級アルキル基を有するアミノアルキル基である。このような基の例としては、アミノメチル、およびアミノエチルなどが挙げられる。

20

#### 【0058】

「アルキルアミノ」という用語は、1つまたは2つのアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。好ましいアルキルアミノ基は、約1～約20個の炭素原子、または好ましくは、1～約12個の炭素原子を有するアルキル基を有する。より好ましいアルキルアミノ基は、1～約10個の炭素原子を有するアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」である。最も好ましいのは、1～約8個の炭素原子を有する低級アルキル基を有するアルキルアミノ基である。適切な低級アルキルアミノは、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、またはN,N-ジエチルアミノなどの一置換N-アルキルアミノ、または二置換N,N-アルキルアミノで有り得る。

30

#### 【0059】

「置換」という用語は、所与の構造中の1つまたは複数の水素基を、以下を含むがこれらに限定されない特定の置換基のラジカルで置換することを表す：ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキカルボニル、アリールオキカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシリ、アラルコキカルボニル、カルボン酸、スルホン酸、スルホニル、ホスホン酸、アリール、ヘテロアリール、複素環式、および脂肪族。置換基は、更に置換されてもよいことが理解される。

40

#### 【0060】

簡単に説明すると、全体を通して定義され、参照される化学的部分は、当業者に明らかに適切な構造環境下で一価の化学部分（例えば、アルキル、アリールなど）または多価部分であり得る。例えば、「アルキル」部分は、一価の基（例えば、CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-）、

50

または他の場合において、二価の連結部分は「アルキル」であり得、その場合、当業者ならば、そのアルキルを、「アルキレン」という用語と同等である二価の基（例えば、-C<sub>H</sub><sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）であると理解するであろう。同様に、二価の部分が必要とされ、「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」、または「シクロアルキル」であると述べられている状況において、当業者であれば、「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」、または「シクロアルキル」という用語は、対応する二価の部分を表すことを理解するであろう。

10

#### 【0061】

本明細書で使用する「化合物」、「薬物」、および「プロドラッグ」という用語全てには、本明細書に記載の式を有する化合物、薬物およびプロドラッグの薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、水和物、多形体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、ならびにラセミ化合物などが含まれる。

#### 【0062】

様々な結合点を介して結合しているように示される置換基は、環構造上の任意の利用可能な位置に結合することができる。

#### 【0063】

本明細書で使用する、対象の治療法に関する「有効量」という用語は、所望の投与計画の一部として送達された場合、疾患または障害の管理を臨床的に許容される基準までもたらす対象化合物の量を表す。

20

#### 【0064】

本発明の様々な実施形態において、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、一価または二価であると意図することは明らかであろう。したがって、アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基、シクロアルキニレン基、アリールアルキレン基、ヘテロアリールアルキレン基、およびヘテロシクロアルキレン基は、上記の定義に含まれるべきであり、本明細書の式に適切な原子価を提供するために適用可能である。

30

#### 【0065】

本明細書で使用する「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を表す。

#### 【0066】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含み、それ故に、絶対立体化学に関して、アミノ酸の(R)-もしくは(S)-として、または(D)-もしくは(L)-として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じさせる。本発明は、全てのそのような可能な異性体、ならびにそれらのラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むと意図される。光学異性体は、本明細書に記載された手順によって、またはラセミ混合物を分割することによって、それらのそれぞれの光学活性前駆体から調製することができる。分解能は、分割剤の存在下で、当業者に知られるクロマトグラフィーにより、もしくは反復結晶化またはこれらの技術のいくつかの組合せによって行うことができる。分解能に関するさらなる詳細は、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981)で見つけることができる。本明細書に記載の化合物は、オレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含有し、特に指示しない限り、これらの化合物は、EおよびZの幾何異性体の両方を含むと意図される。同様に、全ての互変異性型も含まれると意図される。本明細書に出現する全ての炭素-炭素二重結合の立体配置は、便宜のみのために選択され、本文がそのように述べない限り、特定の立体配置を指定する

40

50

ことを意図しない、したがって、任意に本明細書にトランスとして示された炭素 - 炭素二重結合は、シス、トランス、または任意の割合の 2 つの混合物であり得る。

#### 【 0 0 6 7 】

本明細書で使用する「被験体」という用語は、哺乳動物を表す。被験体は、したがって、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、およびモルモットなどを表す。好ましくは、被験体はヒトである。被験体がヒトである場合、本明細書で被験体を患者と呼んでもよい。

#### 【 0 0 6 8 】

本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを伴わず、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、かつ合理的な利益 / リスク比にふさわしい本発明の方法によって形成される化合物のそれらの塩を表す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。

#### 【 0 0 6 9 】

薬学的に許容される塩は、Berge, et al J. Pharmaceutical Sciences, 66 : 1 - 19 (1977) に詳細に記載されている。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中にその場で調製するか、または適切な有機酸と遊離塩基官能基とを反応させることによって別々に調製することができる。薬学的に許容される塩の例としては、非毒性の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩が挙げられるが、これらに限定されない。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオニ酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ベクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオニ酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオニ酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアニ酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル、スルホネートおよびアリールスルホネートなどの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが含まれる。

#### 【 0 0 7 0 】

本発明の化合物は、選択的な生物学的特性を向上させるために本明細書で詳しく説明する合成手段を介して様々な官能基を付加することにより修飾することができる。このような修飾には、所与の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用率を増大させるもの、注射による投与を可能にするために溶解度を増加させるもの、代謝を変えるもの、および排泄速度を変えるものが含まれる。

#### 【 0 0 7 1 】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、安定化合物の形成をもたらすものののみである。本明細書で使用する「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ本明細書に詳述する目的（例えば、被験体への治療的または

10

20

30

40

50

予防的投与)に有用であるように十分な期間にわたって化合物の完全性を維持する化合物を表す。

【0072】

合成された化合物は、反応混合物から分離することができ、さらに、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、または再結晶などの方法により精製することができる。さらに、様々な合成工程は、所望の化合物を得るために、別の順序すなわち順番で行ってもよい。さらに、本明細書で詳しく説明する溶媒、温度、反応期間などは、単なる例示の目的のためのものであり、反応条件の変化は、本発明の所望の架橋大環状生成物を生成することができる。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の方法論(保護および脱保護)には、例えば、R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L.Fieser and M.Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); ならびにL.Paquette, 編., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)に記載のものが含まれる。

10

【0073】

本明細書で使用する「ヒドロキシル保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシル基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学成分を表す。前記合成手順(複数可)後に、本明細書に記載のヒドロキシル保護基を選択的に除去してもよい。公知のヒドロキシル保護基は、概して、T.H.Greene and P.G., S.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載されている。ヒドロキシル保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、t-ブチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニル、アリル、ベンジル、パラ-メトキシベンジルジフェニルメチル、トリフェニルメチル(トリチル)、テトラヒドロフリル、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メタンスルホニル、パラ-トルエンスルホニル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、およびトリイソプロピルシリルなどが挙げられる。本発明の好ましいヒドロキシル保護基は、アセチル(Acまたは-C(O)CH<sub>3</sub>)、ベンゾイル(Bzまたは-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)、およびトリメチルシリル(TMSまたは-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)である。

20

30

【0074】

本明細書で使用する「アミノ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学成分を表す。前記合成手順(複数可)後に、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去してもよい。公知のアミノ保護基は、概して、T.H.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載されている。アミノ保護基の例としては、t-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、お

40

50

およびベンジルオキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

本明細書で使用する「薬学的に許容されるエステル」という用語は、本発明の方法によって形成され、インビボで加水分解する化合物のエステルを表し、親化合物またはその塩を残すために、ヒトの体内で容易に分解するものが含まれる。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが含まれ、その中のそれぞれのアルキル部分またはアルケニル部分は、有利に6個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例としては、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、アクリレートおよびエチルサクシネートが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0076】

本明細書で使用する「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを有するヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に相応し、可能であれば、本発明の化合物のそれらの意図される使用および双性イオン形態に有効である本発明の方法によって形成される化合物のそのようなプロドラッグを表す。本明細書で使用する「プロドラッグ」とは、本発明の式によって詳しく説明される任意の化合物を得るために代謝的手段（例えば、加水分解により）インビボで変換できる化合物を意味する。例えば、Bundgaard（編），Design of Prodrugs，Elsevier（1985）；Widderら（編），Methods in Enzymology，第4巻，Academic Press（1985）；Krogsgaard-Larsenら（編），“Design and Application of Prodrugs”，Textbook of Drug Design and Development，Chapter 5, 113-191（1991）；Bundgaardら，Journal of Drug Deliver Reviews，8：1-38（1992）；Bundgaard，J. Pharmaceutical Sciences, 77: 285以下参照（1988）；Higuchi and Stella（編）Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society（1975）；ならびにBernard Testa & Joachim Mayer，“Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology”，John Wiley and Sons, Ltd.（2002）で説明されるような様々な形態のプロドラッグが当技術分野で公知である。

20

【0077】

「アシリ」という用語には、カルボン酸、カルバミン酸、炭酸、スルホン酸、およびリン酸を含むがこれらに限定されない酸から誘導される残基が含まれる。例としては、脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニル、芳香族スルフィニル、脂肪族スルフィニル、芳香族リン酸塩および脂肪族リン酸塩が挙げられる。脂肪族カルボニルの例としては、アセチル、プロピオニル、2-フルオロアセチル、ブチリル、および2-ヒドロキシアセチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0078】

本明細書で使用する「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトン活性に対して比較的不活性である、すなわち、プロトン供与体として作用しない溶媒を表す。例としては、ヘキサンおよびトルエンなどの炭化水素類、例えば、塩化メチレン、塩化エチレン、およびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、例えば、テトラヒドロフラン、およびN-メチルピロリジノンなどの複素環式化合物類、ならびにジエチルエーテル、ビス-メトキシメチルエーテルなどのエーテル類が挙げられるが、これらに限定されない。このような溶媒は当業者によく知られており、個々の溶媒またはそれらの混合物は、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に依存して、特定の化合物および反応条件のために選ばれ得る。非プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書ま

40

50

たは専門の研究論文、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版、John A. Riddickら(編)、第11巻、Techniques of Chemistry series, John Wiley & Sons, NY, 1986の中で見つけることができる。

