

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-143940

(P2010-143940A)

(43) 公開日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 221/22</b> (2006.01)	C07D 221/22 CSP	4C034
<b>A61K 31/451</b> (2006.01)	A61K 31/451	4C086
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 39/00 (2006.01)	A61P 43/00 105	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 39/00	

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-18781 (P2010-18781)	(71) 出願人	500240896 リサーチ・トライアングル・インスティテュート
(22) 出願日	平成22年1月29日 (2010.1.29)		アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・27709・リサーチ・トライアングル・パーク・ピー・オー・ボックス・12194・コーンウォーリス・ロード・3040
(62) 分割の表示	特願2000-535340 (P2000-535340) の分割	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
原出願日	平成11年3月9日 (1999.3.9)		
(31) 優先権主張番号	60/077,402	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(32) 優先日	平成10年3月10日 (1998.3.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(31) 優先権主張番号	60/107,902		
(32) 優先日	平成10年11月10日 (1998.11.10)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

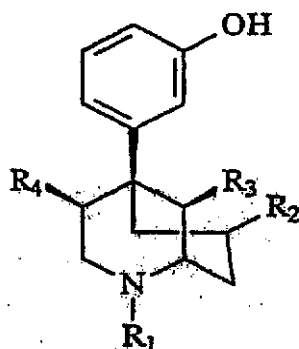
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なオピエート化合物、その調製法及び使用法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 オピオイドレセプターに結合することにより、ヘロイン中毒治療剤、鎮痛剤、ミュー誘導呼吸障害の改善剤、細胞増殖抑制剤、抗偏頭痛剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、抗関節炎剤、抗アレルギー剤、抗ウイルス剤、抗下痢剤、抗鬱剤、尿石剤、抗咳剤、アルコール中毒を治療するための薬剤、低血圧剤、または肥満症治療剤などに使用できる化合物の提供。

【解決手段】 下記一般式式 (III) によって表される化合物、及びその製薬学的に許容可能な塩。

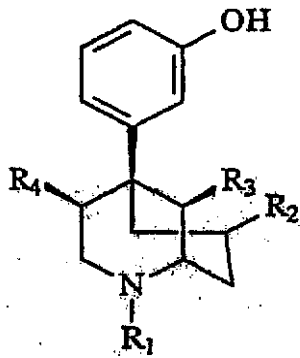


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (III) :

【化 1】



(III)

10

[式中、

$R_1$  はアルキル基またはアラルキル基であり；

$R_2$  は水素、アルキル基、アラルキル基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NHC(O)R_5$ 、または $-NRC(O)R_5$ であり；

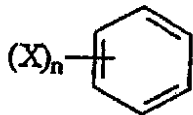
20

$R_3$  及び  $R_4$  は水素またはメチルであり、 $R_3$  がメチルの場合  $R_4$  は水素であり、 $R_3$  が水素の場合  $R_4$  はメチルであり；

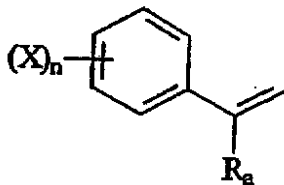
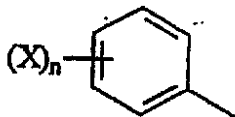
$R$  はそれぞれ独立に、アルキル基、アリアル基、またはアラルキル基であり；

$R_5$  は以下の式であり；

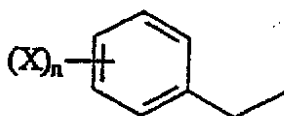
【化 2】



30



40



$X$  はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR$ 、アルキル基、アリアル基、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR$ 、または $-C(O)N(R)_2$ であり；

$R$  はそれぞれ独立に、アルキル基、アリアル基、またはアラルキル基であり；

50

$n$  は 0 または 1 から 5 の整数であり ; 並びに

$R_a$  は水素またはアルキル基である]

によって表される化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

$R_1$  が  $C_{1-8}$  アルキル基またはアリール -  $C_{1-4}$  アルキル基であり、 $R_3$  がメチルであり、 $R_4$  が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$R_1$  が  $C_{1-8}$  アルキル基またはフェニル -  $C_{1-4}$  アルキル基である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

$R_1$  が  $C_{1-8}$  アルキル基またはアリール -  $C_{1-4}$  アルキル基であり、 $R_3$  が水素であり、 $R_4$  がメチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

$R_1$  が  $C_{1-8}$  アルキル基またはフェニル -  $C_{1-4}$  アルキル基である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

$R_2$  が = O である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物を含む、オピオイドレセプター結合剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なオピオイドレセプターアンタゴニスト及びアゴニスト、これらの化合物の調製法、及び使用法に関する。

【背景技術】

【0002】

オピオイドレセプター系は、過去 80 年に亘り熱心に研究されており、主としてモルヒネと関連する悪習の可能性を有さない鎮痛剤についての研究によって進められている。これらの研究が不成功だった一方で、オピオイド系の我々の理解は非常に増大した。この系の我々の理解の顕著なブレイクスルーは、オピオイドの薬理学がレセプターベースであるという認識として生じた。この格好の観点から、研究の焦点は、個々のレセプターに特異的な生理学的機能を与えることを究極の目的とするレセプターサブタイプの同定に向けられた。今日ではレセプター系は、OP1、OP2 及び OP3 (デルタ、カッパ及びミュー) という 3 種の異なるサブタイプより成ることが周知であり、これらの各々がクローン化され、3 種の異なる染色体から由来することが示されている。オピオイドレセプターの議論については、Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 17, 第 4 版, 1996, pp.858-881 を参照。しかしながら、主鎖のそれぞれの中に含まれるサブタイプの数については依然として少数であり、多くのものがこれらの線に沿って研究されている一方で、サブタイプに機能を与える過程は未だ活発な調査が必要な領域である。

【0003】

オピオイドレセプター系は、過去 80 年に亘り熱心に研究されており、主としてモルヒネと関連する悪習の可能性を有さない鎮痛剤についての研究によって進められている。これらの努力が今日まで不成功である一方で、最近の研究は、成功のための最高の可能性を有するデルタオピオイドレセプター系について強調されている。主としてデルタオピオイドレセプターを通じて機能するアゴニストは、主としてミューオピオイドレセプターで機能するモルヒネと関連する副作用の多くを最小化する一方で、痛みを緩和することが示されている。これらの非所望の副作用は、肉体的な依存性、呼吸障害、及び胃腸の運動の問題を含む。これらの発見は、高いデルタレセプター選択的アゴニストの因子の生産に対して向けられる研究努力の劇的な増大を導いた。多くのこの努力が、in vivo での増大した安定性及び中枢神経系に浸透する能力のため、ペプチドではなくて小分子の発見に存する

10

20

30

40

50

## 【0004】

## I .

非常にレセプター選択的なオピオイド精製アンタゴニストの因子の発見は、多年にわたる生化学者の目的であった<sup>1, 2</sup>。分子プローブとして、アンタゴニストは、非常に複雑なオピオイドレセプター系の構造と生理学的機能の両者の研究における有用なツールとして機能している。過去10年間に亘るPortogheseと共同研究者の素晴らしい研究によって証明されたように多くのことが成し遂げられており、その研究はナルトレキソンベースのカップ及びデルタレセプターサブタイプ選択的アンタゴニスト、ノルビナルトルフィミン<sup>3</sup> (1, nor-BNI)及びナルトルインドール<sup>4</sup> (2, NTI)のそれぞれの発見を導いた。Portogheseの発見に引き続き、SmithKline Beechamの研究者は最近、オクタヒドロイソキノリン(3, SB 205588)が、ナルトルインドール断片化から明らかに生じる、第二世代の非常に強力な選択的デルタアンタゴニストであることを報告した<sup>5</sup>。一つの特異的な研究の目的は、精製アンタゴニスト活性を示す、N-置換(+)-(3R,4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(4a)クラスの化合物からの、オピオイドレセプター選択的可逆的結合リガンドの発見である<sup>6</sup>。これらの化合物は、オピオイドレセプターについての分子プローブとして有用であり、並びに物質乱用及び他のCNS疾患の治療のための潜在的な薬剤候補として有用であろう<sup>7</sup>。ミューアンタゴニストは薬剤乱用治療において数年間使用されている一方で、最近の発見は、カップアンタゴニストがより効率的で長期継続的な治療ストラテジーを提供することが可能であることを示唆する<sup>8</sup>。4aの非常に各種のN-置換誘導体が調製されているが、5aに対するミュー選択性が最近示されるまで<sup>9</sup>、何れもオピオイドレセプターサブタイプ間の選択性を示していなかった。これらの化合物の精製アンタゴニスト活性はN-置換基に依存しないので、分子のこの部分の複数の変化が、結合親和性及び考え得るレセプター選択性に影響するが、基本的なアンタゴニスト特性を改変しないものと予測される。この性質は、このクラスのアンタゴニストをモルホンベースの化合物と区別し、後者はアシルまたはシクロプロピルメチルのようなN-置換基を有する場合のみ精製アンタゴニストの挙動を示し、メチル、エチルまたはフェニルでは示さない<sup>10</sup>。4aのN-置換体は、複数の異なるタイプのN-置換体が高い結合親和性を示すリガンドを提供するために、非常に大きいまたは非常に適応性の何れかであるものとして記載されている親油性結合ドメインと相互作用すると現在考慮されている<sup>11</sup>。ミューオピオイドレセプターに対する最大の能力及び選択性は、N-置換体が化合物5a-dによって表されるような3個の原子によってピペリジン窒素から分離された親油性部分(フェニルまたはシクロヘキシル環)を取り込む場合に達成される。 -選択的化合物の合成は、重要な目的のままである

10

20

30

## 【0005】

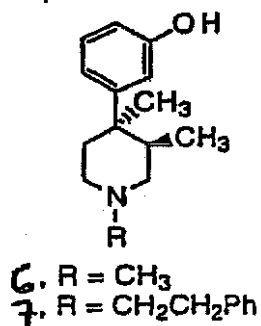
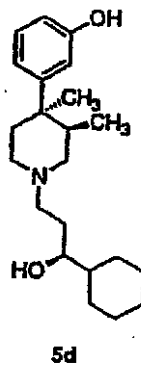
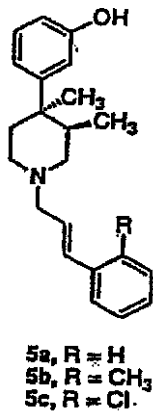
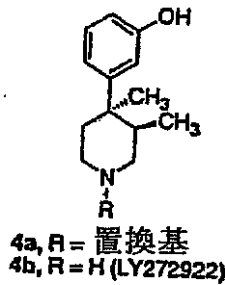
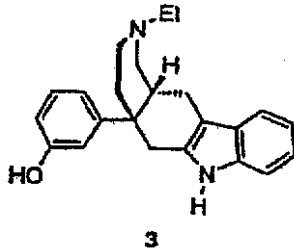
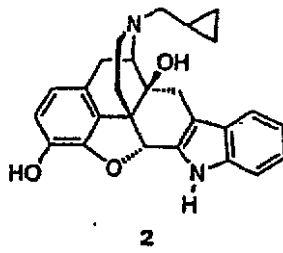
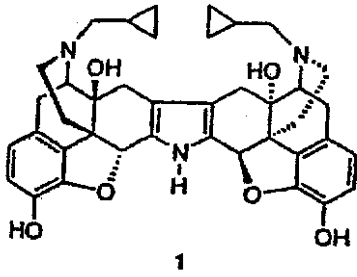
## I I .

6及び7のようなN-置換(±)-トランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンの誘導体は、非選択的で強力なオピオイド精製アンタゴニスト活性を有することが周知である<sup>12-16</sup>。オピオイドアンタゴニストのフェニルピペリジンクラスの早期の研究により、アゴニスト4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンにアンタゴニスト活性を与えるのに必要且つ十分なものとして、3-メチル置換基及びそのトランス相対的關係が同定された<sup>12</sup>。この性質は、オピオイドアンタゴニスト活性の発現のために特定のN-置換基(即ちアシル、シクロプロピルメチル)に依存するオキシモルホンから、フェニルピペリジンを区別した<sup>17</sup>。さらなる研究により、フェニルピペリジンアンタゴニストにおけるN-置換基は、その能力及び効力を制御することが示された<sup>15</sup>。従って、トランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンと同様の治療上の効果を有するが、異なる構造要素に基づく化合物の必要性が存在する。

40

## 【0006】

## 【化1】



10

20

30

40

## 【0007】

## I I I .

オピオイドアゴニストの数多くの構造のタイプが発見されており、その幾つかはメタドン、メペリジン、フェンタニル及びペンタゾシンのようなものであり、並びに痛みの治療のための重要な薬剤となっている<sup>10</sup>。しかしながら、強力オピオイド精製アンタゴニスト活性を示すものは数個の構造タイプのみである<sup>10, 7</sup>。最近数年のヘロインの使用の復活は、他の物質乱用の治療のためのオピオイドアンタゴニストの示された有効性が、オピオイドレセプターに対する新規なアンタゴニストの開発に新しい興味の拍車をつけていることと関連する。

50

## 【0008】

ナロキソン(8a)及びナルトレキソン(8b)のようなオキシモルホン関連化合物は、アンタゴニスト活性がN-置換基に依存する場合、過去数年に亘り顕著な注意が向けられている<sup>10</sup>。例えば、Portoghese及び共同研究者によるパイオニア的研究は、プロトタイプとなるカップ及びデルタオピオイドレセプターアンタゴニスト、ノルビナルトルフィミン(1, nor-BNI)及びナルトルインドール(2, NTI)の開発を導いた。対照的に、N-置換トランス-3,4-ジメチル-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジんクラスの精製アンタゴニストは、比較的注意が払われなかった。N-メチル類似体9a、並びに9b,9c(LY255582)および9dのようなN-置換類似体の研究は、精製アンタゴニスト活性が、3-メチル置換基及びピペリジん環の4-メチル置換基とのトランス相対的關係に依存し、オキシモルホンクラスとは異なり、N-置換基の性質に非依存的であることを示した<sup>7, 16, 17, 6, 13, 14</sup>。興味深いことに、3,4-ジメチルシスアイソマー9eは、混合したアゴニスト-アンタゴニストであることが見出された。May及び共同研究者<sup>18</sup>は、モルファン構造中のピペリジん環に対して水平構造にロックされた5-(3-ヒドロキシフェニル)基を有する、シス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジんと比較して相対的配置にある9-メチル基を有する2,9-ジメチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(10a)が、弱い精製アンタゴニストであることを報告した。

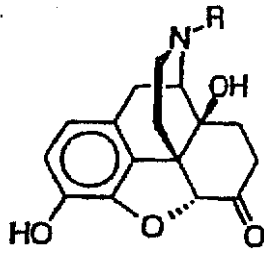
10

2,9-ジメチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(10b)も2,4-ジメチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(10g)も、これらの構造的アイソマーに対する合成可能性を欠いていたため報告されていなかった。従って、2,9-モルファン及び2,4-モルファンの成功した合成調製が、オピオイドレセプター結合化合物の分野における重要な目的として存在する。

20

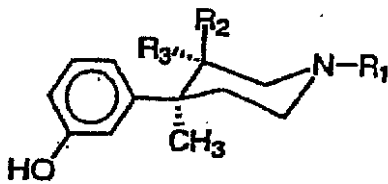
## 【0009】

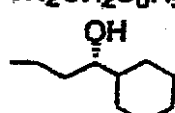
【化2】




- 8 a, R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>  
 b, R = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>

10



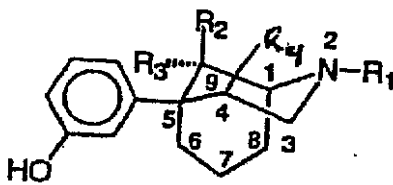
- 9 a, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H  
 b, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H  
 c, R<sub>1</sub> = , R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H

20

- d, R<sub>1</sub> = , R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H

- e, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>

30



- 10 a, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H  
 b, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H  
 c, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H  
 d, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H  
 e, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H  
 f, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H  
 g, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> & R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>

40

【0010】

I V .