#### 【0079】

本明細書で使用する「プロトン性有機溶媒」または「プロトン性溶媒」という用語は、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、およびt-ブタノールなどのプロトンを提供する傾向がある溶媒を表す。このような溶媒は当業者によく知られており、個々の溶媒またはそれらの混合物は、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に依存して、特定の化合物および反応条件のために選ばれ得る。プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書または専門の研究論文、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版、John A. Riddickら(編)、第11巻、Techniques of Chemistry series, John Wiley & Sons, NY, 1986の中で見つけることができる。10

#### 【0080】

##### 医薬組成物

本発明の医薬組成物は、1種類または複数の種類の薬学的に許容される担体と共に製剤化される治療有効量の本発明の化合物を含む。本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」という用語は、非毒性の不活性固体、半固体または液体の充填剤、全ての種類の補助的な材料または製剤をカプセル化する希釈剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性適合性滑剤が挙げられ、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味剤および芳香剤、防腐剤ならびに酸化防止剤も、処方者の判断に従って、組成物中に存在することができる。本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に経口投与、直腸投与、非経口、大槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、(散剤、軟膏、またはドロップによる)局所投与、類側投与、または経口スプレーもしくは経鼻スプレーとして投与することができる。2030

#### 【0081】

本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、類側投与、腔内投与または埋め込みリザーバーを介する投与を行ってもよく、好ましくは、経口投与または注射による投与である。本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュvantまたはビヒクリルを含有してもよい。場合によって、製剤のpHは、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝剤で調整してもよい。本明細書で使用する非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術を含む。40

#### 【0082】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤50

形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレンギリコール、1,3-ブチレンギリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレンギリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤などのアジュバントも含むことができる。

## 【0083】

10

注射用製剤、例えば、滅菌注射用の水性または油性の懸濁液を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて公知の技術に従って製剤化してもよい。無菌注射用製剤は、例えば、1,3-ブタジオール中の溶液として非毒性の非経口投与可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。使用してもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U.S.P.および生理食塩水が含まれる。さらに、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

## 【0084】

20

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

## 【0085】

薬物の効果を延長するためには、注射部位からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい場合がある。これは、水溶性の低い結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。その後、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは、順に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチドまたはポリラクチド-コ-グリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。薬物のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射製剤はまた、身体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を閉じ込めて調製される。

30

## 【0086】

直腸または膣投与用の組成物は、好ましくは、ココアバター、ポリエチレンギリコールなどの適切な非刺激性賦形剤もしくは担体、または周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、それによって、直腸または膣腔で融解して活性化合物を放出する坐剤ワックスと本発明の化合物とを混合することによって調製することができる坐剤が好ましい。

## 【0087】

40

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。このような固体投薬形態において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、および/または以下のものと混合される；a)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または增量剤；b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤；c)グリセロールなどの保湿剤；d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；e)パラフィンなどの溶液の遅延剤；f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；g)例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートな

50

どの湿潤剤；h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑剤、ならびにそれらの混合物。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は、緩衝剤も含んでもよい。

#### 【0088】

一実施形態において、イロプロストまたはイロプロストに加えて投与される別の医薬品を含む微粒子の投与は、放出の意図された期間にわたって（例えば、最高で2～24時間、1日あたり1回、2回、3回、4回または4回以上の投与を可能にするために）ほぼ一定の値で維持される局所濃度または血漿濃度を提供する。微粒子製剤は、患者があまり頻繁に治療を受けないこと、かつより長時間、より安定な救済を受けることを可能にし得る。

10

#### 【0089】

同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

#### 【0090】

これらの活性化合物は、上記のような1つまたは複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤分野で公知の他のコーティングなどのコーティングならびにシェルを用いて調製することができる。このような固体投薬形態において、この活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合してもよい。このような剤形は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の追加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの錠剤化滑剤（tabletting lubricant）および他の錠剤化助剤も含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形は、緩衝剤も含んでもよい。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、それらが、場合によっては遅延された様式で、腸管の特定の部分においてのみまたは好ましくは腸管の特定の部分に有効成分（複数可）を放出する組成物もあり得る。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

20

#### 【0091】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。活性成分は、薬学的に許容される担体と無菌条件下で混合され、任意の必要とされる保存剤または緩衝剤が必要とされ得る。眼科用製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤および溶液も、本発明の範囲内であると企図される。

30

#### 【0092】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物脂肪および植物脂肪、油類、ワックス類、パラフィン類、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛などの賦形剤、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。

40

#### 【0093】

散剤およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末などの賦形剤、またはこれらの物質の混合物を含み得る。スプレーは、さらに、クロロフルオロハイドロカーボンなどの通常の噴霧剤を含むことができる。

#### 【0094】

経皮パッチは、身体への化合物の制御送達を提供する追加の利点を有する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤も、皮膚を横切る化合物のフラックスを増加させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に

50

化合物を分散させることにより制御することができる。

#### 【0095】

単一用量または分割用量で被験体に投与される本発明の化合物の1日の総量は、例えば、0.01～50mg / 体重kgまたはそれ以上、通常、0.1～25mg / 体重kgの量で有り得る。単回投与組成物は、1日用量を構成するためのそのような量またはその分量を含んでもよい。一般に、本発明に係る治療計画は、単回投与または複数回投与で一日当たり、もしくは週当たり、または隔週ごとに本発明の化合物（複数可）約1mg～約200mgを、かかる治療を必要としている患者に投与することを含む。

#### 【0096】

投与計画は、最適な治療応答を提供するように調整されてもよい。例えば、投与は、1日から数日、数週間、数ヶ月、さらには数年の間に、1日に1～3回であり得、さらには、患者の人生の間行われてもよい。実際、本発明の任意の所与の組成物または活性剤の単位用量は、臨床医の判断および患者のニーズなどに依存して、様々な投薬スケジュールで投与することができる。具体的な投薬スケジュールは、当業者に知られているか、または日常的な方法を用いて実験的に決定することができる。典型的な投与スケジュールには、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、週に3回、週に2回、週に1回、月に2回、および月に1回などが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0097】

特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、一般に、当業者に周知の意味と一致する。

#### 【0098】

##### 実施例

本発明の化合物および方法は、例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定しない以下の実施例と関連させるとよりよく理解される。開示される実施形態への様々な変更および修正は、当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤および/または方法に関連するものを含むがこれらに限定されないこのような変更および修正は、本発明の趣旨および添付の特許請求の範囲から逸脱することなくなられ得る。

#### 【0099】

本発明は、様々な好ましい実施形態について説明してきたが、これに限定されるものではなく、むしろ当業者は、本発明の趣旨および添付の特許請求の範囲内で変更および修正がなされ得ることを理解するであろう。

#### 【0100】

本発明のモルフィナン化合物は、例えば、米国特許第5,250,542号、同第5,434,171号、同第5,159,081号、および同第5,270,328号で教示された方法を用いて合成することができる。本発明の化合物のいくつかの合成において出発材料として使用することができる光学的に活性であり、市販されているナルトレキソンは、米国特許第3,332,950号の中で教示される一般的な手順によって調製してもよい。

#### 【0101】

開示される実施形態への様々な変更および修正は、当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤および/または方法に関連するものを含むがこれらに限定されないこのような変更および修正は、本発明の趣旨および添付の特許請求の範囲から逸脱することなくなられ得る。

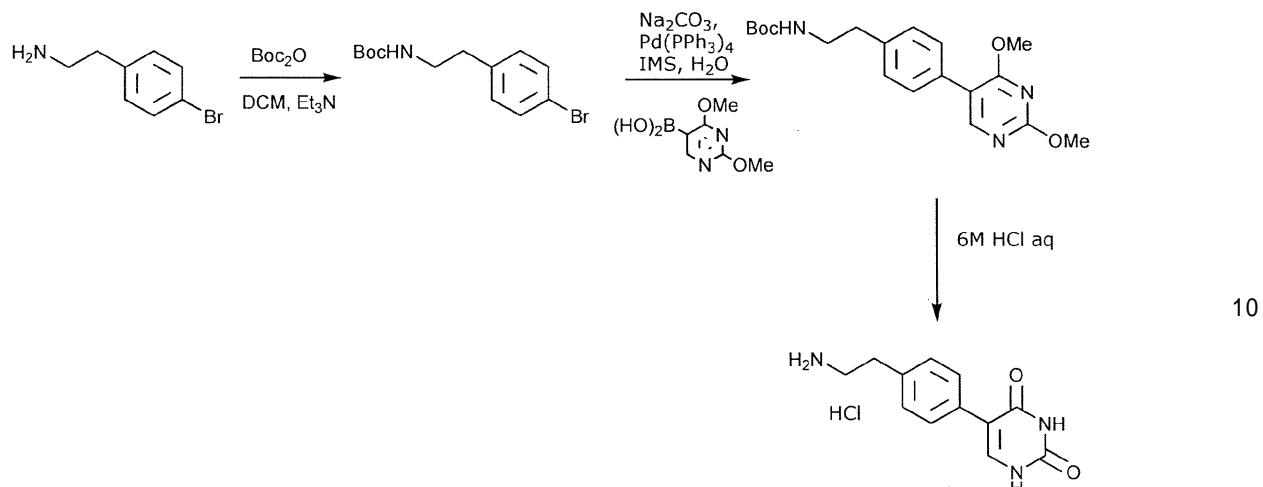
#### 【0102】

##### 複素環ビアリールの合成

##### 実施例1：tert-ブチル-4-プロモフェネチルカルバメートの合成

#### 【0103】

## 【化4】



プロモフェニルアミン(50g、250ミリモル)およびトリエチルアミン(105mL、750ミリモル)をジクロロメタン(DCM; 1.5L)中で攪拌し、0まで冷却した。Boc無水物(82g、375ミリモル)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水(1L)、ブライン(500mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して橙色油を得た。粗残留物を、ヘキサン(250mL)から結晶化させ、白色固体のtert-ブチル-4-プロモフェニルカルバメート(39.85g、133ミリモル、53%)を得た。

## 【0104】

実施例2：tert-ブチル-4-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニルカルバメートの合成

工業用変性アルコール(IMDS; 15mL)および水(5mL)を完全に脱気した。tert-ブチル-4-プロモフェニルカルバメート(1.08g、3.63ミリモル)、炭酸ナトリウム(1.54g、14.52ミリモル)、パラジウムテトラキス(0.42g、0.36ミリモル)および2,4-ジメトキシ-5-ピリミジニルボロン酸(1.00g、5.44ミリモル)を添加し、反応混合物を18時間、90まで加熱した。出発物質は、LCMSにより観察されなかった。水(100mL)および酢酸エチル(300mL)を加え、有機層を分離した。有機層を水(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して黄色油を得た。粗残留物をカラムクロマトグラフィー(20~60%酢酸エチル/ヘキサン)に供し、黄色油のtert-ブチル4-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニルカルバメートを得、これを放置して結晶化した(1.18g、3.28ミリモル、91%)。

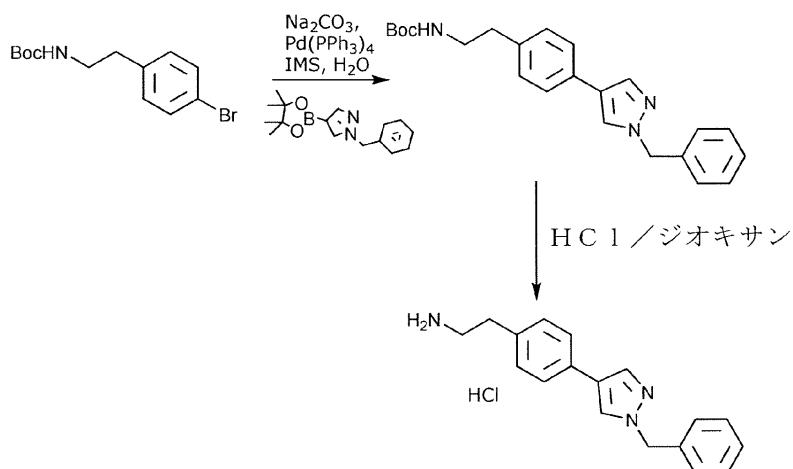
## 【0105】

実施例3：5-(4-(2-アミノエチル)フェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩の合成

tert-ブチル-4-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニルカルバメート(0.5g、1.39ミリモル)に水性塩酸(6M、15mL)を加え、反応混合物を還流下で4時間攪拌した。出発物質は、LCMSにより観察されなかった。沈殿物を濾過し、水(5mL)で洗浄し、減圧下(50)で乾燥させ、淡黄色固体の5-(4-(2-アミノエチル)フェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(0.32g、1.35ミリモル、86%)を得た。

## 【0106】

## 【化5】



10

## 【0107】

実施例4：tert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェネチルカルバメートの合成

IMS (50 mL) および水 (16 mL) を完全に脱気した。tert-ブチル-4-プロモフェネチルカルバメート (3.52 g、11.7ミリモル)、炭酸ナトリウム (5.0 g、46.9ミリモル)、パラジウムテトラキス (1.35 g、1.2ミリモル) および 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (5.0 g、17.6ミリモル) を添加し、反応混合物を一晩90まで加熱した。反応物を酢酸エチル (500 mL) および水 (250 mL) ならびにブライン (250 mL) に分離し、次いで、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。濾過および溶媒の除去を行い、粗残留物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘプタン) に供し、tert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェネチルカルバメート (4.2 g、11.1ミリモル、収率95%)を得た。

20

## 【0108】

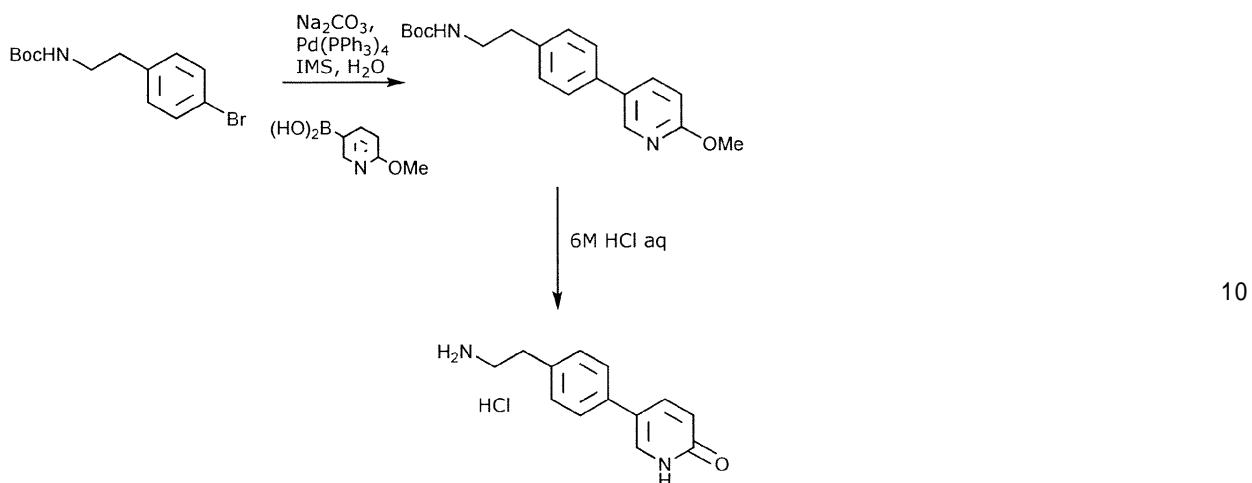
実施例5：2-(4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタニアミン塩酸塩の合成

30

tert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェネチルカルバメート (4.2 g、11.1ミリモル) に HCl / ジオキサン (約4 M、100 mL) を加えた。5分後、反応混合物の攪拌を停止し、さらに50 mLのHCl / ジオキサンを加えた。反応物を室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、黄色固体として2-(4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタニアミン塩酸塩 (4.0 g、11.1ミリモル、収率100%)を得た。

## 【0109】

【化 6】



[ 0 1 1 0 ]

実施例 6 : tert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェネチルカルバメートの合成

IMS (600 mL) および水 (250 mL) を完全に脱気した。tert-ブチル-4-プロモフェネチルカルバメート (32.7 g、109ミリモル)、炭酸ナトリウム (46.2 g、436ミリモル)、パラジウムテトラキス (12.6 g、11.0ミリモル) および2-メトキシピリジンボロン酸 (25.0 g、163ミリモル) を添加し、反応混合物を18時間90まで加熱した。この反応を室温まで冷却し、濾過し、残留物をIMS (100 mL) および酢酸エチル (1 L) で洗浄した。濾液を水 (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して褐色個体を得た。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM中0~1.5%MeOH) に供し、白色個体のtert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェネチルカルバメート (20.95 g、63.8ミリモル、収率58%)を得た。

[ 0 1 1 1 ]

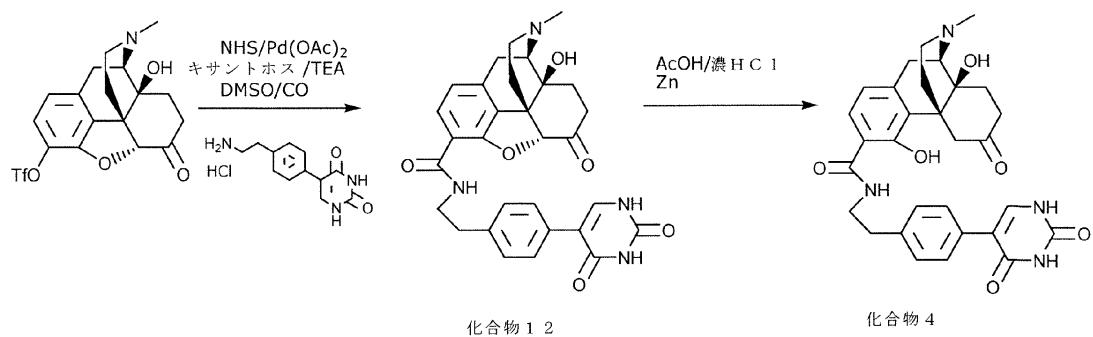
## 実施例 7 : 5 - ( 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン塩酸塩の合成

tert-ブチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニルカルバメート(10.25g、31.0ミリモル)に水性塩酸(6M、220mL)を添加し、反応混合物を一晩還流下で攪拌した。反応を室温まで冷却し、沈殿物を濾過し、水(5mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させた(50)。酸性溶液を減圧濃縮し、得られた個体を濾過した個体と合わせ、5-(4-(2-アミノエチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩(7.80g、31.0ミリモル、収率100%)を得た。

[ 0 1 1 2 ]

【化 7】

オピオイドの合成



【 0 1 1 3 】

### 実施例 8：化合物 4 の合成

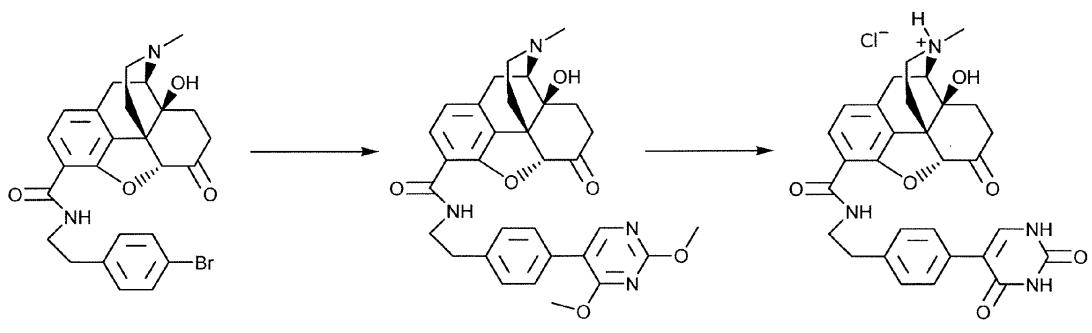
90 で、酢酸(1 L)中の粗化合物12(52 g)の溶液に濃HCl(35 mL)を添加した。次いで、これに35分かけて亜鉛粉末(64 g、0.98モル)を加え、添加完了後に、さらなる濃HCl(40 mL)を5分かけて添加した。次に、この反応混合物に、1時間かけて第2の部分の亜鉛粉末(64 g、0.98モル)を添加した。30分後、第3の部分の亜鉛粉末(32 g、0.49モル)を添加し、反応をさらに1時間加熱した。反応物を約60まで冷却し、濾過し、亜鉛残留物を温酢酸で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残留物を濃アンモニア(1 L)および2-メチルテトラヒドロフラン(1 L)および水(0.5 L)で希釈した。混合物を10分間攪拌し、液体を褐色のガムから静かに移した。このガムを水で洗浄し、全ての液体を合わせた。有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、褐色のゴムと合わせて、減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(8:2)に溶解し、シリカのショートプラグ上でカラムクロマトグラフィーを行い、ジクロロメタン/メタノール(8:2)、次いでジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン(16:3:1)で溶出した。生成物を含む画分を蒸発させ、再びカラムクロマトグラフィーを行い、ジクロロメタン/メタノール(9:1)、次いで、ジクロロメタン(16% NH<sub>3</sub>/メタノール)(9:1)で溶出した。次いで、これから得られた生成物をさらに分取HPLCにより精製し、化合物4を得た；LC/MS 545(M+H)<sup>+</sup>；NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：1.30-2.10(6H,m), 2.12-3.05(11H,m), 3.10-3.60(2H,m), 4.04(1H,b s), 4.58(1H,s), 6.42(1H,b s), 7.19(2H,d), 7.40-7.60(5H,m), 10.45(3H,b s)。