モルフィンに対して減少した副作用プロファイルを有するアンタゴニストの研究において、多くの努力がモルフィン及び同種物の機能を介在するμオピオイドレセプターと拮抗する または オピオイドレセプターを介して機能するオピオイドの発見に向けて拡大している<sup>10</sup>。BW373U86(11)<sup>19</sup>及びSNC-80(12)<sup>20</sup>は、オピオイドレセプターに対して

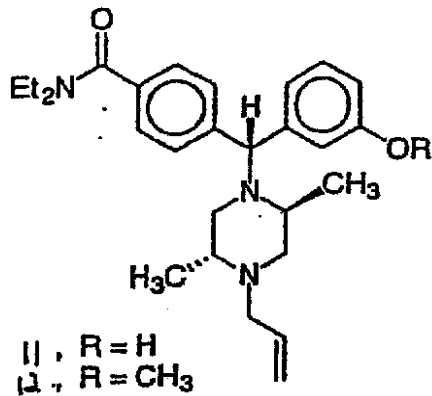
50

選択的であると発見されたオピオイドアゴニストの一つのクラスを表す。明白なオピオイドメッセージ構造（即ち、エンケファリンと同様なチアミン要素）の欠如のため、化合物11及び12は、非古典的オピオイドリガンドとして称されている<sup>5</sup>。11及び12のピペリジンサブユニットは、一般的には、オピオイドレセプターで活性を示す化合物で見出されない<sup>2,7</sup>。もし化合物11及び12中の内部窒素原子が、ベンジル性炭素で置き換えられれば、13のようなピペリジン環類似体が得られるであろう。11または12及び13の構造の間では共通の構造要素が存在するとしても、11または12のピペリジニルアミノ基及び13のジフェニル置換アミンの間の塩基性の予測される差異は、13が11または12と同様なオピオイドレセプターと相互作用することを示唆する類似性があるかどうかを予測できないほど十分である。化合物13がミューオピオイドレセプターに選択的な非古典的オピオイドリガンドである

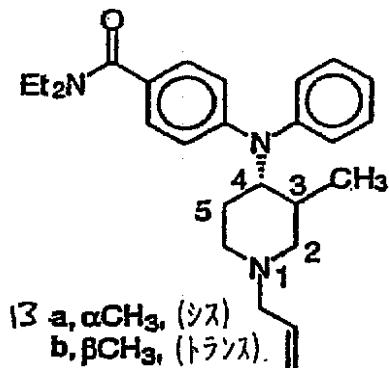
10

【0011】

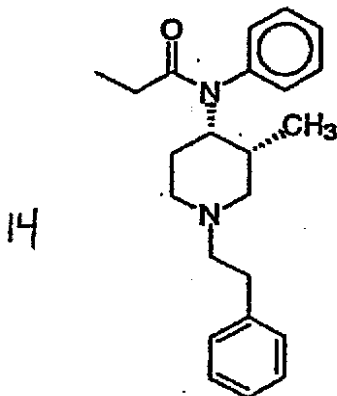
【化3】



20



30



40

【0012】

50

## 「参考文献」

- (1) Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghbir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567-592. (2) Martin, W. R. The evolution of concepts of opioid receptors. In *The Opiate Receptors*, Pasternak, G. W. Eds.; Humana Press Inc.: New Jersey, 1988, pp. 3-22. (3) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity [published erratum appears in *J. Med. Chem.* 1988 October;31(10):2056]. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 836-841. (4) Portoghese, P. S. An approach to the design of receptor-type-selective non-peptide antagonists of peptidergic receptors: .delta. opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1991, 34(6), 1757-1762. (5) Dondio, G.; Ronzoni, S.; Eggleston, D. S.; Artico, M.; Petrillo, P.; Petrone, G.; Visentin, L.; Farina, C.; Vecchiotti, V.; Clarke, G. D. Discovery of a novel class of substituted pyrrolidopyrrolidines as potent and selective .delta. opioid agonists, based on an extension of the message-address concept. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 3192-3198. (6) Zimmerman, D. M.; Nickander, R.; Horng, J. S.; Wong, D. T. New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series. *Nature* 1978, 275, 332-334. (7) Zimmerman, D. M.; Leander, J. D. Invited perspective, selective opioid receptor agonists and antagonists: Research tools and potential therapeutic agents. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 895-902. (8) Rothman, R. B.; Gorelick, D. A.; Eichmiller, P. R.; Hill, B. H.; Norbeck, J.; Liberto, J. G. An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. In *Problems of Drug Dependence, 1997: Proceedings of the 59th Annual Scientific Meeting*, The College on Problems of Drug Dependence, Inc., Harris, L. S. Eds.; U.S. Department of Health and Human Services: Rockville, Md., 1997; Vol. 178, pp. 309. (9) Thomas, J. B., Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Xu, H.; McCullough, K. B.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and .mu. receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41(11), 1980-1990. (10) Aldrich, J. V. Analgesics. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wolff, M. E. Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: 1996; Vol. 3: Therapeutic Agents. (11) Mitch, C. H.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Cantrell, B. E.; Johnson, B. G.; Reel, J. K.; Snoddy, J. D.; Takemori, A. E.; Zimmerman, D. M. 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2842-2850. (12) Zimmerman, D. M.; Smits, S.; Nickander, R. Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. In *Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*, 1978, pp. 237-247. (13) Zimmerman, D. M.; Smits, S. E.; Hynes, M. D.; Cantrell, B. E.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Nickander, R. *Drug Alcohol Depend.* 1985, 14, 381-402. (14) Mitch, C. H.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Zimmerman, D. M.; Gidda, S. J.; Cantrell, B. E.; Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Leander, J. D. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2262-2265. (15) Evans, D. A.; Mitch, C. H.; Thomas, R. C.; Zimmerman, D. M.; Robey, R. L. Application of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5955-5956. (16) Kreek, M. J. Opiates, opioids and addiction. *Mol. Psychiatry* 1996, 1(3), 232-254. (17) Zimmerman, D. M.; Gidda, J. S.; Cantrell, B. E.; Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Leander, J. D.

Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *J. Med. Chem.* 1994, 37(15), 2262-2265. (18) Awaya, H.; May, E. L.; Aceto, M. D.; Merz, H.; Rogers, M. E.; Harris, L. S. Racemic and optically active 2,9-dimethyl-5-(m-hydroxyphenyl)morphans and pharmacological comparison with the 9-demethyl homologues. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 536-539. (19) Chang, K. J.; Rigdon, G. C.; Howard, J. L.; McNutt, R. W. A novel potent and selective nonpeptidic delta opioid receptor agonist, BW373U86. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1993, 267, 852-857. (20) Calderon, S. N.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J. L.; McNutt, R. W.; Xu, H.; Smith, L. E.; Bilsky, E. J.; Davis, P.; Rice, K. C. Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 19. Synthesis of (+)-4-[(.alpha.R)-.alpha.lpha.-(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide (SNC 80): A highly selective, nonpeptide .delta. opioid receptor agonist. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2125-2128. (21) Van Bever, W. F.; Niemegeers, C. J. E.; Janssen, P. A. J. Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide. *J. Med. Chem.* 1974, 17(10), 1047-1051. (22) Xu, H.; Kim, C.-H.; Zhu, Y. C.; Weber, R. J.; Rice, K. C.; Rothman, R. B. (+)-cis-Methylfentanyl and its analogs bind pseudoirreversibly to the mu opioid binding site: Evidence for pseudoallosteric modulation. *Neuropharmacology* 1991, 30, 455-462.

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 17, 第4版, 1996, pp.858-881

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、オピオイドレセプターに結合する新規な化合物を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、高い親和性を有して結合するオピオイドレセプターアンタゴニストである新規な化合物を提供することである。

【0016】

本発明の別の目的は、デルタ及びミューレセプターと比較してカッパレセプターに選択的である新規なオピエートを提供することである。

【0017】

本発明の別の目的は、デルタレセプターと比較してミュー及びカッパレセプターに選択的である新規なオピエートを提供することである。

【0018】

本発明の別の目的は、ミュー及びカッパレセプターと比較してデルタレセプターに選択的である新規なオピエートを提供することである。

【0019】

本発明の別の目的は、ミュー、デルタ及びカッパレセプターで精製アンタゴニストである新規なオピエートを提供することである。

【0020】

本発明の別の目的は、新規な化合物の調製する方法を提供することである。

【0021】

本発明の別の目的は、本発明の新規なオピエート化合物で、各種の疾患状態を治療する

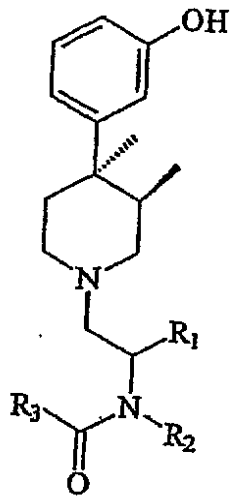
方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明の目的は、式(I)によって表される化合物、及びその製薬学的に許容可能な塩で達成される：

【化4】



(I)

10

20

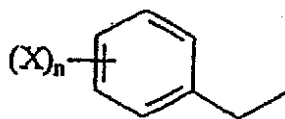
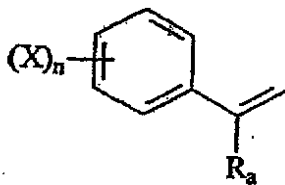
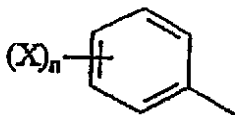
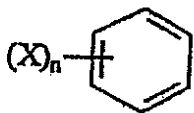
[式中、

R<sub>1</sub> は水素、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基であり；

R<sub>2</sub> は水素、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基であり；及び

R<sub>3</sub> は以下の基であり：

【化5】



30

40

Xはそれぞれ独立に、ハロゲン、-OH、-OR、アルキル基、アリール基、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CNまたは-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR、または-C(O)N(R)<sub>2</sub>であり；

Rはそれぞれ独立に、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基であり；

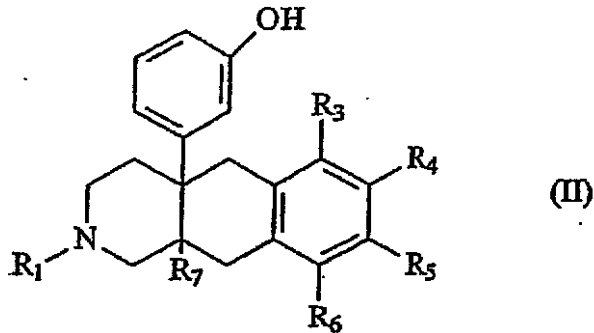
50

n は 0 または 1 から 5 の 整数 であり ; 並びに  
R<sub>a</sub> は 水素 または アルキル 基 である ]。

【 0 0 2 3 】

上述の目的は、以下の式 ( I I ) によって表される化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩で達成される :

【 化 6 】



10

[ 式 中、

R<sub>1</sub> は アルキル 基 または アラルキル 基 であり ;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> は、それぞれ独立に水素、アルキル基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、ハロゲン、-OR、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NHC(O)R であり ;

20

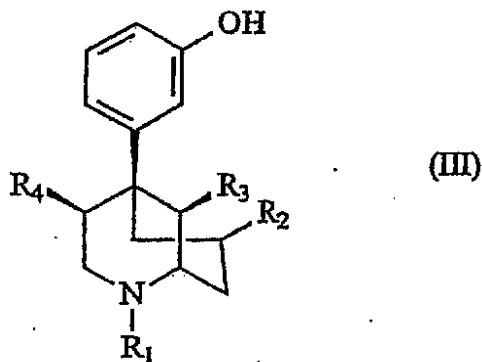
R はそれぞれ独立に、アルキル基、アリアル基、またはアラルキル基であり ;

R<sub>7</sub> は水素またはアルキル基である ]。

【 0 0 2 4 】

本発明の目的は、式 ( I I I ) によって表される化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩でも達成される :

【 化 7 】



30

[ 式 中、

R<sub>1</sub> は アルキル 基 または アラルキル 基 であり ;

40

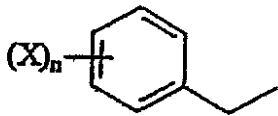
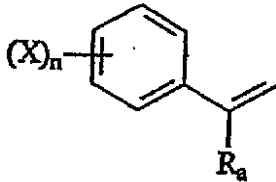
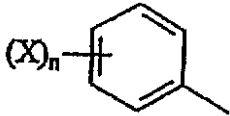
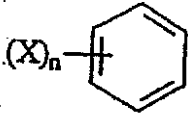
R<sub>2</sub> は 水素、アルキル基、アラルキル基、=O、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-NHC(O)R、-NRC(O)R、-NHC(O)R<sub>5</sub>、または-NRC(O)R<sub>5</sub> であり ;

R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は 水素 または メチル であり、R<sub>3</sub> が メチル の 場合 R<sub>4</sub> は 水素 であり、R<sub>3</sub> が 水素 の 場合 R<sub>4</sub> は メチル であり ;

R は 独立に、アルキル基、アリアル基、またはアラルキル基であり ;

R<sub>5</sub> は 以下 の 式 であり ;

【化 8】



10

20

Xはそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR$ 、アルキル基、アリアル基、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR$ 、または $-C(O)N(R)_2$ であり；

Rはそれぞれ独立に、アルキル基、アリアル基、またはアラルキル基であり；

nは0または1から5の整数であり；並びに

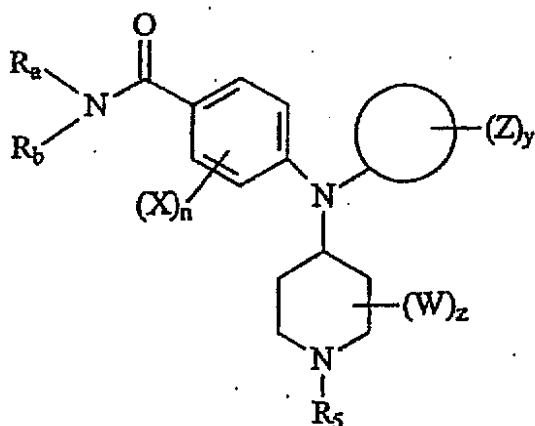
$R_a$ は水素またはアルキル基である]。

【0025】

上述の目的は、式(IV)によって表される化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩で達成される；

30

【化 9】



(IV)

40

【式中、

$R_a$ 及び $R_b$ はそれぞれ独立に、水素またはアルキル基であり、若しくは $R_a$ 及び $R_b$ は共にシクロアルキル基を形成し；

Xはそれぞれ独立に、アルキル基であり；

Oは5または6員環アリアルまたはヘテロアリアル基であり；

Zはそれぞれ独立に、アルキル基、 $-OH$ 、 $-OR$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または $-N(R)_2$ であり；

50

Rはそれぞれ独立に、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基であり；  
 Wはそれぞれアルキル基であり；  
 nは0または1から4の整数であり；  
 yは0または1から5の整数であり；  
 zは0または1から8の整数であり；並びに  
 R<sub>5</sub>はアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基である]。

## 【0026】

本発明及び多くの付随するその利点のより完全な理解は、添付された図面と結びつけて考慮された場合、以下の詳細な説明を参考として容易に得られ、同時によりよく理解されるであろう。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0027】

【図1】図1は、式(II)によって表される化合物の合成を示す図である。

【図2】図2は、式(III)によって表される化合物(R<sub>3</sub>はメチル)の合成を表す図である(9化合物)。

【図3】図3は、式(III)によって表される化合物(R<sub>4</sub>はメチル)の合成を表す図である(4化合物)。

【図4】図4は、式(IV)によって表される化合物の合成のためのレトロ合成分析を示す図である。

【図5】図5は、式(IV)によって表される化合物の合成を示す図である。

20

【図6】図6は、実施例1に記載された化合物(7)の合成を示す図である。

【図7】図7は、カップ選択的リガンド[3H]U69,593に対する100nmでの実施例1に記載されたライブラリーのスクリーニングから得たデータを示す図である。

【図8】図8は、化合物8、ナルトレキソン、nor-BNI、実施例1に記載された5d及び5a-d、4bのN-トランス-シンナミル誘導体についてのラジオリガンド結合アッセイ及びGTP Sアッセイの比の比較を表す図である。5a-dについてのラジオリガンド及びGTP S結合データは、実施例1に引用された参考文献9から得られた。

【図9】図9は、実施例2に記載された化合物(7)及び(8)の合成を示す図である。

【図10】図10は、(a)ナルトレキソン、(b)3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン、及び(c)8a-メチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-オクタヒドロベンゾ[e]イソキノリン(実施例2)の構造を表す図である。

30

【図11】図11は、単一結晶X線解析によって実施例2に記載された(±)-[2-フェネチル-8a-メチル-4a-(3-ヒドロキシメチル)]オクタヒドロベンゾ[e]イソキノリン(8)HClの構造を表す図である。

【図12】図12は、実施例3に記載された化合物(18)の合成を表す図である。

【図13】図13は、実施例3に記載された化合物(21)の合成を表す図である。

【図14】図14は、実施例3に記載された化合物(5c)の合成を表す図である。

【図15】図15は、実験的に測定された同等物を使用して表された実施例4に記載された(5b)のX線構造を示す図である。

【図16】図16は、ナルトレキソン(1b)、N-置換3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン、及び2-アルキル-9-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンの構造を表す図である。これらの化合物は実施例4に記載される。

40

【図17】図17は、実施例5に記載された化合物(17)の合成を表す図である。

【図18】図18は、実施例6に記載された化合物(3)の合成を表す図である。

【図19】図19は、実施例7に記載された4-5-フェニルモルファンの合成を表す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

本発明は、ピペリジニルまたは架橋されたピペリジニル基を含む一群の化合物に関する。本発明の化合物は、オピオイドレセプターに結合する場合、各種の異なる活性を有する

50

ことが見出された。

【0029】

式(I)の化合物

式(I)において、 $R_1$ は水素、アルキル基またはアラルキル基である。この開示を通して使用される用語「アルキル基」、または「アルキル残基」は、直鎖状、分枝状及びシクロアルキル基及び部分のような、そのアイソマーの全ての構造を包含する。他に断り書きがなければ、ここに記載される全てのアルキル基は、2, 3, 4, 5, 6または7の炭素原子のような全ての特定の値及びその間の数値を含む1から8の炭素原子を有する。ここで使用される用語、「アラルキル」は、アルキル基に結合したアリール部分を指す。アリール部分は、6から20の炭素原子を有する。アリール部分は、炭素及び水素原子のみを含む。代わりにアリール部分は、例えば1, 2または3個のヘテロ原子(例えば酸素、窒素及び硫黄)といったヘテロ原子を含んでもよい。特に好ましいアリール部分は、フェニルである。アラルキル基のアリール基は、 $R_1$ がアルキル基である場合上述のように記載される。アルキル基または部分及び/またはアリール部分は置換されてもよい。適切な置換基は、ハロゲン(F、Cl、Br及びI)、アルキル基(例えば $C_1 - C_8$ )、アルコキシ基(例えば $C_1 - C_8$ アルコキシ基)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または $-N(R)_2$ を含む。R基は独立に、アルキル基(上述の式(I)の $R_1$ に記載されたような)、アリール基(フェニルのような)またはアラルキル基(ベンジル基)である。式(I) - (IV)の化合物の基において、二つのR基が同じ原子に結合している、即ち $-N(R)_2$ の場合、R基は共にシクロアルキル基を形成してもよい。上記シクロアルキル基は好ましくは、2から8の炭素原子を含み、4から5の炭素原子が特に好ましい。

10

20

【0030】

好ましくは $R_1$ は置換されていない。特に好ましい実施態様として、 $R_1$ は $C_1 - C_8$ アルキル基、または $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_8$ アルキル基である。より好ましい実施態様として、 $R_1$ は $C_1 - C_3$ アルキル基、またはフェニル $C_1 - C_4$ アルキル基である。さらに好ましくは、 $R_1$ は $C_1 - C_3$ アルキル基、またはフェニル $-C_1 - C_3$ アルキル基である。最も好ましくは、 $R_1$ はメチル基、イソプロピル基、またはフェネチル基である。

【0031】

式(I)の $R_2$ は、水素、アルキル基、アリール基またはアルカリル基であり得る。適切なアルキル及びアルカリル基は、上述の $R_1$ に記載されたものである。アリール基は、上述の $R_1$ のアリール部分に記載されたものである。好ましくは $R_2$ は水素である。

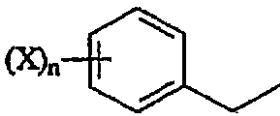
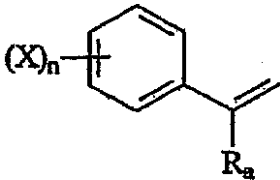
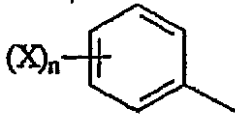
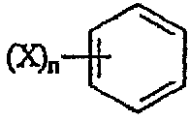
30

【0032】

式(I)の $R_3$ は、以下の基の一つである：

【0033】

## 【化 10】



10

20

## 【0034】

これらの基において、フェニル環は、置換されていない ( $n$  が 0 である) または 1, 2, 3, 4 または 5 個の X 基で置換されていてもよい。X はそれぞれ独立に、ハロゲン (例えば塩素またはフッ素)、 $-OH$ 、 $-OR$ 、アルキル基 (上述の式 (I) の  $R_1$  に記載されたもの)、アリール基 (フェニルのような)、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR$ 、または  $-C(O)N(R)_2$  である。R 基は独立に、アルキル基 (上述の式 (I) の  $R_1$  に記載されたもの)、アリール基 (フェニルのような) またはアラルキル基 (ベンジルのような) である。好ましい X 基は、塩素、フッ素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$  及び  $-NH_2$  である。好ましくは、 $n$  は 1 である。X 基は、オルト、メタ及びパラ位に位置してもよい。特に X が  $-OH$  である場合、パラ位が好ましい。

30

## 【0035】

上述の式中の  $R_2$  は、水素またはアルキル基であってもよい。適切なアルキルは、上述の式 (I) の  $R_1$  に記載されたものである。好ましくは、 $R_2$  は水素またはメチルである。

## 【0036】

$R_1$  が結合する炭素原子の絶対的な構造は、(R) または (S) である。(S) 構造が好ましい。

40

## 【0037】

式 (I) の化合物は好ましくは、 $\mu /$  オピオイドレセプターに対する優先的な親和性を有し、レセプターに対する比較的小さい親和性を有するオピエートである。好ましい実施態様として、これらの化合物は精製アンタゴニストである。レセプター ( $\mu /$ ) に対するレセプターについての親和性の比は、少なくとも 1.5, 好ましくは少なくとも 2.0, より好ましくは少なくとも 20, さらにより好ましくは少なくとも 100, またさらにより好ましくは少なくとも 750, 最も好ましくは少なくとも 800 である。 $\mu /$  比は、0.002 から 500 である。

## 【0038】

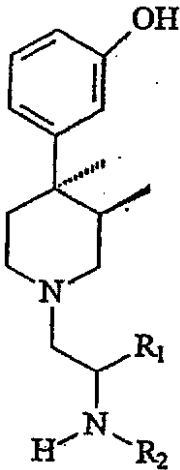
式 (I) の化合物は、以下の式によって表されるアミンで式  $R_3 - CO_2H$  の酸を縮合

50

することによって、周知の合成法を使用して調製され得る：

【0039】

【化11】



10

【0040】

酸は好ましくは、アミンとのカップリングのため活性化エステルに変換される。BOPエステルが好ましい。特に好ましい実施態様として、式(I)の範囲内にある各種の化合物は同時に合成され、例えば実施例1に記載されるようなよく確立された組み合わせ合成法を使用して評価される。

20

【0041】

式(II)の化合物

式(II)において、 $R_1$ はアルキル基またはアラルキル基である。これらの基は、式(I)の $R_1$ について定義されたものと同様である。特に好ましい実施態様として、 $R_1$ は $C_1 - C_8$ アルキル基、または $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_8$ アルキル基である。より好ましい実施態様として、 $R_1$ は $C_1 - C_4$ アルキル基、またはフェニル $C_1 - C_4$ アルキル基である。さらに好ましくは、 $R_1$ は $C_1 - C_2$ アルキル基、またはフェニル- $C_1 - C_3$ アルキル基である。最も好ましくは、 $R_1$ はメチル基、またはフェネチル基である。

30

【0042】

$R_7$ は、水素またはアルキル基であり、好ましくはアルキル基である。適切なアルキル基は、 $R_1$ について上述のものと同様である。好ましくは、 $R_7$ はメチルである。

【0043】

融合した芳香環の $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ 置換基は独立して、水素、アルキル基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、ハロゲン(例えば塩素またはフッ素)、-OR、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、または-NHC(O)Rである。R基は独立に、アルキル基(上述の式(I)の $R_1$ に記載されたもの)、アリール基(フェニルのような)またはアラルキル基(ベンジルのような)である。メチル及びエチルはより好ましいアルキル基であり、メチルは最も好ましい。メトキシは好ましい-OR基である。好ましい実施態様として、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ は、それぞれ水素である。別の実施態様として、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ の多くて3個は、水素以外である。別の実施態様として、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ の多くて2個は、水素以外である。また別の実施態様として、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ の1個のみが、水素以外である。融合した芳香環がアルキル基を含む場合の実施態様として、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ の1個、2個または3個がアルキル基である。

40

【0044】

$R_7$ とヒドロキシフェニル基の間の立体化学的關係は、シスまたはトランスである。シ

50

ス立体化学が好ましい。これらの化合物の全ての光学アイソマーは、本発明の範囲内にある。

【0045】

式(II)の化合物は、好ましくは精製オピオイドレセプターアンタゴニストであるオピエートである。特に好ましい実施態様として、オピエートはデルタレセプターと比較してミュー及びノまたはカッパレセプターに対して選択的である。ノ選択性は、少なくとも2:1であり、好ましくは少なくとも5:1, 10:1, 20:1, 25:1, 30:1または50:1のようにより高い。μ選択性は、少なくとも2:1であり、好ましくは少なくとも5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1または50:1のようにより高い。

10

【0046】

式(II)の化合物は、例えば図1に示されるように調製され得る。これらの化合物はまた、各種のR基の適切な修飾を有する実施例2及び3に記載されたように調製され得る。

【0047】

式(III)の化合物

式(III)において、R<sub>1</sub>はアルキル基またはアラルキル基である。これらの基は、式(I)のR<sub>1</sub>について定義されたものと同様である。特に好ましい実施態様として、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、またはC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基である。より好ましい実施態様として、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、またはフェニルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である。さらに好ましくは、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基、またはフェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基である。最も好ましくは、R<sub>1</sub>はフェネチル基のようなメチル基より大きいものである。

20

【0048】

これらの式中のR<sub>2</sub>は、水素、アルキル基、アラルキル基、=O、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-NHC(O)R、-NRC(O)R、-NHC(O)R<sub>5</sub>、または-NRC(O)R<sub>5</sub>である。アルキルまたはアラルキル基は、式(I)のR<sub>1</sub>について記載されたものである。R基は独立に、アルキル基(上述の式(I)のR<sub>1</sub>に記載されたもの)、アリール基(フェニルのような)またはアラルキル基(ベンジルのような)である。式(III)のR<sub>5</sub>基は、上述の式(I)のR<sub>3</sub>と同じ構造を有する。式(I)のR<sub>3</sub>について記載された全ての実施態様は、式(III)のR<sub>5</sub>について適用される。好ましくはR<sub>2</sub>は、水素、アルキル基、またはアミド基、即ち-NHC(O)R<sub>5</sub>、または-NRC(O)R<sub>5</sub>である。より好ましくはR<sub>2</sub>は、水素またはアミド基である。