[ 0 1 1 4 ]

### 実施例 9：化合物 1-3 および 1-4 の合成

【 0 1 1 5 】

【化 8】



化合物 1 3

化合物 1-4

変性エタノール(15mL)中の(5a)-N-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-14-ヒドロキシ-17-メチル-6-オキソ-4,5-エポキシモルフィナン-3-カルボキサミド(1.7g、3.3ミリモル)の溶液を、20分間アルゴンで脱気し、次いで、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.4g、13.3ミリモル)、2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸(0.92g、5.0ミリモル)、脱気水(5mL)およびPd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>(0.38g、0.33ミリモル)を添加した。反応物を25分間120°のマイクロ波反応器中で密封し、加熱した。この反応物を約10mLまで濃縮し、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、水(40mL)で洗浄した。有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をさらにシリカ上で精製し、ジクロロメタンからメタノール/ジクロロメタン(1:9)で溶出した。生成物を含む画分をシリカ上で再精製し、ジクロロメタン/酢酸エチル(9:1)からジクロロメタン/酢酸エチル/メタノール(8:1:1)で溶出し、黄色油として化合物13(1.38g、73%)を得た。

【 0 1 1 6 】

無水アセトニトリル (8 mL) 中の化合物 13 (0.70 g, 1.2 ミリモル) およびヨウ化ナトリウム (1.33 g, 4.9 ミリモル) の混合物に、クロロトリメチルシラン (0

.63 mL、4.9ミリモル)を添加し、反応混合物を5時間攪拌した。この反応混合物を5%亜硫酸ナトリウム水溶液(5mL)および水(10mL)で希釈し、次いで飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にした。これをジクロロメタン(80mL)で2回、酢酸エチル(50mL)で1回抽出した。有機層を合わせ、蒸発させ、黄色固体を得た。これを、部分的に2MのHClに溶解し、不溶物をセライトで濾過した。水相を飽和炭酸ナトリウムで塩基性にし、得られた白色固体を濾過し、真空下で乾燥させた。次いで、これをシリカ上で精製し、ジクロロメタン/メタノール(9:1)で溶出して、化合物14(197mg)を得た。化合物14をジクロロメタン(5mL)に溶解し、ジエチルエーテル中4MのHCl(40mL)を添加した。混合物を2.5時間攪拌し、蒸発させて、白色固体として化合物14の塩化物塩(0.21g、29%)を得た; LC/MS 543(M+H)<sup>+</sup>; NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 1.40-1.57(2H,m), 1.90-2.01(1H,m), 2.10-2.20(1H,m), 2.58-2.70(1H,m), 2.75-2.92(5H,m), 2.92-3.15(3H,m), 3.30-3.65(4H,m), 5.31(1H,s), 6.79(1H,s), 6.93(1H,d), 7.26(2H,d), 7.44(2H,d), 7.55(1H,d), 7.60-7.70(2H,m), 9.36(1H,bs), 11.10(1H,bs), 11.20(1H,bs)。

【 0 1 1 7 】

### 実施例 10：化合物 10 の合成

【 0 1 1 8 】

【化 9】

10

オキシモルホントリフラート (O x y m o r p h o n e t r i f l a t e) (3.0 g、7.0ミリモル) を脱気したD M S O (40mL) 中で搅拌した。N - ヒドロキシスクシンイミド (1.60g、13.9ミリモル) を添加し、その後、トリエチルアミン (1.94mL、13.9ミリモル) 、酢酸パラジウム (156mg、0.7ミリモル) およびキサントホス (402mg、0.7ミリモル) を添加した。反応混合物を、一晩、C O 雰囲気下、70°で搅拌した。さらなる酢酸パラジウム (1.04g、4.61ミリモル) およびキサントホス (2.68g、4.63ミリモル) を添加し、反応混合物を、C O 雰囲気下、6時間、70°で加熱した。この混合物を放置し室温に戻し、4-(4-(2-アミノエチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩 (2.0g、8.0ミリモル) およびトリエチルアミン (2mL、14.3ミリモル) を添加した。反応物を1時間搅拌し、減圧下でD M S O を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM中0~5%のMeOH(NH<sub>3</sub>)に供した。単離した残留物は依然としてD M S O を含んでいることが判明し、DCM (500mL) と水 (250mL) に分離した。生成物が完全に抽出されるまで、水相をさらに5回抽出した。有機相を合わせ、溶媒を減圧除去し、(4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a-ヒドロキシ-3-メチル-7-オキソ-N-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェネチル)-2,3,4,4a-5,6,7,7a-オクタヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-9-カルボキサミド (化合物-15; 1.2g、2.3ミリモル、收率33%)を得た。

【 0 1 1 9 】

酢酸 (55 mL) 中の粗化合物-15 (52 g) の溶液に、亜鉛粉末 (3.03 g, 4

20

30

40

50

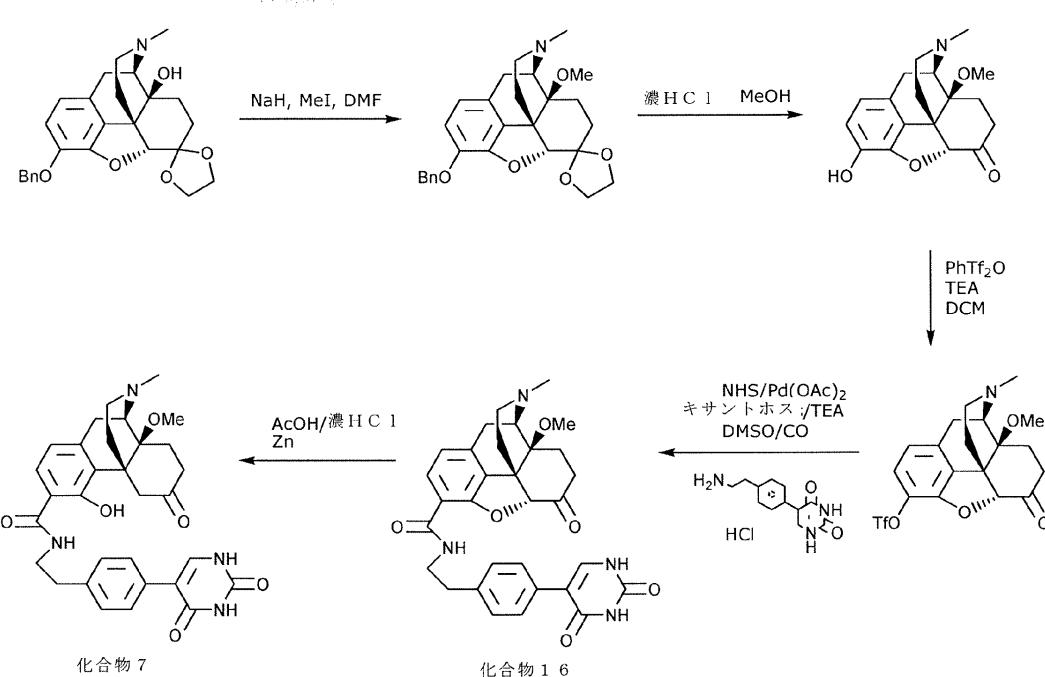
5.8ミリモル)、続いて、濃HCl<sub>(aq)</sub>(2mL)を添加した。反応物を2時間90で加熱した。この反応混合物を60まで冷却し、濾過した。亜鉛残留物をさらなる酢酸(30mL)で洗浄した。合わせた酢酸溶液を減圧濃縮した。残留物を水酸化アンモニウム溶液(28%)で塩基性にし、Me-THF(2×250mL)で抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(DCM中0~5%のMeOH(NH<sub>3</sub>)に供し、続いて分取HPLCを行い、白色固体として化合物10(4,14-ジヒドロキシ-N-{2-[4-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)フェニル]エチル}-17-メチル-6-オキソモルフィナン(oxomorphininan)-3-カルボキサミド)(378mg、0.72ミリモル、収率31%)を得た; LC/MS 528(M+H)<sup>+</sup>; NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 10 533-20-7\_1H-3.jdf: 1.45(1H,d), 1.58-2.10(4H), 1.8(3H,s), 2.19-2.38(1H,m), 2.40-3.10(10H,m), 3.78(1H,d), 4.68(1H,bs), 6.46(1H,dd), 6.53(1H,s), 6.61(1H,d), 7.31(2H,d), 7.39(1H,d), 7.53(1H,d), 7.60(2H,d), 8.96(1H,bs)。

## 【0120】

## 実施例11：化合物7の合成

## 【0121】

## 【化10】



DMF(100mL)中の(4a'S,7a'R)-9'-(ベンジルオキシ)-3'-メチル-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-4a'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,7'-[4,12]メタノ[1]ベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン]-4a'-オール(10g、23ミリモル)の氷冷溶液に、少量ずつ水素化ナトリウム(4.6g、115ミリモル)を添加した。混合物を2時間冷却しながら攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(2.9mL、45.9ミリモル)を一度に添加した。反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。混合物を水(500mL)に注ぎ、DCM(500mLで2回)に抽出した。有機層を水(300mLで3回)およびブライン(300mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。生成物をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製(DCM中0~10%アンモニア/メタノールで溶出)し、粘性のある黄色油として生成物(4R,4aS,7aR,12bS)-9-(ベンジルオキシ)-4a-メトキシ-3-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,7a-オ

10

20

30

40

50

クタヒドロスピロ[4,1,2] - メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン - 7,2' - [1,3]ジオキソラン(7.3g、収率71%)を得た。

#### 【0122】

M e O H (75mL)中の(4R,4aS,7aR,12bS)-9-(ベンジルオキシ)-4a-メトキシ-3-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,7a-オクタヒドロスピロ[4,1,2-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-7,2'-[1,3]ジオキソラン(7.3g、16.2ミリモル)の溶液に、濃H C 1 (50mL)を添加した。混合物を5時間還流し、次いで、氷浴で冷却した。pHが8に達するまで、濃アンモニア(25%)を添加した。混合物を濃縮し、残留物を一晩10%のM e O H / D C M (1L)と攪拌した。混合物を濾過し、溶液を濃縮して、暗赤色油として(4R,4aS,7aR,12bS)-9-ヒドロキシ-4a-メトキシ-3-メチル-1,2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-7(7aH)-オン(5.3g、定量的収率)を得た。

#### 【0123】

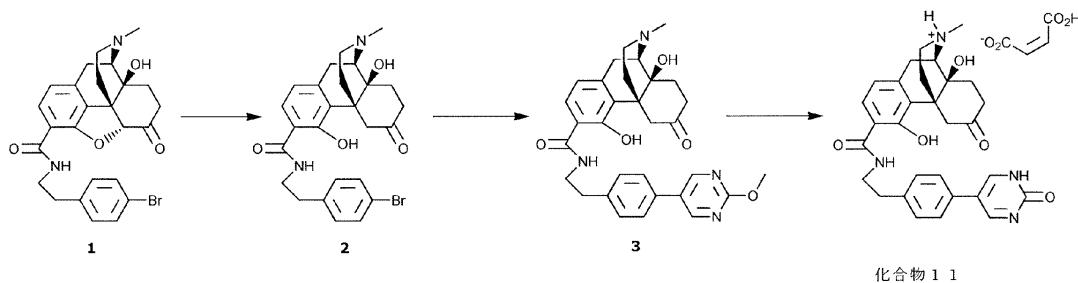
(4R,4aS,7aR,12bS)-9-ヒドロキシ-4a-メトキシ-3-メチル-1,2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-7(7aH)-オン(5.1g、16.2ミリモル)、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(6g、16.7ミリモル)、トリエチルアミン(6.8mL、48.5ミリモル)およびDCM(80mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮し、依然としてトリフラート試薬を含む粗生成物を得た。これを酢酸エチル/ヘキサンの4:1の混合物(200mL)に溶解し、水(150mLで5回)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮して、褐色油として生成物(4R,4aS,7aR,12bS)-4a-メトキシ-3-メチル-7-オキソ-2,3,4,4a,5,6,7,7a-オクタヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾフロ[3,2-e]イソキノリン-9-イル-トリフルオロメタンスルホネート(5.9g、収率81%)を得た。化合物7および化合物16は、化合物10および化合物15の合成と同様の手順で、上記中間体から合成した。

#### 【0124】

##### 実施例12：化合物11の合成

#### 【0125】

##### 【化11】



(5a)-N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-14-ヒドロキシ-17-メチル-6-オキソ-4,5-エポキシモルフィナン-3-カルボキサミド(1)(10g、19.6ミリモル)、変性エタノール(300mL)、亜鉛粉末(28g、0.43モル)および塩化アンモニウム(34.5g、0.65モル)の混合物を30分間加熱還流し、次いで約40まで冷却した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、変性エタノール(300mL、40)で洗浄した。揮発物を真空除去し、残留物をジクロロメタン(200mL)および2%アンモニア水(300mL)に分離した。水相をさらにジクロロメタン(200mLで2回)で抽出し、合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカ上で精製し、褐色固体としてジクロロメタン/メタノール(95:5~9:1)で溶出し、N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキソモルフィナン-3-カルボキシアミド(2)(7.95g、40%)を得た。

79%を得た。

**【0126】**

エタノールと水の脱気した混合物(4:1、20mL)に、2-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸(0.67g、4.4ミリモル)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.24g、11.7ミリモル)およびN-[2-(4-(4-プロモフェニル)エチル)-4,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキソモルフィナン-3-カルボキサミド(2)(1.5g、2.9ミリモル)を添加した。反応混合物をさらに脱気し、次いで、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.32g、0.3ミリモル)を添加した。反応混合物を25分間120°のマイクロ波反応器中で加熱し、冷却した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、1:1のブライン/水(35mLで3回)で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた残留物をシリカ上でさらに精製し、ジクロロメタン/メタノール(9:1)で溶出し、黄色の泡として4,14-ジヒドロキシ-N-{2-[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]エチル}-17-メチル-6-オキソモルフィナン-3-カルボキサミド(3)(0.50g、32%)を得た。  
10

**【0127】**

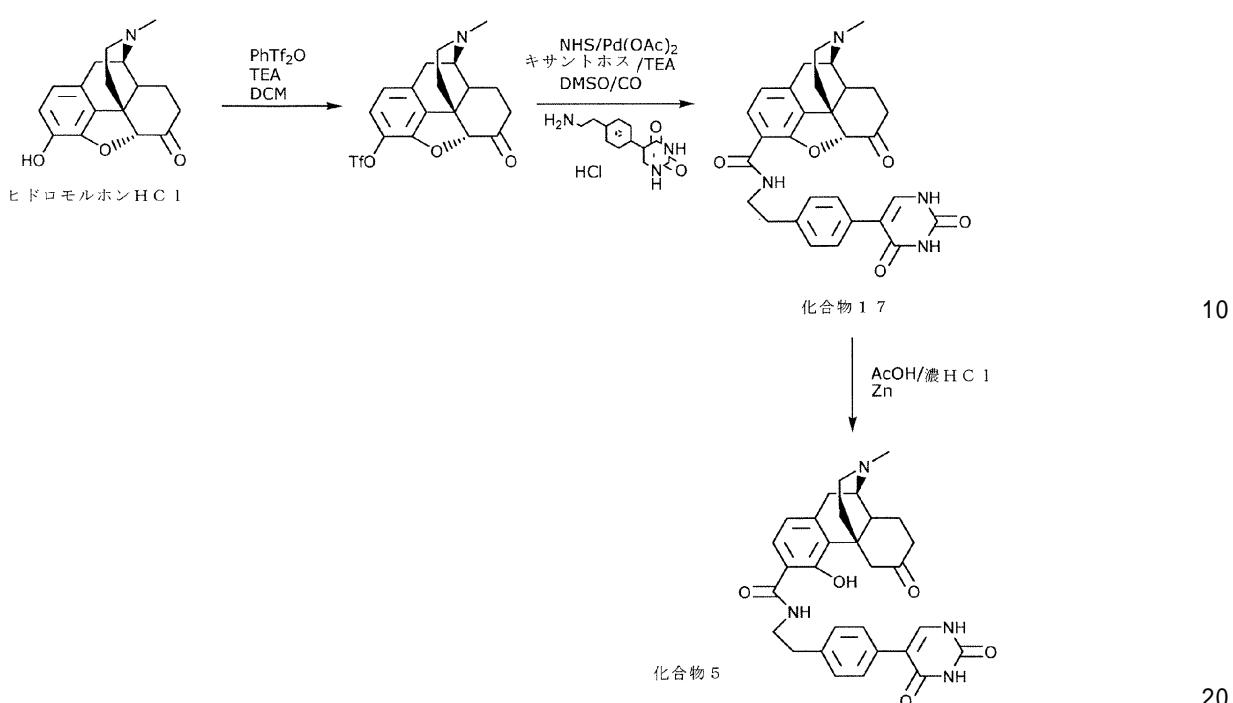
4,14-ジヒドロキシ-N-{2-[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]エチル}-17-メチル-6-オキソモルフィナン-3-カルボキサミド(3)(0.5g、0.9ミリモル)およびピリジン塩酸塩(5mL)の混合物を6時間150°で加熱した。反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(40mLで3回)で抽出した。水相を濾過し、収集した褐色固体を有機相と合わせ、洗浄し、蒸発乾固した。残留物をシリカ上で精製し、ジクロロメタン/メタノール(9:1)からジクロロメタン/メタノール中の16% NH<sub>3</sub>(9:1)で溶出し、白色固体として4,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキソ-N-{2-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル]エチル}モルフィナン-3-カルボキサミド(RDC6139)(0.15g)を得た。これをジクロロメタン/メタノール(3:1、20mL)に溶解し、マレイン酸(32mg、1当量)を添加した。反応混合物を4時間攪拌し、次いで、揮発物を40°で真空除去した。残留物を水から凍結乾燥し、白色固体として化合物11の4,14-ジヒドロキシ-17-メチル-6-オキソ-N-{2-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル]エチル}モルフィナン-3-カルボキサミドマレイン酸塩(0.17g、98%)を得た；LC/MS 529(M+H)<sup>+</sup>；NMR(D<sub>2</sub>O): 1.15-1.21(4H,m), 1.49-1.60(1H,m), 1.65-1.90(3H,m), 2.10-2.22(1H,m), 2.29-2.41(1H,m), 2.50-2.72(5H,m), 2.90-3.00(1H,m), 3.18-3.40(3H,m), 3.45-3.60(2H,m), 6.04(2H,s), 6.95-7.05(4H,m), 7.26(1H,m), 8.11(2H,b,s)。  
20

**【0128】**

実施例13：化合物5の合成

**【0129】**

## 【化12】



ヒドロモルホンHC1 (100 g、0.31モル)、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド) (114 g、0.32モル)、ジイソプロピルエチルアミン (215 mL、1.24モル) およびDCM (2 L) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮し、依然としてトリフリート試薬を含む粗生成物を得た。これを酢酸エチル/ヘキサン (1 L) の4:1の混合物に溶解させ、水 (1 Lで6回) で洗浄した。有機層を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧濃縮し、白色固体として生成物 (4R, 7aR, 12bS) - 3 - メチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 9 - イル - トリフルオロメタンスルホネート (120 g、93%収率)を得た。(4R, 7aR, 12bS) - 3 - メチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 9 - イル - トリフルオロメタンスルホネート (5 g、11.98ミリモル) を脱気したDMSO (80 mL) 中で攪拌した。N-ヒドロキシスクシンイミド (2.76 g、23.96ミリモル) を添加し、続いてトリエチルアミン (3.3 mL、23.96ミリモル)、酢酸パラジウム (0.27 g、1.2ミリモル) およびキサントホス (0.69 g、1.2ミリモル) を添加した。反応混合物を、一晩CO雰囲気下で、70°Cで攪拌した。混合物を放置して室温に戻し、5-(4-(2-アミノエチル)フェニル)ピリミジン - 2, 4 (1H、3H) - ジオン塩酸塩 (3.2 g、11.98ミリモル) およびトリエチルアミン (3.3 mL、23.96ミリモル) を添加した。反応物を5時間攪拌し、減圧下でDMSOを除去した。残留物をDCMと共に攪拌し、濾過して、褐色固体の((4R, 7aR, 12bS) - N - (4 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) フェネチル) - 3 - メチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 9 - カルボキサミド)を得 (6 g、79%粗収率)、これをそのまま次のステップで使用した。