30

【0049】

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は水素またはメチルである。しかしながら、R<sub>3</sub>がメチルの場合R<sub>4</sub>は水素であり、R<sub>3</sub>が水素の場合R<sub>4</sub>はメチルである。

【0050】

式(III)の化合物は、好ましくはオピオイドレセプター精製アンタゴニストであるオピエートである。R<sub>2</sub>が水素である場合、これらの化合物は または レセプターと比較して、μレセプターについて優越した親和性を有する。この実施態様として、μノ選択性は、少なくとも2:1であり、好ましくは少なくとも5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 100:1, 150:1または200:1のようにより高い。この実施態様として、μノ選択性は、少なくとも2:1, 5:1, 10:1, 25:1であり得る。R<sub>2</sub>がアミド基である場合、ノμ選択性は少なくとも2:1であり、好ましくは例えば5:1, 10:1, 25:1または50:1とより高い。

40

【0051】

式(III)の化合物は、例えば図2に示されるように合成できる。R<sub>3</sub>がメチルである化合物(9-化合物)の合成は、図2に示されている。R<sub>4</sub>がメチルである化合物(4-化合物)の合成は、図3に示されている。上記調製の特別な例は、以下の実施例3-5及び7を参照。

50

## 【0052】

式(IV)の化合物

$R_a$  及び  $R_b$  はそれぞれ独立に、水素またはアルキル基である。アルキル基は、式(I)の  $R_1$  について記載されたものと同様である。好ましくは、 $R_a$  及び  $R_b$  はエチルである。代わりに  $R_a$  及び  $R_b$  は、共にシクロアルキル基を形成する。適切なシクロアルキル基は、3から7個の炭素原子を有するものを含む。4または5個の炭素原子を有するシクロアルキル基が特に好ましい。

## 【0053】

もし存在するのであれば、 $X$  はそれぞれアルキル基であり得る。適切なアルキル基は、適切なアルキル基は、上述の式(I)の  $R_1$  について記載されたものである。 $X$  基の数は、変数  $n$  によって決定され、0, 1, 2, 3または4である。好ましくは、 $n$  は0である。

10

## 【0054】

$O$  基は、5または6員環アリールまたはヘテロアリール基である。フェニルは好ましいアリール基である。適切なヘテロアリール基は、1, 2, 3または4個のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を有してもよい。ヘテロアリール基の特別な例は、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン(例えば1,2,3-; 1,2,4-; 1,3,5-)、1,2,4,5-テトラアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソチアゾール、チアダゾール、ピラゾール、ピロール及びイミダゾールを含む。

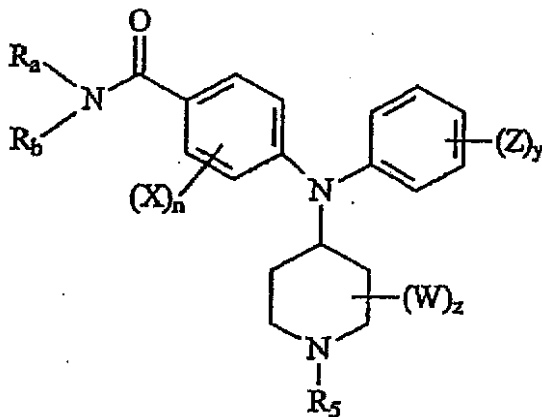
20

## 【0055】

好ましくは、 $O$  はフェニル基である。これらの化合物は、以下の式によって表される：

## 【0056】

## 【化12】



(IVa)

30

## 【0057】

もし存在するのであれば、 $Z$  はそれぞれ独立して、アルキル基、 $-OH$ 、 $-OR$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または  $-N(R)_2$  である； $R$  基は独立に、アルキル基(上述の式(I)の  $R_1$  に記載されたもの)、アリール基(フェニルのような)またはアラルキル基(ベンジルのような)である。適切なアルキル基は、上述の式(I)の  $R_1$  に記載されたものである。 $Z$  基の数は、変数  $y$  によって決定され、0, 1, 2, 3, 4または5である。好ましくは、 $y$  は1または0である。より好ましくは、 $y$  は0である。

40

## 【0058】

もし存在するのであれば、 $W$  はそれぞれアルキル基である。適切なアルキル基は、上述の式(I)の  $R_1$  に記載されたものである。好ましくは、 $W$  はメチルである。ピペルジン環のアルキル基の数は、 $z$  によって決定される。変数  $z$  は、0または1から8の整数であり、2, 3, 4, 5, 6または7を含む。好ましくは、 $z$  は1, 2または3である。好ましい実施態様として、少なくとも一つの  $W$  基は、ジアミノ置換基を有する炭素原子に隣接

50

した炭素原子に結合する。W基とジアミノ置換基の間の立体化学的關係は、シスまたはトランスである。複数のW基がピペルジン環に存在する場合、W基と該基の間の立体化学的關係は、シスまたはトランスである。

【0059】

式(IV)において、R<sub>5</sub>は、アルキル基、アルケニル基またはアラルキル基である。アルキル基及び/またはアラルキル基は、式(I)のR<sub>1</sub>について定義されたものと同様である。好ましくは、これらの基は1から8個の炭素原子、より好ましくは1から5個の炭素原子を有する。アルケニル基は、3個までの二重結合、より好ましくは2個までの二重結合、最も好ましくは1個の二重結合を有してもよい。アルケニルが好ましい。最も好ましくはR<sub>5</sub>はアリル基である。

10

【0060】

式(IV)の化合物は、デルタレセプターに選択的である好ましくはアゴニストであるオピオイドである。/μ選択性は、少なくとも2:1であり、好ましくは少なくとも5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 100:1または200:1のようにより高い。

/σ選択性は、少なくとも2:1であり、好ましくは少なくとも5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 100:1, 200:1, 250:1または500:1のようにより高い。

【0061】

式(IV)の化合物は、例えば図4に示されたレトロ合成分析にしたがって合成される。式(IV)の化合物を得るための反応系列の例は、図5に示されている。式(IV)の化合物の合成の特別な例は、以下の実施例6を参照。

20

【0062】

化合物(I)-(IV)は、適切な酸でアミンのプロトン化を経て製薬学的に許容可能な塩の形態で存在してもよい。酸は無機酸または有機酸であり得る。適切な酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酢酸及びギ酸を含む。

【0063】

上述のレセプター選択性は、示されたレセプターでの結合親和性に基づいて測定される。

【0064】

本発明の化合物は、オピオイドレセプターを結合するために使用できる。上記結合は、本発明の化合物の有効量とレセプターを接触させることによって達成できる。もちろん、上記接触は好ましくは、水性媒体で実施され、好ましくは生理学的に相当するイオン強度、pH等で実施される。

30

【0065】

本発明の化合物はまた、オピオイドレセプターを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に使用できる。上記疾患状態は、ヘロイン中毒、痛みを含み、即ち化合物は鎮痛剤として使用される。本発明の化合物はまた、ミュー誘導呼吸障害を改善するために、細胞増殖抑制剤として、抗偏頭痛剤として、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、抗ウイルス剤として、下痢を治療するために、抗鬱剤として、尿石剤として、抗咳剤として、抗添加剤として、抗煙

40

【0066】

化合物は、医療の分野でよく確立された従来法の何れかによって有効量で投与され得る。例えば化合物は、経口、静脈内または筋肉内で投与され得る。そのように投与される場合、本発明の化合物は、上記製薬学的組成物において習慣的に使用される周知の製薬学的担体及び添加剤のいずれかと共に組み合わせられ得る。投与形態、単体、添加剤、動薬力学等を議論するために、Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 第4版, Vol.18, 1996, pp.480-590を参照し、この文献は参考としてここに取り込まれる。患者は好ましくは哺乳動物であり、ヒト患者が特に好ましい。

50

## 【0067】

本発明を一般的に述べ、さらなる理解は、説明の目的でここに提供される特定の特異的な実施例を参考にして得ることができ、該実施例は他に特定するものがなければ本発明を制限することを企図しない。実施例にそれぞれにおいて、化合物のナンバー及び引用される文献は、各実施例に特異的なものである。

(実施例)

## 【0068】

実施例 1

オピオイドレセプターに選択的なオピエートの同定

概要

化合物の3成分ライブラリーを、多重同時溶液層合成法(multiple simultaneous solution phase synthetic methodology)を用いて並行して調製した。これらの化合物は、モノマーの一つとして、(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン基を取り込んでいる。N-置換または未置換のBoc保護アミノ酸とある範囲の置換されたアリアルカルボン酸とを含む、他の二つのモノマーが、化学的多様性を加えるために選択された。カップオピオイドレセプター選択的リガンド [<sup>3</sup>H]U69, 593を用いた競合結合実験におけるこれらの化合物のスクリーニングは、オピオイドレセプター選択的リガンド、N-{(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(8, RTI-5989-29)の同定を可能にした。さらなるSAR研究は、そのオピオイドレセプター能および選択性に重要である親油性および水素結合部位を、8が有することを示唆した。かかる部位は、カップレセプターの内部に優勢に存在するように思われる。なぜなら、この選択性は、ミューレセプターに対する8の親和性に関して530倍の損失、および、ミュー選択的リガンド(+)-N-[trans-4-フェニル-2-ブテニル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(5a)に対するカップレセプターの親和性に関して18倍の増大から生じるからである。放射性リガンド結合実験において観察されたこの程度の選択性は、機能アッセイでは観察されなかった。3つ全てのオピオイドレセプターにおける [<sup>35</sup>S]GTP Sのアゴニスト刺激結合を阻害する能力によれば、化合物8は、デルタレセプターに対して無視できる親和性を備えたミュー/カップオピオイドレセプター純アンタゴニストとして挙動する。

## 【0069】

化学

(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(4b)(図6)と、適切なtert-ブトキシカルボニル保護アミノ酸とのカップリング(Boc-保護)の後、メチレンクロリド中のトリフルオロ酢酸(TFA)を用いたBoc保護基の除去をし、さらに、ボランジメチルスルフィド複合体のテトラヒドロフラン(THF)溶液を用いた還元により、中間体アミン(6a-k)が15-78%の収量で得られた(図6)。これらの中間体6は、純粋な化合物を得るのに必要とされる、カラムクロマトグラフィーまたは結晶化を受ける。最終的な生成物(7)は、広い種類の商業的に入手できるカルボン酸とカップリングすることによって、アミド結合形成を介してシンチレーションバイアル中で調製された。かかるカルボン酸の代表的なリストは、この実施例の実験セクションに記載されている。THF中のベンゾトリアゾル-1-イル-オキシ-tris-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)を、水処理(aqueous work-up)後、非常にクリーンな生成物をもたらすカップリング試薬として用いた。これらの化合物は、さらに精製することなくスクリーニングにおいて直接用いられた。さらなるSAR分析用の純粋な化合物は、ライブラリサンプルの精製によって、あるいは通常の合成法法による単一化合物の合成によって得られ、MS、<sup>1</sup>H NMRおよび元素分析によって特徴決定される。

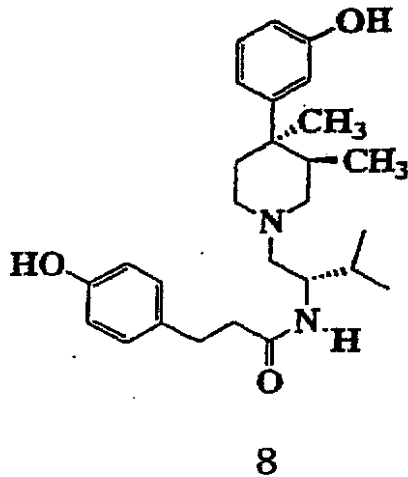
## 【0070】

結果および論考

カッパオピオイドレセプター選択的リガンド $[^3\text{H}]\text{U}69,593$ に対する競合結合における288化合物ライブラリーのスクリーニングからの結果は、図7に図式的に記載されている。いくつかの化合物は、100 nMにおいて8 (プレート4、ウェル20、71%)で最もよい放射性リガンドの結合の顕著な阻害を示した(図7)。100 nMにおける選択されたライブラリー化合物8-23による $[^3\text{H}]\text{U}69,593$ 結合の%阻害のデータは、表10に記載されている。

【0071】

【化13】



(RTI-5989-29)

【0072】

8に比べて低い結合親和性を有する、化合物9-23に関連する構造の比較分析は、基 $R_3$ の各構造サブユニットのカッパレセプター結合に重要であることを容易に示す(表10)。化合物9、すなわち8のジアステレオマーであって、 $R_1$ イソプロピル基が結合した炭素が反対の立体化学を有する化合物は、オピオイドカッパレセプターに対してより低い結合親和性を示す(11%)。立体中心における配向(RまたはS)に対する感度は、8における結合を増大し、かつ9における結合を低減する、 $R_3$ ユニットの他の構造的特徴と連携して作用していることを示唆する。化合物8(71%)と10(28%)の親和性における差異は、8における4-ヒドロキシル置換基が、高いカッパ結合親和性に効果的であることを示唆する。さらに、メタおよびオルトヒドロキシル置換基をそれぞれ有する、化合物11(20%)および12(25%)により示されたより弱い阻害が、パラヒドロキシル基のパラ置換を最適な位置として正確に示す。イソプロピル基を欠くが、パラヒドロキシフェニルプロピオン置換基を有する化合物19が、8に比べて低い親和性(11%対71%)を示すという事実は、カッパ選択的結合に対する4-ヒドロキシフェニル基および $R_1$ イソプロピル基の重要性にさらなる支持を与える。位置( $R_1$ )にメチル置換基を有する化合物20の低い親和性(20%)は、メチル基がイソプロピル基よりも効果が低いかもしれないことを示す。これは、 $R_3$ に関する4-ヒドロキシフェニル基とイソプロピル基( $R_1$ )の両方が、化合物8においてカッパオピオイドレセプターにおいて結合する高い親和性を引き出すために共に作用しているという観念を強める。化合物13についての結果(6%)は、多様性成分 $R_3$ におけるアミドカルボニルとフェニル環の間の、二つのメチレン基がより効果的であることを示唆する。これはおそらく、パラヒドロキシル基は、切りつめられた(truncated)誘導体における相互作用の部位に到達し得ないからである。さらに、連結鎖にtrans二重結合を導入する化合物14に対する結合の低い阻害(15%)は、鎖の長さが、高い結合親和性を付与するのに最適でないことを示し、柔軟性が、適切なリガンドおよびレセプターの整合を付与するのに炭素鎖において好ましいものであることを暗示する。4-フルオロ誘導体15(26%)および4-メトキシ誘導体