## 【0130】

酢酸 (200 mL) 中の粗生成物 (4R, 7aR, 12bS) - N - (4 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) フェネチル) - 3 - メチル - 7 - オキソ - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 1H - 4, 12 - メタノベンゾフロ [3, 2 - e] イソキノリン - 9 - カルボキサミド) (5 g) の溶液に、

30

40

50

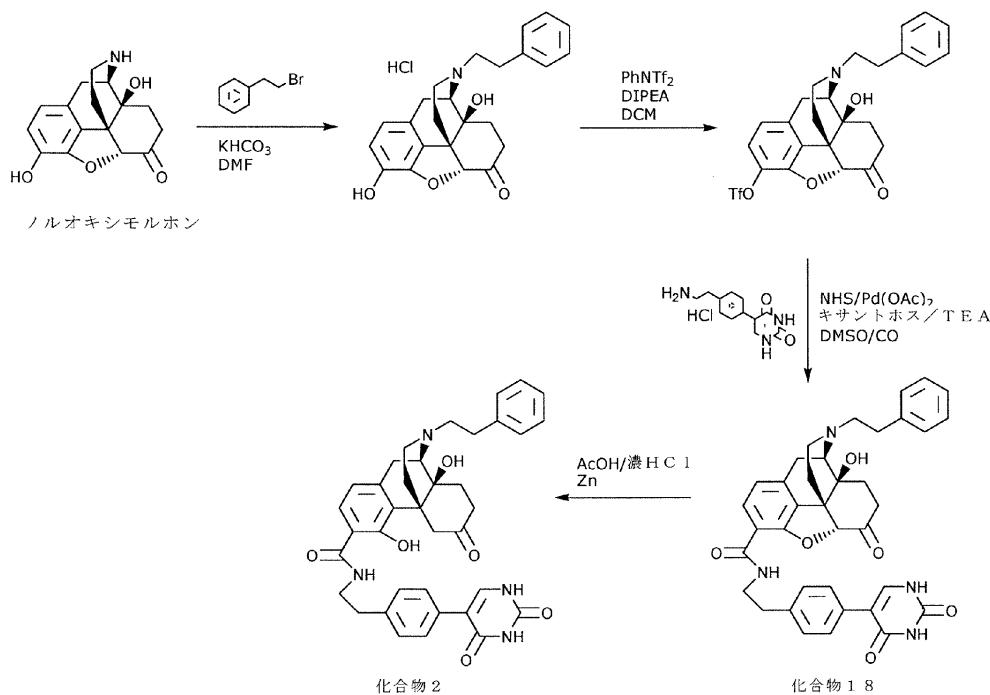
亜鉛粉末(12.6 g、190ミリモル)、続いて、濃HCl<sub>(aq)</sub>(7.5 mL)を添加した。反応物を2.5時間90°で加熱した。さらなる亜鉛粉末(47.6 g、717ミリモル)を24時間かけて少しづつ加えた。室温まで冷却した後、亜鉛塩を濾過により除去し、さらなる酢酸(80 mL)で洗浄した。合わせた酢酸溶液を減圧濃縮した。残留物を水酸化アンモニウム溶液(28%)で塩基性にし、Me-THF(500 mLで3回)で抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、白色固体として化合物5(4bS、9R)-N-(4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)フェネチル)-4-ヒドロキシ-11-メチル-6-オキソ-6,7,8,8a,9,10-ヘキサヒドロ-5H-9,4b-(エピミノエタノ)フェナントレン-3-カルボキサミド(0.89 g、收率18%)を得た; LC/MS 529(M+H)<sup>+</sup>; NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): 1.25-1.50(1H,m), 1.55-1.89(4H,m), 1.98(1H,d), 2.05-3.00(7H,m), 3.20-3.60(6H,m), 4.01(1H,d), 6.61(1H,d), 7.19(2H,d), 7.45(2H,d), 7.50-7.64(4H,m), 8.90(1H,bs), 11.20(1H,bs), 13.86(1H,bs)。

## 【0131】

実施例14：化合物2の合成

## 【0132】

## 【化13】



DMF(750 mL)中のノルオキシモルホン(40.0 g、139.2ミリモル)、炭酸水素カリウム(27.9 g、278.7ミリモル)、および(2-プロモエチル)ベンゼン(47.6 mL、348.0ミリモル)の混合物を70°で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(800 mL)および水(500 mL)に分離した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧除去した。粗残留物を2NのHCl<sub>(aq)</sub>(500 mL)と酢酸エチル(500 mL)の混合物と共に攪拌した。得られた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、乾燥させ(50)、(4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-ジヒドロキシ-3-フェネチル-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-4,12-メタノベンゾ[3,2-e]イソキノリン-7(7aH)-オン塩酸塩(46.6 g、109.0ミリモル、收率78%)を得た。

## 【0133】

10

20

30

40

50

D C M ( 1 L ) 中の ( 4 R , 4 a S , 7 a R , 1 2 b S ) - 4 a , 9 - ジヒドロキシ - 3 - フェネチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 1 2 - メタノベンゾフロ [ 3 , 2 - e ] イソキノリン - 7 ( 7 a H ) - オン塩酸塩 ( 4 6 . 6 g 、 1 0 9 . 0 ミリモル ) の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 7 6 mL 、 4 3 5 . 9 ミリモル ) 、続いて、N - フェニルビス ( トリフルオロメタンスルホンアミド ) ( 4 0 . 1 g 、 1 1 2 . 2 ミリモル ) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、残留物を 4 : 1 の酢酸エチル : ヘキサン ( 合計 5 0 0 mL ) に溶解した。有機相を水 ( 5 0 0 mL で 6 回 ) で洗浄し、乾燥させた ( Mg SO<sub>4</sub> ) 。濾過し、減圧下で溶媒を除去して、橙色油として ( 4 R , 4 a S , 7 a R , 1 2 b S ) - 4 a - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 3 - フェネチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロ - 1 H - 4 , 1 2 - メタノベ 10 ナゾフロ [ 3 , 2 - e ] イソキノリン - 9 - イルトリフルオロメタンスルホネート ( 5 7 . 0 g 、 1 0 9 . 0 ミリモル、収率 1 0 0 % ) を得た。

## 【 0 1 3 4 】

( 4 R , 4 a S , 7 a R , 1 2 b S ) - 4 a - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 3 - フェネチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロ - 1 H - 4 , 1 2 - メタノベ 20 ナゾフロ [ 3 , 2 - e ] イソキノリン - 9 - イルトリフルオロメタンスルホネート ( 6 . 2 6 g 、 1 2 . 0 ミリモル ) を脱気した DMSO ( 8 0 mL ) 中で攪拌した。N - ヒドロキシスクシンイミド ( 2 . 7 6 g 、 2 4 . 0 ミリモル ) を添加し、続いて、トリエチルアミン ( 3 . 3 4 mL 、 2 4 . 0 ミリモル ) 、酢酸パラジウム ( 2 6 9 mg 、 1 . 2 ミリモル ) およびキサントホス ( 6 9 3 mg 、 1 . 2 ミリモル ) を添加した。反応混合物を一晩 7 0 で、CO 雰囲気下で攪拌した。混合物を放置して室温まで戻し、5 - ( 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン塩酸塩 ( 2 . 0 g , 8 . 0 ミリモル ) およびトリエチルアミン ( 1 . 7 mL 、 1 2 . 0 ミリモル ) を添加した。反応物を 3 時間攪拌し、減圧下で DMSO を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( DCM 中 0 ~ 3 % の MeOH ( NH<sub>3</sub> ) ) に供した。有機相を合わせ、溶媒を減圧除去し、( 5 a ) - N - { 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ) フェニル ] エチル } - 1 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 7 - ( 2 - フェニルエチル ) - 4 , 5 - エポキシモルフィナン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 - 1 8 ; 4 . 7 g 、 7 . 4 ミリモル、収率 6 2 % ) を得た。

## 【 0 1 3 5 】

酢酸 ( 2 0 0 mL ) 中の N - { 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ) フェニル ] エチル } - 1 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 7 - ( 2 - フェニルエチル ) - 4 , 5 - エポキシモルフィナン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 - 1 8 ) ( 4 . 7 g 、 7 . 4 ミリモル ) の溶液に、亜鉛粉末 ( 1 4 . 6 g 、 2 2 3 ミリモル ) 、続いて、濃 HCl ( aq ) ( 8 mL ) を添加した。反応物を 1 時間 9 0 で加熱し、その後、さらに亜鉛粉末 ( 1 4 . 6 g ) を添加した。反応物をさらに 2 時間、同じ温度で保持した。反応混合物を放置して冷却し、濾過した。亜鉛残留物をさらなる酢酸 ( 1 0 0 mL ) で洗浄した。合わせた酢酸溶液を減圧濃縮した。残留物を水酸化アンモニウム溶液 ( 2 8 % ) で塩基性にし、沈殿した固体を濾過により単離した。沈殿物を水で洗浄し、デシケーター中で一晩乾燥させた。物質を分取 HPLC により精製し、白色固体として化合物 2 の N - { 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ) フェニル ] エチル } - 4 , 1 4 - ジヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 7 - ( 2 - フェニルエチル ) モルフィナン - 3 - カルボキサミド ( 1 . 1 7 g 、 1 . 8 5 ミリモル、収率 2 5 % ) を得た；LC / MS 6 3 5 ( M + H )<sup>+</sup> ; NMR ( DMSO - D<sub>6</sub> ) : 5 0 2 - 1 3 3 - 9 \_ 1 H - 3 . j d f : 1 . 4 0 - 1 . 5 0 ( 1 H , m ) , 1 . 6 0 - 1 . 7 0 ( 2 H , m ) , 1 . 7 8 - 1 . 9 5 ( 3 H , m ) , 2 . 5 0 - 2 . 5 8 ( 2 H , m ) , 2 . 5 9 - 2 . 6 7 ( 3 H , m ) , 2 . 6 8 - 2 . 7 7 ( 3 H , m ) , 2 . 7 8 - 2 . 9 0 ( 4 H , m ) , 2 . 9 1 - 3 . 2 0 ( 2 H , m ) , 3 . 7 7 ( 1 H , d ) , 4 . 3 0 ( 1 H , s ) , 6 . 6 1 ( 1 H , d ) , 7 . 1 0 - 7 . 3 2 ( 7 H , m ) , 7 . 4 4 ( 2 H , d ) , 7 . 5 4 ( 2 H , d ) , 8 . 9 1 ( 1 H , t ) , 1 1 . 0 7 ( 1 H , b s ) , 1 1 . 2 0 ( 1 H , b s ) , 1 3 . 50

94 ( 1 H , b s ) 。

**【 0 1 3 6 】**

実施例 15 :  $\mu$ 、および受容体に対する結合親和性の決定

受容体結合（インビトロアッセイ）

$\mu$ 、および受容体に対する  $K_i$ （結合親和性）を、競合置換アッセイ（Neumeier, 2003）を使用して前述の方法で測定した。クローニングしたヒトオピオイド受容体の一種を安定に発現する CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞からの膜タンパク質を、50 mMのTris-HCl、pH 7.5の最終容量1 mL中の0.25 nMの[3H]DAMGO、0.2 nMの[3H]ナルトリンドールまたは1 nMの[3H]U69,593の存在下で、25度で12種類の異なる濃度の化合物とインキュベートした。<sup>10</sup> [3H]DAMGOおよび[3H]U69,593については、60分のインキュベーション時間を用いた。[3H]ナルトリンドールと受容体との結合が遅いため、この放射性リガンドとは3時間のインキュベーションを用いた。[3H]ナルトリンドールとインキュベートした試料は、10 mMのMgCl<sub>2</sub>および0.5 mMのフェニルメチルスルホニルフルオリドも含んでいた。非特異的結合を、10  $\mu$ Mのナロキソンを含めることによって測定した。ブランデル48ウェルセルハーベスターを用いて、シュライヒャー&シュエル（Schleicher & Schuell）の32番のガラス纖維フィルターに試料を通過させて結合を止めた。その後、これらのフィルターを、3 mLの冷たい50 mMのTris-HCl、pH 7.5を用いて3回洗浄し、2 mLのEcoscint Aシンチレーション流体中でカウントした。<sup>20</sup> [3H]ナルトリンドールと[3H]U69,593の結合については、これらのフィルターを、使用前に少なくとも60分間、0.1%ポリエチレンイミン中に浸漬した。IC<sub>50</sub>値は、対数プロビット分析に対する最小二乗適合により計算した。非標識化合物の  $K_i$  値は、以下の方程式から計算した：

**【 0 1 3 7 】**

（数1）

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + s)$$

式中、S = (放射性リガンドの濃度) / (放射性リガンドの  $K_d$ ) (Cheng and Prusoff, 1973)。

**【 0 1 3 8 】**

実施例 16 : 機能的活性 (GTP S 結合)

[<sup>35</sup>S]GTP Sアッセイは、安定にトランスフェクトされた細胞を用いた研究において、アゴニスト結合後のG-タンパク質活性化のレベルを定量することにより、化合物の機能的特性を測定し、化合物の効力の尺度であると考えられる。クローニングしたヒト  $\mu$ オピオイド受容体を安定に発現する CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞からの膜を実験に使用した。0.5 mLの最終体積で、12種類の異なる濃度の各試験化合物を、ヒト  $\mu$ オピオイド受容体を安定に発現する CHO 細胞膜 7.5  $\mu$ g とインキュベートした。アッセイ緩衝液は、50 mMのTris-HCl、pH 7.4、3 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.2 mMのEGTA、3  $\mu$ MのGDP、および100 mMのNaClからなっていた。<sup>30</sup> [35S]GTP Sの最終濃度は、0.080 nMであった。非特異的結合は、10  $\mu$ MのGTP Sを含めることにより測定した。結合を、膜の添加によって開始した。30度で60分のインキュベーション後、シュライヒャー&シュエルの32番のガラス纖維フィルターに試料を通過させた。これらのフィルターを、冷たい50 mMのTris-HCl、pH 7.5で3回洗浄し、2 mLのEcoscintシンチレーション流体中でカウントした。データは、平均  $E_{max}$  および  $EC_{50}$  値  $\pm$  標準誤差である。 $E_{max}$  値の計算については、基本となる[35S]GTP S結合を0%に設定し、100%の[35S]GTP Sの結合レベルを、DAMGOで達成した最大結合に設定した。表Dの化合物は、[35S]GTP S結合  $EC_{50}$  値が1.3 nMと300 nMの間であり、 $E_{max}$  値が70%と140%の間であることを示す。<sup>40</sup>

**【 0 1 3 9 】**

実施例 17 : インビボの行動学的研究

マウスのグループ（1グループあたりn=5；>60日、20～25gの重量）に、最初の観測期間30分前にビヒクリ（0.9%の滅菌生理食塩水）または試験化合物（10mg/kgの遊離塩基、SC）を投与した。挙尾の発生、立毛、自発運動の亢進、自発運動の抑制、ケージの旋回、鎮静剤の使用、呼吸異常、利尿、発作活動および死亡の発生を、投与後0.5、1、2、4、6、24時間の時点で記録した。

【0140】

以下のデータは、一連の化合物の末梢制限を示す。これを発明者らの臨床観察アッセイで試験し、マウスに10mg/kgの薬物を皮下注射し、行動を24時間にわたって記録する。10mg/kgのモルヒネ（化合物-A）および化合物-Bの両方のSC用量で、脳におけるμアゴニズムを反映する深刻な影響が示され、化合物-Bのグループでは死亡が観察された。試験したヘテロアリール化合物においては、行動的影響および死亡は観察されなかった。  
10

【0141】

化合物1～11の結合親和性を表Dに示す。

【0142】

【表4】

表D

番号	化合物	10 mg/kg の皮下注射後の臨床的観察	結合親和性			$\mu$ 受容体のインビトロ機能アゴニズム
			$\mu$ (K <sub>i</sub> , n <sub>m</sub> )	$\kappa$ (K <sub>i</sub> , n <sub>m</sub> )	$\delta$ (K <sub>i</sub> , n <sub>m</sub> )	
A		多数の中枢神経系様の影響：挙尾、自発運動の亢進、旋回	0.32	230	11	あり
B		血管浮腫；挙尾、自発運動の亢進、死亡	0.39	0.71	5.4	あり
1		なし	27	850	490	あり
2		なし	0.66	> 1 uM	24	あり

10

20

30

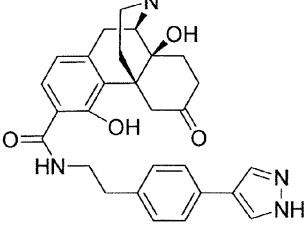
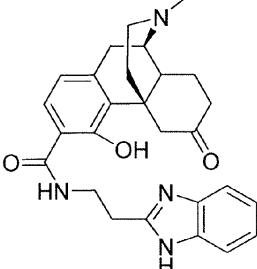
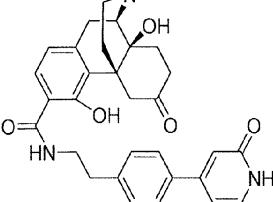
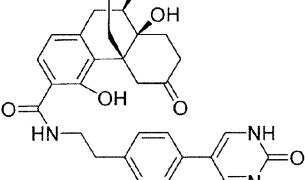
3		なし	0.63	180	17	あり
4		なし	1.3	190	>1 u M	あり
5		なし	1.7	680	51	あり
6		なし	3.5	1000	97	あり
7		なし	0.52	860	42	あり

10

20

30

40

8		なし	0.15	19	2.1	あり
9		なし	1.7	400	280	あり
10		なし	0.43	140	10	あり
11		なし	1.6		> 1 u M	あり

【0143】

**実施例18：ラットにおけるCFA誘発性体重負荷欠陥**

動物に、実験開始前の2日間、体重負荷試験装置に慣れさせた。0日目に、ラットを未処置の後足のベースライン体重負荷を測定するために体重負荷装置で試験した。ベースライン試験後、動物に、完全フロイントアジュバント(CFA)を足底内注射した。ロッキングハブおよび25G針を有する注射器を用いて、軽いイソフルラン麻酔下で、左後ろの足底内投与により、ラットに100%のCFA(1.0mg/ml)100μLを注射した。右後ろの反対側の足には処置しなかった。

【0144】

CFA処置ラット(1日目)における関節炎の発症後に、モルヒネまたは化合物4を用いた処置(関節内)を行った。0.3mlのインスリン注射器を用いて、軽い(3%)イソフルラン麻酔下で、動物に試験化合物を足底内投与した。試験化合物の投与の間、動物に与えられた麻酔の量は、非常に短い期間であるために制限され、5分の時点での体重負荷の測定を妨げなかった。1日目(CFA後24時間)、体重負荷におけるCFA誘発性変化を測定するために、ラットを体重負荷装置で試験した。試験後、3、10または100μgの用量を含有する50μlの総体積で、動物に試験化合物(モルヒネまたは化合物4)を足底内注射した。化合物4およびモルヒネ(10μg/足)の鎮痛効果に対するナロキソンの阻害効果を、末梢に制限されるオピオイドアンタゴニストであるナロキソンメチオジド75μgの同時の足底内投与により試験した。試験化合物の投与後、動物を以下の時点にて体重負荷装置で再試験した：試験化合物投与後5、15、30、60および1