10

20

30

40

50

18 (16%) の低い親和性は、リガンド 8 と化合物 8 を有するレセプターとの間に水素結合が存在して、水素を与えることの示唆を支持する。これは、内部で水素結合できる 3,4-ジヒドロキシル誘導体 16 (31%) と、水素結合が、隣接するメトキシ基からの妨害によって立体的に妨げられる、3-メトキシ-4-ヒドロキシル誘導体 17 (42%) の低い親和性によってさらに支持される。興味深いことに、第二の多様性成分  $R_2$  としてメチルを有し、かつ水素を有しない全ての化合物、21 (0%)、22 (1%) および 23 (7%) は、通常、ベースライン (DMSO ブランク) レベルにおいて、非常に低い結合親和性を示した。明らかに、位置  $R_2$  は、好ましくは未置換である。これらの結果は、アミド基が、レセプターとの強い相互作用について正確な位置に重要な  $R_1$  イソプロピルと  $R_3$  p-ヒドロキシフェニル環を位置づける、分離水素結合相互作用の一部であるかもしれないことを示唆する。あるいは、N-メチル置換基は、反発する立体相互作用を介してリガンド親和性を低減するかもしれない。

#### 【0073】

まとめて考察すると、これらのデータは、8 によって示された高い結合親和性は、その N 置換基に存在するいくつかの構造的特徴の組合せからもたらされることを示唆する。これらは、基  $R_3$  のペンダントフェニル環における 4-ヒドロキシル基を含み、この炭素鎖の長さおよび柔軟性はこの環をアミドカルボニルに連結し、S 型を有するベータ (位置  $R_1$ ) イソプロピル基が隣接する立体中心に存在する。データ分析は、理論安定化相互作用が、ヒドロキシルおよびイソプロピル置換基と N 置換基基礎構造の他の原子との結合に関連し、レセプター部位内の最適なオーバーラッピング位置にこれら二つの結合成分を保持するように作用することを示唆する。あるいは、イソプロピル基は、分子のコンホメーションを偏らせるように作用し、その結合部位を用いて 4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸側鎖の最適な整合を提供する。

#### 【0074】

さらなる SAR 情報を得るために、 $R_1$  位置のみで異なる化合物 24 - 27 とともに 8 の純粋なサンプルを研究用に調製した。表 11 は、ミューおよびカッパオピオイドレセプターにおけるこれらの誘導体の  $K_i$  値を、ミュー選択的参照化合物 5a、ナルトレキソンおよびカッパ選択的アンタゴニスト nor-BNI の  $K_i$  値とともに示す。このデルタレセプターアッセイは、このレセプターサブタイプに親和性を示さなかった、8 の全ての上記誘導体である化合物 24 - 27 について行ったわけではない。この研究は、8 がカッパレセプターに積極的に結合するだけでなく ( $K_i = 6.9 \text{ nM}$ )、ミューレセプターと比べてカッパレセプターに対して 57 倍の選択性を備え ( $K_i = 393 \text{ nM}$ )、かつ、デルタレセプターと比べてカッパレセプターに対して  $> 870$  倍の選択性も有することも示した ( $K_i > 5700 \text{ nM}$ )。化合物 8 は、かくして、高い程度のオピオイドカッパレセプターサブタイプ選択性を示す<sup>1, 2</sup>。Nor-BNI (1) は、8 よりも高いカッパレセプターへの親和性を備え、かつ、ミューレセプターと比べてより大きなカッパ選択性を有する。しかしながら、8 はデルタレセプターと比べてカッパレセプターに対してより選択的である。これらの差異の一部は、異なる組織および放射性リガンドの使用によるものかもしれない。

#### 【0075】

化合物 8 のイソプロピル基とその隣接する立体中心との間のメチレンの挿入から形式的にもたらされる、ベータイソブチル置換基化合物 24 のデータは、ミューレセプターに対して化合物 8 と同じ親和性を維持するものの、カッパレセプターに対する親和性の欠如を示す。正味の効果は、ミューおよびカッパレセプターサブタイプの間の選択性の欠如である。化合物 26 ( $R_1 =$ シクロヘキシル) は、カッパレセプターに対する親和性の同様の欠如を示し、ミューレセプターに対する親和性において増加を示して、同じ様な選択性の欠如をもたらす。 $R_1$  sec-ブチル基を有する化合物 25 は、カッパおよびミュー効力の両方においてわずかな低減を示すものの、選択性を維持するが、その大きさは 8 と比較して低い。化合物 27 ( $R_1 =$ ベンジル) は、ミュー効力において大きな増大を示し、かつ、カッパ効力の付随した損失を示す、8 に見られるものとは完全に異なる結合プロフィー

10

20

30

40

50

ルを示した。これは、アミノ酸フェニルアラニンから調製された化合物 27 が、ミュー結合に好都合であることが知られる 3 つのメチレン基によってピペリジン環から分離されたフェニル環を有する N-置換基を有することから<sup>1, 2</sup>、予想されなかった。このことを理由に、フェニルアラニンはライブラリー合成における使用から排除された。全体的に、8 の種々の R<sub>1</sub> 誘導体の挙動は、R<sub>1</sub> 位における親油性基の大きさが、リガンドのレセプターサブタイプ選択性および効力の両方に重要であることを示す。さらに、このデータは、8 のイソプロピル基が側鎖のコンホメーションを単に偏らせるだけでなく、レセプターと直接的にリガンド安定化相互作用において相互作用するという説を支持する。

#### 【0076】

化合物 8 のアゴニスト/アンタゴニスト活性は、全部で 3 つのオピオイドレセプターアッセイにおいて、加水分解不可能な GTP アナログ [ <sup>3 5</sup> S ] GTP S のオピオイドアゴニスト刺激結合を刺激または後退させる能力を調べることによって測定した (表 12)<sup>3</sup>。表 12 は、ナルトレキソン、標準的な非選択的オピオイド純アンタゴニスト、nor-BNI、原型のカップパ選択的アンタゴニスト、および効力のあるミューに都合のよいオピオイドアンタゴニスト (5a) について得られたデータを含む。放射性リガンド結合アッセイの阻害における化合物 8 によって示されたカップパ選択性は、[ <sup>3 5</sup> S ] GTP S 機能アッセイにおいて観察されなかった。これは、不規則な状況ではない; 放射性リガンド結合結果は、機能アッセイにおいて見られる結果とは多くの場合実質的に異なるが、これは通常アゴニストを含む。アンタゴニスト、ナルトレキソンは、通常、ユニティ (unity) に近い K<sub>i</sub> (放射性リガンド) / K<sub>i</sub> (GTP S) 結合比を示すが、ユニティよりも大きな比は、N-置換された trans-3, 4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンシリーズのアンタゴニストに観察された<sup>1</sup>。この現象は、図 8 に図示されている。trans-シンナミル誘導体 5a-c および化合物 5d は、ナルトレキソンによって示された反応とは明確に異なる、ミューおよびカップパレセプターアッセイにおけるユニティよりも大きな K<sub>i</sub> (放射性リガンド) / K<sub>i</sub> (GTP S) 結合比を示す。このケースでは、化合物 8 は、それぞれ 118、228、63 および 85 の比を示す 5a-c および 5d に見られる挙動とはかけ離れた、ユニティに近い比で、カップパレセプターアッセイにおいてナルトレキシソンのように挙動することが見出された。一方、ミューレセプターアッセイでは、54 の比を有する化合物 8 は、19、66、43 および 15 の比を与える 5a-c および 5d のように挙動する。[ <sup>3 5</sup> S ] GTP S アッセイにおける 8 の特異な反応は、放射性リガンド結合アッセイにおける 8 に観察されたカップパレセプター選択性を減退するのに十分大きい。ミューおよびカップパレセプターにおける nor-BNI に関する K<sub>i</sub> (放射性リガンド) / K<sub>i</sub> (GTP) 結合比が、それぞれ 2.8 および 7.36 であることに注意する。

#### 【0077】

##### 結論

化合物 8 の同定 (放射性リガンド結合プロフィールの高度に選択的なカップパ対ミューレセプター阻害と効力のあるミュー/カップパオピオイドアンタゴニストプロフィールを示す) は、化合物生成を導く偏ったライブラリーアプローチの有効性を証明する。ミューおよびカップパレセプターの両方がヘロイン濫用に重要であるかもしれないので、化合物 8 はヘロイン濫用の治療薬として有用である。

#### 【0078】

##### 実験セクション

融点は、Thomas-Hoover キャピラリーチューブ装置で測定され、補正されていない。元素分析は、Atlantic Microlabs, Inc. によって得られ、計算値の ±0.4% 内である。全ての旋光は、Rudolph Research Autopol III 旋光計を用いてナトリウム D ラインで調べられた (1-dm セル)。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、内標準としてテトラメチルシランを用いて Bruker WM-250 分光計で調べた。シリカゲル 60 (230-400 メッシュ) を、全てのカラムクロマトグラフィーについて用いた。質量スペクトルデータ (mass spectral data) は、大気圧において、陽イオンモードで Finnegan LCQ エレクトロスプレー質量分

析計を用いて得られた。全ての反応の後に、Whatmanシリカゲル60 TLCプレートを用いて薄層クロマトグラフィーを行い、UVで視覚化し、エタノール中の5%リンモリブデン酸を用いて焦がし、かつ/またはヨウ素蒸気に曝した。全ての溶媒は、試薬グレードであった。テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルを、使用前にベンゾフェノンケチルナトリウムで乾燥および蒸留した。塩化メチレンを使用前にカルシウムヒドリドから蒸留した。

**【0079】**

多様性成分  $R_1$  および  $R_2$  の構造 6 への導入のための一般的方法

(+) - (3R, 4R) - ジメチル - 4 - (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン (4b) (11.5 mmol)、適切な Boc-保護アミノ酸 (11.5 mmol) および BOP 試薬 (11.5 mmol) を室温において、THF (150 mL) において混合し、これに、直ちにトリエチルアミン (TEA) またはジイソプロピルエチルアミン (25.3 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、この反応混合物を、分液漏斗において、エチルエーテル (500 mL) と水 (150 mL) に注いだ。この混合物を、攪拌し、水性層を除いた。この工程を、150 mL の飽和  $\text{NaHCO}_3$  と 150 mL のブラインを用いて繰り返した。有機層を、濁りのある乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) した状態となるまでヘキサンを用いて希釈し、減圧下で濃縮し、次いで、100 mL のクロロホルム ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  に貯蔵) 中に溶解し、再度濃縮した。これを、高真空システムに移し、残りの溶媒を除去して、泡立った黄色/白色固体を得た。

**【0080】**

一晩中、ポンプで真空下に放置した後、この未精製物質を塩化メチレン 45 mL 中に溶解し、-20 まで冷却した (メタノール/アイス)。これに、10 mL 分量のトリフルオロ酢酸を2分間にわたって加えて、全部で30 mL 加えた。この混合物全体を、正確に30分間攪拌し、次いで冷却バスが正確に30分間外された。ここで、この反応混合物を、大きい攪拌棒と、飽和した重炭酸塩溶液 (400 mL) およびクロロホルム (150 mL) の急激に攪拌した混合物とを含む 1 L ビーカーに注いだ。添加終了後、この混合物の pH が 10 であることを確認し、必要であれば重炭酸ナトリウムを用いて調節した。この混合物を分離漏斗に注いだ。沈殿した有機化合物は、少量のメタノールを用いてこの分離漏斗中にすすいだ。次いで、このビーカーを少量の水を用いてすすぎ、この分離漏斗に加えた。層を攪拌し、分離させ、かつ、水性相を、3:1 の塩化メチレン: THF を用いてさらに5回抽出した。小さい基  $R_1$  を有する化合物が、水性層の塩化ナトリウム飽和および/またはさらなる抽出を必要とすることが観察された。混ぜられた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この物質を高真空ポンプに配置し、黄色の泡立った固体を得た。

**【0081】**

脱保護工程から得られた未精製物質を、THF (150 mL) に溶解し、-20 まで冷却した (メタノール/アイス)。この攪拌された混合物に、THF 中に 2 M のボランジメチルスルフィド複合体溶液 (110 mmol) を滴下して加えた。この溶液を熱して還流させ、その後3時間保持し、その溶液を -20 で冷却し、これに慎重にメタノール (72 mL) を滴下して加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、エチルエーテル中 1 M の HCl の 16.4 mL を加え、この溶液を30分間攪拌させ、回転式エバポレーターで溶媒を除去した。得られた残渣を、3:1 の塩化メチレン: テトラヒドロフランと水との間に分配し、pH を飽和重炭酸ナトリウムを用いて 10 に調節し、この水性層を塩化ナトリウムを用いて飽和させ、3:1 の塩化メチレン: テトラヒドロフランを用いて数回抽出した。混ぜられた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を除去した。この物質を、クロロホルムを用いたスラリーパッキングによって調製された、シリカゲルカラムでフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。不純化合物を、クロロホルム溶液としてカラムに添加した。溶出は、そのままのクロロホルムを用いて行われ、次いで、所望の化合物を溶出するのに必要とされる、クロロホルム中 3% から 10% までのメタノールで行われた。生成物フラクションを混ぜ、溶媒を回転式エバポレーターで除去した。この物質を

最小量の熱いエチルアセタートに溶かし、結晶化させた。結晶物質を、濾過により単離し、次いで、少量の氷冷エチルアセタートを用いて洗浄し、真空オープン中で一晩乾燥させた後に次の工程で直接使用した。

【0082】

構造7への多様性成分R<sub>3</sub>の導入

上記工程により生成された適切な純粋なジアミン6(0.05 mmol x 調製される誘導体の数)をTHF(2 mL x 調製される誘導体の数)に溶解し、これにTEA(0.1 mmol x 調製される誘導体の数)を添加した。次いで、攪拌棒を含む予めラベルされた20 mLのシンチレーションバイアルに、選択されたカルボン酸(0.05 mmol)の一つを添加した。これに、ジアミン/TEA/THF混合物の適切なフラクションを添加し、その後、ジメチルホルムアミド(DMF)中のBOP試薬の1 M溶液を50 µL添加した。次いで、このバイアルを、テフロン(登録商標)(teflon)裏地の蓋を用いてキャップし、1時間室温で攪拌した。この後、4 mLのエチルエーテルと2 mLの水をこのバイアルに添加した。攪拌し、層を安定させた後、水性層をピペットで抜き取った。次に、2 mLの飽和した重炭酸ナトリウム溶液を添加し、この方法を繰り返した。この後、飽和した塩化ナトリウム溶液を用いて同様の洗浄を行った。硫酸ナトリウムをこのバイアルに添加し、乾燥させた後に、この混合物を、予め計量した、予めラベルした20 mLのシンチレーションバイアルに、小さなコットンプラグを備えた6-inパスツールピペットを介してピペットで移した。この後、2 mLのクロロホルムを乾燥試薬に加え、バイアルを攪拌し、その後クロロホルムすすぎ液を上述したように濾過した。収集バイアルを窒素気流下に配置し、蒸発させた。溶媒が無くなったら、バイアルを高真空デシケータに移し、一晩おいた。このバイアルを再度計量し、およその収量を差から調べた。試験的な研究が、BOPカップリング反応が非常にクリーンなサンプルをもたらしたことを示したことから、この生成物は、さらに精製することなく用いられ、その純度は100%とされた。

【0083】

スクリーニングの前に、全ての化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に10 mMの濃度まで希釈した。希釈は、Excel 3.0展開表を用いて、20の反応物の各バッチについての平均mmol/バイアルを調べることによって成された。±10%の平均からの重量の偏差は、平均以上および以下の第二および第三のセットにグループ分けされた。これらは、同じパラメーター内で平均化された。上記のセットに入らない化合物は、その重量に従って個別に希釈された。この工程は、サンプル希釈が、DMSOの最小数の異なる量のデリバリーを用いて行われることを可能にした。10 mMに希釈したら、各バイアルからの1 mLのサンプルを抜き取り、1 mL x 96ウェルのポリプロピレンマイクロタイタープレートの列AおよびEに配置した(一つの化合物/ウェル)。Matrixマルチチャンネルピペッターを用いて、1 mM溶液を列BおよびFに、0.1 mM溶液を列CおよびGに与える連続希釈を行った。全ての化合物がプレートに移され、適切な濃度まで希釈されたら、このプレートをアッセイ前まで冷蔵庫に移した。

【0084】

N-(2'-アミノエチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6a)。

15%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-グリシンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.13-7.062 (t, 1H, J=8.1 Hz), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.59-6.55 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.5 (d, 2H, J=3.1 Hz), 2.46-2.27 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.6 (d, 2H, J=3.1 Hz), 1.68 (d, 1H, J=13.7 Hz), 1.29 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, J=7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 158.5, 152.9, 130.0, 117.9, 113.9, 113.3, 61.6, 57.1, 51.5, 40.2, 39.5, 39.1, 32.0, 28.2, 16.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=249. 計算値=249.

【0085】

N-(2'-メチルアミノエチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピ

10

20

30

40

50

ペリジン ( 6 b )。

32%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-サルコシンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.9 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.77 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (td, 1H), 2.37 (td, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.69 (brd, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, J=7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 130.0, 118.0, 113.8, 113.3, 57.4, 56.7, 51.1, 48.2, 40.2, 39.4, 35.0, 31.9, 28.1, 16.6. MS (エレクトロスプレー) M+1=263. 計算値=263.

【 0 0 8 6 】

N-[(2'S)-アミノプロピル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン ( 6 c )。

56%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-アラニンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.11-7.08 (t, 1H, J=7.7), 6.78-6.76 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59-6.57 (d, 1H), 2.953-2.902 (m, 1H), 2.874-2.826 (m, 2H), 2.676-2.647 (dd, 1H), 2.618-2.559 (m, 2H), 2.548 (s, 3H), 2.541-2.400 (td, 1H), 2.342-2.284 (td, 1H), 2.030-2.002 (m, 1H), 1.613-1.587 (brd, 1H), 1.303 (s, 3H), 0.800-0.786 (d, 3H, J=7.0);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) d 130.0, 118.0, 113.8, 113.3, 57.4, 56.7, 51.1, 48.2, 40.2, 39.4, 35.0, 31.9, 28.1, 16.6. MS (エレクトロスプレー) M+1=263. 計算値=263.

【 0 0 8 7 】

N-[(2'S)-メチルアミノ)プロピル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン ( 6 d )。

33%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-N-メチル-L-アラニン<sup>17</sup>および(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.18 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.76 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.00-1.99 (m, 1H), 1.56 (dd, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.03 (d, 3H, J=6.2 Hz), 0.65 (d, 3H, J=6.9 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 158.4, 153.3, 130.1, 117.9, 113.7, 113.3, 65.1, 56.0, 52.9, 52.9, 40.0, 39.5, 33.7, 31.9, 28.0, 17.3, 16.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=277. 計算値=277.

【 0 0 8 8 】

N-[(2'S)-アミノ-3'-メチルブチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン ( 6 e )。

78%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-バリンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.126-7.062 (t, 1H), 6.769-6.735 (m, 2H), 6.603-6.558 (m, 1H), 2.657-2.179 (m, 8H), 2.000 (brs, 1H), 1.583-1.502 (m, 2H), 1.294 (s, 3H), 0.978-0.912 (q, 6H), 0.789-0.761 (d, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 158.5, 153.3, 130.1, 117.8, 113.8, 113.3, 63.4, 55.8, 54.1, 53.3, 40.0, 39.5, 33.1, 31.9, 28.1, 19.6, 19.2, 16.8. MS (エレクトロスプレー) M+1=291. 計算値=291.

【 0 0 8 9 】

N-[(2'R)-アミノ-3'-メチルブチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン ( 6 f )。

62%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-D-バリンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.11-7.08 (t, 1H), 6.78-6.76 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59-6.57 (dd, 1H), 3.139-3.097 (m, 1H), 2.953 (brs, 1H), 2.894-2.865 (dd, 1H), 2.5

10

20

30

40

50

46-2.500 (m, 2H), 2.401-2.292 (m, 3H), 2.046-2.034 (brm, 1H), 1.894-1.827 (sext, 1H), 1.62-1.30 (m, 1H), 1.311 (s, 3H), 1.042-1.006 (dd, 6H), 0.834-0.820 (d, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 152.9, 130.1, 118.0, 113.8, 113.3, 59.8, 58.8, 55.2, 50.0, 40.4, 39.4, 31.6, 31.1, 28.0, 18.8, 18.5, 16.5. MS (エレクトロスプレー) M+1=291. 計算値=291.

## 【 0 0 9 0 】

N-[(2'S)-アミノ-4'-メチルペンチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6g)。

56%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-ロイシンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 7.09 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.76 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.57 (dd, 1H, J=2.2, 7.9 Hz), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J=11.2 Hz), 2.64 (d, 1H, J=11.1 Hz), 2.56 (td, 1H, J=2.5, 12.0 Hz), 2.48 (dd, 1H, J=2.7, 11.4 Hz), 2.33 (td, 1H, J=4.5, 12.7 Hz), 2.25 (dd, 1H, J=3.6, 12.4 Hz), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.75 (sept, 1H, J=6.6 Hz), 1.56 (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.29 (s, 3H), 1.27-1.15 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 6H), 0.07 (d, 3H, J=7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 158.3, 153.3, 130.1, 117.9, 113.7, 113.2, 65.7, 56.0, 53.1, 46.5, 45.2, 40.0, 39.5, 31.9, 28.0, 25.8, 23.7, 22.6, 16.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=305. 計算値=305.

10

## 【 0 0 9 1 】

N-[(2'S)-アミノ-3'-メチルペンチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6h)。

47%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-イソロイシンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 7.19 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.76 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.73-6.73 (m, 1H), 6.58-6.56 (dd, 1H, J=2.1, 7.9 Hz), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.502-2.474 (dd, 1H, J=2.8, 11.4 Hz), 2.40-2.23 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H), 0.98-0.87 (m, 6H), 0.78 (d, 3H, J=7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 158.3, 153.2, 130.1, 117.9, 113.7, 113.3, 61.9, 55.9, 53.1, 52.9, 49.0, 40.0, 39.5, 39.3, 31.9, 28.0, 26.6, 16.7, 15.1, 11.8. MS (エレクトロスプレー) M+1=305. 計算値=305.

20

30

## 【 0 0 9 2 】

N-[(2'S)-アミノ-2'-シクロヘキシルエチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6i)。

63%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-シクロヘキシルグリシンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

$^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 7.18 (t, 1H, J=7.9), 6.76 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, 1H, J=7.8 Hz), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.47-2.45 (d, 1H, J=10.0 Hz), 2.48 (dd, 1H, J=2.9, 12.4 Hz), 2.36 (td, 1H, J=4.3, 12.6 Hz), 2.23 (t, 1H, J=11.6 Hz), 2.00 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 3H), 1.67 (d, 2H, J=11.9 Hz), 1.57 (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.39-1.16 (m, 7H), 1.09 (quint, 2H, J=12.4 Hz), 0.77 (d, 3H, J=6.8 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ) .delta. 158.3, 153.3, 130.1, 117.9, 113.7, 113.3, 162.6, 55.8, 53.4, 53.1, 42.9, 40.0, 39.5, 31.9, 30.9, 30.5, 30.2, 28.0, 27.6, 27.4, 16.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=331. 計算値=331.

40

## 【 0 0 9 3 】

N-[(2'S)-メチルアミノ-2'-フェニルエチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6j)。

44%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-N-メチル-フェニルグ

50

リシン<sup>17</sup>および(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.34-7.22 (m, 5H), 7.13 (t, 1H, J=8.2 Hz), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.61-6.69 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, J=3.7, 12.6 Hz), 2.73 (brd, 2H, J=7.6 Hz), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.38 (dd, 2H, J=3.6, 12.6 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.04 (brd, 1H, J=6.3 Hz), 1.59 (d, 1H, J=12.9), 1.312 (s, 3H), 0.818-0.790 (d, 3H, J=6.9); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 147.3, 142.5, 131.5, 119.5, 119.0, 118.0, 107.4, 103.2, 102.7, 68.7, 68.233, 67.7, 55.2, 52.9, 45.1, 42.5, 42.5, 29.2, 28.9, 24.2, 21.3, 17.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=339. 計算値=339.

【0094】

N-[(2'S)-アミノ-3'-フェニルプロピル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(6k)。

44%の収率で、一般的な工程に従って、N-(tert-ブトキシ)-L-フェニルアラニンおよび(+)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンから調製。

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.29 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.24-7.06 (m, 5H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.57-6.55 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 5H), 3.22-3.94 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.63-2.39 (m, 5H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.97 (t, 1H, J=6.4 Hz), 1.54 (t, 1H, J=12.7 Hz), 1.27 (s, 3H), 0.74 (dd, 3H, J=6.95, 21.04 Hz); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 158.3, 153.3, 139.9, 130.6, 130.3, 130.0, 129.6, 129.2, 127.5, 127.1, 118.0, 117.9, 113.8, 113.7, 113.2, 65.0, 64.7, 61.0, 57.3, 56.1, 52.9, 52.1, 50.5, 49.5, 49.3, 49.2, 49.0, 48.8, 48.7, 48.5, 41.9, 41.5, 40.3, 40.0, 39.4, 31.9, 28.0, 16.7. MS (エレクトロスプレー) M+1=339. 計算値=339.

【0095】

N-{(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(8)。

74%の収率で、一般的な工程に従って、化合物6eおよび3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。塩酸塩をエチルエーテル/メタノール中の1M HClを用いて調製し、エチルアセタートから沈殿させた。

<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基). CD3OD .delta. 7.16 (t, J=7.94, Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.45 Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.65 (dd, J=8.04, 1.76 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.57 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J=2.90, 11.6, 13.4 Hz, 2H), 3.03 (dd, J=10.5, 13.4 Hz, 1 Hz), 2.84 (t, 7.07 Hz, 2H), 2.60 (t, 7.58 Hz, 2H), 2.43 (dt, J=13.21, 4.9 Hz, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 1.85 (d, J=14.5 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.98 Hz, 6H), 0.815 (d, J=7.53, 3H); <sup>13</sup>C NMR, CD3OD .delta. 176.3, 159., 157.7, 153.8, 133.8, 131.3, 131.0, 118.9, 117.1, 114.6, 114.2, 62.0, 57.2, 53.2, 52.8, 40.9, 40.3, 33.1, 33.1, 32.5, 31.7, 28.8, 20.6, 18.9, 17.3. MS (エレクトロスプレー) M+1=439. Anal. (C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·1.5H<sub>2</sub>O): C, H, N.

【0096】

表10に引用されている化合物は、ライブラリーから除かれて、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製された。ライブラリーサンプルの純度は、式[(mg 単離されたサンプル/mg 粗製の塊のサンプル) × 100]に従って決定された。

【0097】

N-{(2'R)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(9)。

一般的な工程に従って、化合物6fおよび3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(85%);

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.83 (s, 3H), 7.13-7.00 (m, 3), 6.77-6.67 (m, 4H), 6.61-6.57 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.48 (d,

10

20

30

40

50

3H, J=8.0 Hz), 2.36-2.14 (m, 4H), 1.94 (brd, 1H, J=6.3 Hz), 1.76 (sept, 1H, J=5.5 Hz), 1.51 (brd, 1H, J=11.0 Hz), 1.26 (s, 3H), 0.84-0.74 (m, 9H). MS (エレクトロスプレー) M+1=439. 計算値=439.

【0098】

N-((2'S)-[3-フェニルプロパンアミド]-3'-メチル)ブチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(10)。

一般的な工程に従って、化合物6eおよび3-フェニルプロピオン酸から調製。純度(87%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.70-6.68 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.64 (brd, 1H, J=1.3 Hz), 2.57-2.40 (m, 6H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.56 (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.28 (s, 3H), 0.81 (t, 6H, J=6.8 Hz), 0.69 (d, 3H, J=6.8 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=423. 計算値=423.

10

【0099】

N-((2'S)-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチル)ブチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(11)。

一般的な工程に従って、化合物6eおよび3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(84%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.24-7.23 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.76-6.57 (m, 5H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.85-2.17 (m, 8H), 1.97 (brs, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.57 (brd, 1H, J=12.3 Hz), 1.28 (s, 3H) 0.863 (t, 6H, J=6.5 Hz), 0.72 (d, 3H, J=7.0). MS (エレクトロスプレー) M+1=439. 計算値=439.

20

【0100】

N-((2'S)-[3-(2-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチル)ブチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(12)。

一般的な工程に従って、化合物6eおよび3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(85%)；

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d) .delta. 7.04-6.82 (m, 3H), 6.66-6.65 (m, 2H), 6.48-6.39 (m, 3H), 3.97-3.94 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.76 (d, 1H, J=11 Hz), 2.56-2.22 (m, 8H), 1.94-1.93 (brm, 1H), 1.80 (sextet, 1H, J=6.9 Hz), 1.52 (d, 1H, J=13.3 Hz), 1.26 (s, 3H), 0.84 (dd, 6H, J=13.1 Hz), 0.75 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (electrospray) M+1=439. 計算値=439.

30

【0101】

N-((2'S)-[(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3'-メチル)ブチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(13)。

一般的な工程に従って、化合物6eおよび4-ヒドロキシフェニル酢酸から調製。純度(88%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.14-7.06 (m, 3H), 6.67-6.69 (m, 4H), 6.58 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.41-2.15 (m, 6H), 1.90 (brs, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.51 (d, 2H, J=12.5 Hz), 1.25 (s, 3H), 0.86 (t, 6H, J=6.7 Hz), 0.67 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=425. 計算値=425.

40

【0102】

N-((2'S)-[trans-3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリルアミド]-3'-メチル)ブチル)-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(14)。

一般的な工程に従って、化合物6eおよびtrans-3-(4-ヒドロキシフェニル)ケイ皮酸から調製。純度(85%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.25-7.37 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 4H), 6.56 (d, 1H, J=9.5 Hz), 6.47 (d, 1H, J=12.7 Hz), 4.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2

50

.64 (m, 1H), 2.54-2.26 (m, 5H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (d, 1H, J=13.1), 1.28 (s, 3H), 0.94 (t, 6H, J=6.8 Hz), 0.70 (d, 3H, J=6.9) MS (エレクトロスプレー) M+1=437. 計算値=437.

## 【 0 1 0 3 】

N-{(2' S)-[3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(15)。

一般的な工程に従って、化合物 6 e および 3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸から調製。純度(89%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.23-7.17 (m, 2H), 7.69 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 2.88 (t, 2H, J=7.7), 2.76 (d, 1H, J=10.3 Hz), 2.65-2.32 (m, 8H), 1.97 (brs, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.54 (d, 1H, J=12.1 Hz), 1.27 (s, 3H), 0.80 (t, 6H, J=5.8 Hz), 0.71 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=441. Calculate=441.

10

## 【 0 1 0 4 】

N-{(2' S)-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(16)。

一般的な工程に従って、化合物 6 e および 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(78%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.09 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.67-6.49 (m, 4H), 3.92 (brs, 1H), 2.74 (t, 3H, J=7.6 Hz), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.51-2.15 (m, 7H), 1.94 (brs, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.55 (d, 1H, J=12.1 Hz), 1.27 (s, 3H), 0.82 (t, 6H, J=6.4 Hz), 0.71 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=455. 計算値=455.

20

## 【 0 1 0 5 】

N-{(2' S)-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(17)。

一般的な工程に従って、化合物 6 e および 3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(87%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) d 7.15 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.81-6.76 (m, 3H), 6.67 (d, 3H, J=3.3 Hz), 3.98 (brm, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.86-2.69 (m, 3H), 2.53-2.22 (m, 8H), 1.89 (brs, 2H), 1.55 (d, 1H, J=12.0 Hz), 1.27 (s, 3H), 0.82 (dd, 6H, J=6.6, 3.2 Hz), 0.67 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=469. 計算値=469.

30

## 【 0 1 0 6 】

N-{(2' S)-[3-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(18)。

一般的な工程に従って、化合物 6 e および 3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(88%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.30-7.12 (m, 4H), 6.9-6.8 (m, 4H), 3.95 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.96 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.86-2.72 (m, 5H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.56-2.14 (m, 7H), 1.91 (brs, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.52 (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.26 (s, 3H), 0.81 (t, 6H, J=6.7 Hz), 0.67 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=453. 計算値=453.

40

## 【 0 1 0 7 】

N-{2'-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]エチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(19)。

一般的な工程に従って、化合物 6 a および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(82%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.13-6.99 (m, 3H), 6.79-6.67 (m, 4H), 6.59 (dd, 1H, J=7.3, 1.8 Hz), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.46-2.15 (m, 6H), 1.98 (brs, 1H), 1.58 (brd, 1H, J=12.8 Hz), 1.29 (s, 3H), 0.76 (d, 3H, J=7.0

50

Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=397. 計算値=397.

【 0 1 0 8 】

N-{(2'-S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]プロピル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(20)。

一般的な工程に従って、化合物 6 c および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(88%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.77 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, J=8.1 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.74-6.67 (m, 4H), 6.7 (d, 1H, J=7.5 Hz), 4.03 (dd, 1H, J=6.4 Hz), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.44-2.26 (m, 4H), 2.16 (td, 2H, J=3.7, 10.9 Hz), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.50 (d, 1H, J=12.3 Hz), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, J=6.4 Hz), 0.71 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=411. 計算値=411.

【 0 1 0 9 】

N-{2'-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルプロパンアミド]エチル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(21)。

一般的な工程に従って、化合物 6 b および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(78%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.84 (s, 1H), 7.18-7.00 (m, 3H), 6.77-6.69 (m, 4H), 6.60 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 3H), 2.82-2.77 (m, 3H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.47-2.18 (m, 3H), 1.96 (brs, 1H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, J=2.91 Hz), 0.73 (t, 3H, J=6.5 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=411. 計算値=411.

【 0 1 1 0 】

N-{(2'-S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルプロパンアミド]プロピル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(22)。

一般的な工程に従って、化合物 6 d および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸から調製。純度(89%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.09 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.78-6.66 (m, 4H), 6.58-6.56 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.96-1.95 (brm, 1H), 1.55 (brd, 1H, J=14.3 Hz), 1.27 (s, 3H), 1.02 (d, 3H, J=6.7 Hz), 0.66 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=425. 計算値=425.

【 0 1 1 1 】

N-{(2'-S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルプロパンアミド]-2'-フェニルエチル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(23)。

一般的な工程に従って、化合物 6 j および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いた一般的な工程に従って調製。純度(86%)；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.69-7.66 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32-6.97 (m, 7H), 6.76 (d, 1H, J=9.4 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.05 (q, 1H, J=5.5 Hz), 3.00-2.71 (m, 9H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.29 (td, 1H, J=4.3, 8.4 Hz), 2.01-2.00 (brm, 1H), 1.59 (brd, 1H, J=12.0 Hz), 1.32-1.28 (m, 6H), 0.71 (d, 3H, J=6.9 Hz). MS (エレクトロスプレー) M+1=487. 計算値=487.

【 0 1 1 2 】

N-{(2'-S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-4'-メチルフェニル}-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(24)。

85%の収率で、化合物 6 g および 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いた一般的なカップリング工程(ただし、3mmolスケール)に従って調製。次いで、粗生成物を、クロロホルム中に10-25%のメタノールを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した；

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.85 (s, 1H), 7.26-7.06 (m, 6H), 6.97 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.76-6.66 (m, 3H), 6.58 (d, 1H, J=7.2 Hz), 4.27 (t, 1H, J=7.3 Hz), 2.84-2.23 (m, 10H), 1.93 (brd, 1H, J=7.2 Hz), 1.52 (d, 1H, J=12.0 Hz), 1.25 (s, 3H), 1.05 (

10

20

30

40

50

t, 1H, J=7.2 Hz), 0.74 (d, 3H, J=6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 164.0, 147.5, 143.0, 142.6, 129.0, 122.3, 119.9, 119.6, 119.3, 118.5, 116.5, 107.3, 105.5, 103.0, 102.2, 51.6, 46.1, 40.8, 29.4, 29.3, 29.3, 28.7, 21.4, 21.0, 17.3. Anal. (C<sub>28</sub> H<sub>40</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): C, H, N.

【 0 1 1 3 】

N-{(2' S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルフェニル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(25)。

81%の収率で、化合物6hおよび3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いた一般的工程(ただし、3mmolスケール)に従って調製。次いで、粗生成物を、クロロホルム中に10-25%のメタノールを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した:

10

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.59 (s, 1H), 6.90-6.76 (m, 3H), 6.52-6.45 (m, 3H), 6.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.89 (brs, 1H), 2.56-2.54 (m, 3H), 2.39-1.95 (m, 9H), 1.70 (brs, 1H), 1.32-1.10 (m, 3H), 1.03 (s, 5H), 0.65-0.61 (m, 8H), 0.52-0.42 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 163.8, 147.5, 146.0, 142.6, 122.2, 119.7, 119.4, 107.4, 105.5, 103.1, 102.6, 68.7, 53.7, 46.2, 41.0, 39.4, 39.1, 35.4, 33.4, 29.5, 28.9, 28.7, 21.5, 21.2, 17.5, 15.1, 13.3, 11.9. Anal. (C<sub>28</sub> H<sub>40</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): C, H, N.

【 0 1 1 4 】

N-{(2' S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-2'-シクロヘキシルエチル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(26)。

20

87%の収率で、化合物6iおよび3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いた一般的工程(ただし、3mmolスケール)に従って調製。次いで、粗生成物を、クロロホルム中に10-25%のメタノールを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した:

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.85-7.82 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 3H), 6.74-6.56 (m, 5H), 3.99-3.97 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.44-2.12 (m, 7H), 1.94 (brs, 1H), 1.54-1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.02-0.68 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 164.1, 147.5, 146.0, 142.6, 122.2, 119.7, 119.4, 107.3, 105.5, 103.1, 102.5, 68.7, 49.4, 45.5, 41.3, 40.9, 29.4, 28.8, 28.4, 21.5, 21.1, 17.4, 15.4. Anal. (C<sub>30</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): C, H, N.

30

【 0 1 1 5 】

N-{(2' S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-フェニルプロピル}-(3 R, 4 R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(27)。

82%の収率で、化合物6kおよび3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸を用いた一般的工程(ただし、3mmolスケール)に従って調製。次いで、粗生成物を、クロロホルム中に10-25%のメタノールを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した:

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 7.88(s, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 4H), 6.59-6.55 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.78 (q, 3H, J=7.0 Hz), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.24 (m, 6H), 1.66-1.50 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.16-1.03 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.71 (d, 3H, J=6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) .delta. 164.1, 147.5, 146.0, 142.6, 122.1, 119.8, 119.4, 107.3, 105.5, 103.1, 102.6, 68.7, 50.1, 45.6, 41.2, 41.1, 31.7, 29.4, 28.8, 21.5, 21.1, 20.3, 18.4, 17.4, 16.8. Anal. (C<sub>31</sub>H<sub>28</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): C, H, N.

40

【 0 1 1 6 】

オピオイド結合アッセイ。

記載<sup>4</sup>に従って調製されたラット脳膜を用いて、ミュー結合部位を、[<sup>3</sup>H][D-Ala<sup>2</sup>-MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>]エンケファリン([<sup>3</sup>H]DAMGO)(2.0nM, SA=45.5Ci/mmol)を用いてラベル化し、かつ、デルタ結合部位を、[<sup>3</sup>H][D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリン(2.0nM, SA=47.5Ci/mmol)

50

を用いてラベル化した。カップ - 1 結合部位を、ミューおよびデルタ結合部位を奪うために B I T および F I T で予備処理したモルモット膜<sup>5</sup>と、 $[^3\text{H}]U69,593$  ( $2.0\text{ nM}$ 、 $SA = 45.5\text{ Ci/mmole}$ )を用いてラベルした。

【0117】

$[^3\text{H}]DAMGO$  結合は以下のように行った：12 x 75 mmのポリスチレンテストチューブを、結合バッファー (BB: 10 mM Tris-HCl、pH 7.4、1 mg/mL BSAを含む) 中に希釈された試験試薬 100  $\mu\text{L}$  で予め満たしておき、次いで、50  $\mu\text{L}$  の BB と、パシトラシン (1 mg/mL)、ベスタチン (bestatin) (100  $\mu\text{g/mL}$ )、ロイペプチン (40  $\mu\text{g/mL}$ ) およびキモスタチン (20  $\mu\text{g/mL}$ ) を含むプロテアーゼインヒビターカクテル (10 mM Tris-HCl、pH 7.4) 中の $[^3\text{H}]DAMGO$ 、100  $\mu\text{L}$  とを加えた。インキュベーションを、0.2 mg/mL のタンパクを含む調製された膜調製物の 750  $\mu\text{L}$  を添加することによって開始し、4 ないし 6 時間 25 で進めた。リガンドを、10 の濃度のテスト試薬、3 重で、2 x によって置換した。非特異的結合は、20  $\mu\text{M}$  のレバロルファンを用いて調べた。かかる条件下では、 $[^3\text{H}]DAMGO$  結合の  $K_d$  は、4.35 nM であった。Brandel 細胞ハーベスターを、洗浄バッファー (氷冷 10 mM Tris-HCl、pH 7.4) に予め浸された、Whatman GF/B フィルターでサンプルを濾過するために用いた。

10

【0118】

$[^3\text{H}][D-Ala^2, D-Leu^5]$  エンケファリン結合は以下のように行った：12 x 75 mmのポリスチレンテストチューブを、BB 中に希釈された試験試薬 100  $\mu\text{L}$  で予め満たしておき、次いで、コリンクロリド (1 M、100 mM の終濃度) MnCl<sub>2</sub> (30 mM、3.0 mM の終濃度)、およびミュー部位をブロックするために、DAMGO (1000 nM、100 nM の終濃度) を含む 100  $\mu\text{L}$  の塩溶液を添加し、次いで、プロテアーゼインヒビターカクテル中の $[^3\text{H}][D-Ala^2, D-Leu^5]$  エンケファリン、50  $\mu\text{L}$  を加えた。インキュベーションを、0.41 mg/mL のタンパクを含む調製された膜調製物の 750  $\mu\text{L}$  を添加することによって開始し、4 ないし 6 時間 25 で行った。リガンドを、10 の濃度のテスト試薬、3 重で、2 x によって置換した。非特異的結合は、20  $\mu\text{M}$  のレバロルファンを用いて調べた。かかる条件下では、 $[^3\text{H}][D-Ala^2, D-Leu^5]$  エンケファリン結合の  $K_d$  は、2.95 nM であった。Brandel 細胞ハーベスターを、洗浄バッファー (氷冷 10 mM Tris-HCl、pH 7.4) に予め浸された、Whatman GF/B フィルターでサンプルを濾過するために用いた。

20

30

【0119】

$[^3\text{H}]U69,593$  結合は以下のように行った：12 x 75 mmのポリスチレンテストチューブを、BB 中に希釈された試験試薬 100  $\mu\text{L}$  で予め満たしておき、次いで、50  $\mu\text{L}$  の BB、次いで、カプトプリル (1  $\mu\text{g/mL}$  の終濃度を与える 10 mM の 2-メルカプト-エタノールを含む 0.1 N の酢酸中 1 mg/mL) を添加した標準プロテアーゼインヒビターカクテル中の $[^3\text{H}]U69,593$ 、100  $\mu\text{L}$  を加えた。インキュベーションを、0.4 mg/mL のタンパクを含む調製された膜調製物の 750  $\mu\text{L}$  を添加することによって開始し、4 ないし 6 時間 25 で行った。リガンドを、10 の濃度のテスト試薬、3 重で、2 x によって置換した。非特異的結合は、1  $\mu\text{M}$  の U69,593 を用いて調べた。かかる条件下では、 $[^3\text{H}]U69,593$  結合の  $K_d$  は、3.75 nM であった。Brandel 細胞ハーベスターを、1% P E I を含む洗浄バッファー (氷冷 10 mM Tris-HCl、pH 7.4) に予め浸された、Whatman GF/B フィルターでサンプルを濾過するために用いた。

40

【0120】

全部で 3 種のアッセイについて、濾過工程を以下のように行った：4 mL の洗浄バッファーをチューブに加え、素早く濾過し、さらに二つの洗浄サイクルにかけた。44% の効率で、Taurus ベータカウンターにおいて、ICN Cytoscint カクテル中に一晚抽出した後に、フィルターに維持されたトリチウムをカウントした。

【0121】

50

[<sup>35</sup>S]-GTP- -S 結合アッセイ。

10の凍結されたモルモット脳 (Harlan Bioproducts for Science, Inc, Indianapolis, IN) を解凍し、尾状被殻 (caudate putamen) を解剖し、均質の懸濁液が得られるまで、セッティング6において、ポリトロン (polytron) (Brinkman) を用いて、バッファ-A (3 mL / 尾状核) (バッファ-A = 4 μg / mL のロイペプチン、2 μg / mL のキモスタチン、10 μg / mL のベスタチン、および 100 μg / mL のバシトラシンを含む、4 において、pH 7.4 の 10 mM Tris-HCl) にホモジナイズした。このホモジネートを、4 で 10 分間 30000 x g で遠心し、上清を捨てた。膜ペレットを新鮮なバッファ-A を用いて二度以上再懸濁および遠心することによって洗浄し、マイクロフュージチューブに分注し、Tomy 冷凍マイクロフュージ (モデル MTX 150) において、10 分間最大速度で遠心した。上清を捨て、ペレットを、アッセイまで -80 で貯蔵した。

【0122】

[<sup>35</sup>S]GTP- -S 結合アッセイでは、全ての試薬希釈物はバッファ-B [50 mM TRIS-HCl、pH 7.7 / 0.1% BSA] 中に作製された。概説すると、12 x 75 mm のポリスチレンテストチューブに、(a) アゴニストを含むまたは含まない 50 μL のバッファ-B、(b) 非特異的結合のために 60 μM の GTP- -S を含むまたは含まない 50 μL のバッファ-B、(c) アンタゴニストを含むまたは含まない 50 μL のバッファ-B、(d) バッファ-B に 0.3 nM [<sup>35</sup>S]GTP- -S、600 mM の NaCl、600 μM の GDP、6 mM のジチオトレイトール、30 mM の MgCl<sub>2</sub> および 6 mM の EDTA を含む 50 μL の塩溶液、および (e) チューブ当たり 10 μg の終濃度を与えるバッファ-B 中の膜、100 μL を添加した。試薬の終濃度は、100 mM NaCl、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、1 mM ジチオトレイトール、100 μM GDP、0.1% BSA、0.05 - 0.1 nM [<sup>35</sup>S]GTP- -S、500 nM または 10 μM のアゴニストおよび種々の濃度 (少なくとも 10 の異なる濃度) のアンタゴニストであった。この反応は、膜の添加によって開始され、3 mL の氷冷 (4 ) 精製水 (Milli-Q uv-Plus, Millipore) の添加によって 4 時間後に終結され、次いで、精製水に予め浸された Whatman GF/B フィルターを通して急速真空濾過された。このフィルターを、5 mL の氷冷水を用いて 1 回洗浄した。結合した放射能を、5 mL の Cytoscint シンチレーション液において一晚抽出した後に 98% の効率で、Taurus (Micromedic) 液体シンチレーションカウンターを用いて液体シンチレーション分光法によってカウントした。非特異的結合を、10 μM の GTP- -S の存在下で測定した。アッセイを 3 回行い、各実験を少なくとも 3 x で実施した。

【0123】

データ解析。

二つの別個の実験 (オピオイド結合アッセイ) または三つの実験 ([<sup>35</sup>S]GTP- -S アッセイ) のデータを合わせて、非線形最小自乗曲線適合言語 M L A B - P C (Civilized Software, Bethesda, MD) を用いて、IC<sub>50</sub> および傾斜ファクターの最適評価のために 2 パラメーター論理式<sup>6</sup> に適合させた。K<sub>i</sub> 値を、式:  $IC_{50} / 1 + ([L] / K_d)$  を用いて調べた。

【0124】

10

20

30

40

【表 1】

カップレセプターアッセイにおける式 (I) の化合物の%阻害データ

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> (酸)	%阻害
H	H	PA5	13
H	H	BA1	20
H	H	BA2	20
H	H	BA4	21
H	H	BA6	32
H	H	BA8	11
H	H	BA9	24
H	H	BA10	28
H	H	BA12	6
H	H	BA13	9
H	H	BA14	11
H	H	BA16	11
H	H	BA22	2
H	H	BA23	13
H	H	BA24	2
H	H	BA25	6
H	H	AA2	1
H	H	AA4	0
H	H	PP1	9
H	H	PP2	23
H	H	PP3	17
H	H	PP4	1
H	H	PP5	8
H	H	PP6	14
H	H	PP12	29
H	H	PP15	19
H	H	FA1	13

10

20

30

【表 2】

H	H	FA2	9
H	H	FA3	50
H	H	FA4	33
H	H	FA5	39
H	H	FA6	27
H	H	FA7	29
H	H	FA8	35
H	H	FA9	33
H	H	FA10	8
H	H	HA1	20
H	H	HA2	42
H	H	HA3	9
H	H	HA4	15
H	H	HA5	20
H	H	OA23	8
H	H	PB1	37
H	H	CA2	35
H	H	CA10	23
H	H	CA11	13
H	H	CA12	15
H	H	PA38	14
H	H	CA19	10
H	H	CA20	12
H	H	CA22	19
H	H	CA38	27
H	H	PA9	18
H	H	PA10	9
H	H	PA13	25
H	H	PA15	17
H	H	PA18	16
H	H	PA23	9
H	H	PA27	18
H	H	PA28	9
H	H	PA29	10

10

20

30

40

【表 3】

H	H	PA32	22
H	H	PA3	20
H	H	PA4	11
H	H	PA7	9
H	H	PA17	13
H	H	PA22	19
H	H	PA8	23
H	H	NA1	16
H	H	NA2	6
H	H	NA3	13
H	H	NA4	1
H	H	NA5	10
H	H	NA6	2
H	H	NA7	2
H	H	NA8	15
H	H	NA9	26
H	H	NA10	22
H	H	NA11	15
H	H	BA7	2
H	H	PA38	5
H	H	AA1	8
H	H	AA2	6
H	H	AA4	3
H	H	FP6	11
H	CH <sub>3</sub>	BA4	12
H	CH <sub>3</sub>	BA10	13
H	CH <sub>3</sub>	BA1	6
H	CH <sub>3</sub>	CA1	9
H	CH <sub>3</sub>	CA5	6
H	CH <sub>3</sub>	PA37	5
H	CH <sub>3</sub>	PA5	11
H	CH <sub>3</sub>	PA14	0
H	CH <sub>3</sub>	PA32	0
H	CH <sub>3</sub>	PP2	0

10

20

30

40

【表 4】

H	CH <sub>3</sub>	PP5	0
H	CH <sub>3</sub>	PP6	0
H	CH <sub>3</sub>	PP1	0
H	CH <sub>3</sub>	PP7	0
H	CH <sub>3</sub>	BA11	0
H	CH <sub>3</sub>	CA4	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA4	9
$\alpha$ i-Pr	H	BA5	19
$\alpha$ i-Pr	H	BA8	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA7	5
$\alpha$ i-Pr	H	BA11	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA12	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA13	26
$\alpha$ i-Pr	H	BA15	1
$\alpha$ i-Pr	H	BA19	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA20	0
$\alpha$ i-Pr	H	BA21	3
$\alpha$ i-Pr	H	CA1	0
$\alpha$ i-Pr	H	CA10	0
$\alpha$ i-Pr	H	CA11	0
$\alpha$ i-Pr	H	CA7	0
$\alpha$ i-Pr	H	PA5	6
$\alpha$ i-Pr	H	PA7	14
$\alpha$ i-Pr	H	PA9	0
$\alpha$ i-Pr	H	PA10	0
$\alpha$ i-Pr	H	PA13	10
$\alpha$ i-Pr	H	PA15	4
$\alpha$ i-Pr	H	PA18	7
$\alpha$ i-Pr	H	PA22	0
$\alpha$ i-Pr	H	PA27	18
$\alpha$ i-Pr	H	PA28	6
$\alpha$ i-Pr	H	CA16	0
$\alpha$ i-Pr	H	CA18	0

10

20

30

40

【表 5】

$\alpha$ i-Pr	H	PA29	1
$\alpha$ i-Pr	H	PP1	28
$\alpha$ i-Pr	H	PP2	3
$\alpha$ i-Pr	H	PP3	27
$\alpha$ i-Pr	H	PP4	18
$\alpha$ i-Pr	H	PP5	20
$\alpha$ i-Pr	H	PP6	70
$\alpha$ i-Pr	H	PP7	13
$\alpha$ i-Pr	H	PP8	17
$\alpha$ i-Pr	H	PP12	23
$\alpha$ i-Pr	H	PP15	26
$\alpha$ i-Pr	H	PP16	31
$\alpha$ i-Pr	H	PP17	43
$\alpha$ i-Pr	H	CA5	4
$\alpha$ i-Pr	H	CA7	16
$\alpha$ i-Pr	H	CA12	15
$\alpha$ i-Pr	H	PA8	21
$\alpha$ i-Pr	H	PA23	6
$\alpha$ i-Pr	H	PA32	13
$\alpha$ i-Pr	H	BA1	3
$\alpha$ i-Pr	H	CA4	3
$\alpha$ i-Pr	H	PA18	7
$\alpha$ i-Pr	H	NA1	14
$\alpha$ i-Pr	H	NA2	3
$\alpha$ i-Pr	H	NA3	16
$\alpha$ i-Pr	H	NA4	43
$\alpha$ i-Pr	H	NA5	61
$\alpha$ i-Pr	H	NA6	1
$\alpha$ i-Pr	H	NA7	22
$\alpha$ i-Pr	H	NA8	3
$\alpha$ i-Pr	H	NA9	33
$\alpha$ i-Pr	H	NA10	3
$\alpha$ i-Pr	H	NA11	34

10

20

30

40

【表 6】

$\alpha$ i-Pr	H	BA7	25
$\alpha$ i-Pr	H	PA38	4
$\alpha$ i-Pr	H	AA1	3
$\alpha$ i-Pr	H	AA2	4
$\alpha$ i-Pr	H	AA4	13
$\alpha$ i-Pr	H	CA2	5
$\alpha$ i-Pr	H	FA1	5
$\alpha$ i-Pr	H	FA2	6
$\alpha$ i-Pr	H	FA3	9
$\alpha$ i-Pr	H	FA4	17
$\alpha$ i-Pr	H	FA5	10
$\alpha$ i-Pr	H	FA6	10
$\alpha$ i-Pr	H	FA7	10
$\alpha$ i-Pr	H	FA8	27
$\alpha$ i-Pr	H	FA9	14
$\alpha$ i-Pr	H	FA10	6
$\alpha$ i-Pr	H	HA1	6
$\alpha$ i-Pr	H	HA2	1
$\alpha$ i-Pr	H	HA3	0
$\alpha$ i-Pr	H	HA4	10
$\alpha$ i-Pr	H	HA5	10
$\alpha$ i-Pr	H	OA23	0
$\alpha$ i-Pr	H	PB1	7
$\alpha$ i-Pr	H	PA14	8
$\beta$ i-Pr	H	PP4	52
$\beta$ i-Pr	H	PP6	11
$\beta$ i-Pr	H	PP8	10
$\beta$ i-Pr	H	PP12	50
$\beta$ i-Pr	H	PP15	24
$\beta$ i-Pr	H	PP16	8
$\beta$ i-Pr	H	PP17	10
$\beta$ i-Pr	H	PP18	5
$\alpha$ CH <sub>3</sub>	H	PP6	11

10

20

30

40

【表 7】

$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA1	3
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA2	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA8	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA14	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA15	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA19	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA20	10
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA24	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA28	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA30	7
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA1	7
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA4	7
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA8	8
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA13	8
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA19	8
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA20	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA21	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA23	6
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA25	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA5	6
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA8	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA10	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA19	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA21	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA27	4
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA28	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA29	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA32	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA14	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP1	6
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP4	2
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP5	3
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP7	1

10

20

30

40

【表 8】

$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP8	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP10	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BAL1	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	GAB1	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	INP1	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	CA13	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA17	0
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA9	10
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	BA24	2
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP2	5
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP3	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PP6	1
$\alpha\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	PA20	4
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA1	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA4	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA9	1
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA14	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA15	3
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA19	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA20	2
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	BA1	3
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	BA2	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	BA4	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	PA14	3
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	PA19	0
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	PP1	4
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	PP2	4
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	OA1	9
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	OA3	4
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	CA2	5
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	BA21	7
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	PP3	5
$\alpha\text{Ph}$	$\text{CH}_3$	GAB1	11

10

20

30

40

【表 9】

$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	BA8	4
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	BA10	0
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	BA15	15
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PA8	1
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PA9	0
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PA10	6
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PA20	6
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PA21	9
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PP6	7
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PP7	0
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	PP8	0
$\alpha$ Ph	CH <sub>3</sub>	OA2	0

10

## 【 0 1 2 5】

20

## アミノアルキル酸

AA 1	1-ピペリジンプロピオン酸	157.21
AA 2	2-N