10

20

30

40

50

20分。1日目の120分の時点でのCFA誘発性体重負荷において有意な変化がある場合に、動物を2日目(CFA後)に再試験した。

#### 【0145】

化合物4の投与(足底内)は、3、10および30μg/足においてCFA誘発性体重負荷欠陥の用量依存的反転をもたらした。化合物4の鎮痛効果は、モルヒネで見られた効果と同等であった(図1および図2)。化合物4またはモルヒネ(10μg/足)の鎮痛効果は、末梢に制限されるオピオイドアンタゴニストであるナロキソンメチオジド75μgの同時の足底内投与によって顕著に阻害される。ナロキソンメチオジドの足底内投与による鎮痛の遮断は、化合物4およびモルヒネの末梢鎮痛効果を示唆する。

#### 【0146】

##### 実施例19：中枢を介する鎮痛のラットホットプレートモデル

化合物4の皮下(SC)投与の潜在的な抗侵害受容特性を、抗侵害受容のラットホットプレート試験において10、30、および100mg/kgの用量で評価した。7.5mg/kgでのSC投与の時に、(参照化合物として使用される)モルヒネが最大(60秒)の抗侵害受容作用をもたらした(本明細書および前の組織内の実験で示される)。

#### 【0147】

SC注射により化合物4またはモルヒネ(7.5mg/kg)を投与する直前に、ラットをベースラインホットプレート応答(52.5)に設定したホットプレート上における1本の足の待ち時間)について試験した。次に、ラットを5、30、60、120、240および360分後に、ホットプレート上で試験した。1本の後足をなめるのにかかった時間の量を測定し、それを反応潜時と考える。各実験グループについて反応潜時の平均および標準誤差を計算し、時間に対する平均ホットプレート潜伏を示すグラフを、グラフパッドプリズムを用いて作成した。試験化合物投与後にベースラインを上回る平均反応潜時の増加は、抗侵害受容効果を示す。

#### 【0148】

化合物4が、試験した最高用量(100mg/kg)における準最大効果で、ホットプレートでのモルヒネよりも顕著に活性が低かったことは、化合物4の顕著な末梢制限を示唆する(図3)。

#### 【0149】

##### 実施例20：疼痛のホルマリンモデル

絶食していない雄のHarlanラットを、(該当する場合に)試験室および試験日の時間、ならびに試験日のバランスをとるために、無作為化ブロック研究設計に従って処置グループに割り当てた。各ラットにビヒクルまたは試験化合物のいずれかを皮下投与し、次いで、それらの割り当てられた試験室に入れ、チャンバーの囲いドアを開けたまま、25~30分間馴化させた。この期間の間にはデータを収集しなかった。順化期間後、チャンバー1から各ラットをそれぞれ取り出し、右後足の足底面に5%ホルマリンを皮下投与した(ホルマリンは、37%のストック溶液から作製し、生理食塩水で5%まで希釈した)。

#### 【0150】

最初のラットをチャンバー1に再び置き、チャンバーのドアを閉じて、掛け金を掛けた時に、データ収集を開始した(ソフトウェア上で1分間の馴化画面をスキップした)。経験的に決定される閾値(静かに呼吸するか匂いを嗅いでいるラットと視覚的に一致した任意の負荷ユニットの値)を超えた動的な力の変化を有する1秒のビンの数として定義される(「秒数」とも定義される)事象の数を、5分間隔で集計した。対照ラットでは、事象の数は、最初、5分以内に増加し、その後、ホルマリン投与(ホルマリン試験のフェーズI、または初期段階)後の5分間(休止期)に減少し、ホルマリン試験のその後の35分間(フェーズII、または後期)に再び増加する。このシステムで検出されるホルマリン誘発性の動きには、影響を受けた足をなめることおよび尻込みすることだけでなく、ホッピングならびに旋回が含まれる。

#### 【0151】

10

20

30

40

50

ホルマリン試験における用量反応曲線またはスクリーニングの分析のまとめを構成するために、ホルマリン投与後の最初の5分間の事象の合計数は、フェーズI（初期段階）であると考えられ、ホルマリン投与後の11～35分間の事象の合計数は、フェーズII（後期段階）であると考えられた。データを、一方向ANOVAを用いて分析し、薬物処置グループの比較は、JMP統計ソフトウェア(SAS Institute Inc.、ケアリー、ノースカロライナ州)を利用して、用量反応曲線および2群（すなわちビヒクル対陽性対照）の比較のためのスクエア根t検定について適切な統計学者誘導試験、最も一般的にはダネットを用いて対照グループと比較した。データを、平均±標準誤差として表した。 $ED_{50}$ は、グラフパッドプリズムソフトウェアを用いて計算した。

## 【0152】

10

化合物4の皮下投与は、ホルマリン誘発事象の用量依存的な反転をもたらした。化合物4の抗侵害受容（鎮痛）効果（ $ED_{50}$  3.62 mg/kg）は、モルヒネ（ $ED_{50}$  2.4 mg/kg）と同等であった。図4に示すとおり、10 mg/kg用量のモルヒネは、ホルマリンの初期および後期の効果の両方を完全に軽減し、抗侵害受容作用（鎮痛）に対する中枢を介する効果（初期段階）および末梢を介する効果（後期）の両方を示唆する。初期よりも後期の効果において化合物4はよりロバストな効果を示し、末梢炎症性疼痛に対する末梢を介する優先的な効果を示唆する。

## 【0153】

実施例21：炎症性疼痛の酢酸誘発性ライジングモデル

20

モルヒネの腹腔内投与は、 $ED_{50}$ が0.25 mg/kgであるマウスにおける1%酢酸の腹腔内投与により誘発されるライジングを用量依存的に阻止する。マウスの1%酢酸誘発性ライジングアッセイにおける化合物4の腹腔内投与の鎮痛効果の用量反応を測定した。

## 【0154】

30

試験30分前に、マウスのグループ（1グループ当たりn=10）にビヒクル対照（0.9%生理食塩水）、モルヒネまたは化合物4を腹腔内投与し、その後、試験5分前に1%酢酸の投与を行った。ライジングの数を、15分間（3つの連続した5分間の時間範囲）計数した。ライジングとみなされる動きには、以下の基準の2つ以上が満たされた：

- ・背柱の知覚できる凹曲度（骨盤の傾きと呼ばれる）- 側面から見て凹形状を作る尾脊椎（caudal spine）領域の背側の動き；左右いずれかの腰の動き；またはその両方

- ・より深刻な凹面脊柱湾曲は垂直のライジングと考えられた。
- ・地面まで下がろうと努力をした腹部。
- ・後方に伸びるか、伸ばした後ろ足、身体、またはその両方。
- ・土台から上方にはじかれる尾（通常は骨盤の傾きとは別に生じない）
- ・一連の複数のライジングが発生した場合、再びライジングを行う前にマウスが「正常」の姿勢に戻った時、個々のライジングの終わりを決定した。「正常の」姿勢は、上記に列挙したものと反対の動き（例えば、脊柱の凹形状の湾曲、伸ばされない足、下げられない腹部、まっすぐな位置または弛緩位における尾など）として定義される。

## 【0155】

40

15分間の試験セッションにわたるライジングの総数を、全てのデータ分析に使用した。グラフパッドプリズムを用いて、全データを、生理食塩水ビヒクル対照グループによつてもたらされるライジングの数に基づき、分析用の毎日のビヒクル対照からの変化率（%）に変換した（変化率% = 試験グループ中のライジングの数 / 毎日のビヒクル対照グループのライジングの平均数 × 100）。毎日のビヒクル対照からの変化率（%）の $ED_{50}$ を、モルヒネおよび化合物4について、グラフパッドプリズムソフトウェアを用いて計算した。

## 【0156】

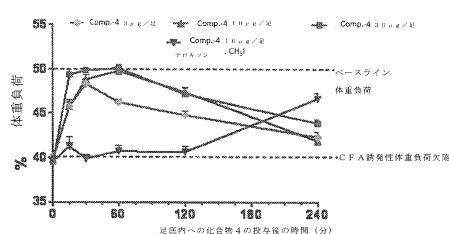
図5に示すとおり、化合物4の投与（腹腔内）は、0.7 mg/kgの計算された $ED_{50}$ で用量依存的に酢酸誘発性ライジングを阻止した。

50

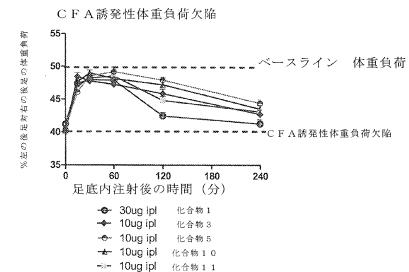
【 0 1 5 7 】

本発明を、特にその好ましい実施形態を参照して示し、説明してきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態および細部に様々な変更がなされ得ることは当業者には理解されるであろう。

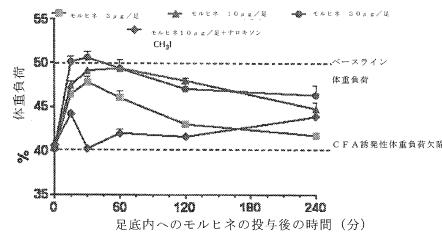
【 义 1 】



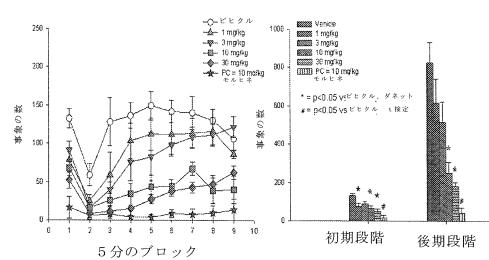
【図3】



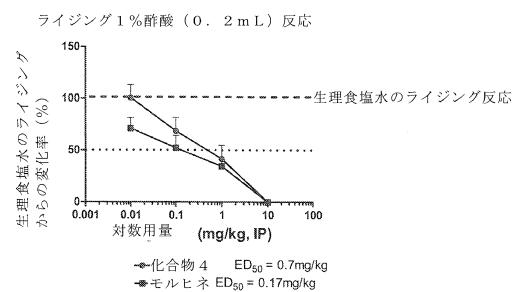
【 四 2 】



【図4】



【図5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02

(72)発明者 アーネル , デリック

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 02474 , アーリントン , 54 ミルトン ストリート

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2010 - 535814 (JP, A)

国際公開第2010 / 011619 (WO, A1)

国際公開第2011 / 119605 (WO, A2)

特表2009 - 502808 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07D 401 / 00 - 421 / 14

C 07D 487 / 00 - 491 / 22

A 61K 31 / 33 - 33 / 44

A 61P 1 / 00 - 43 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )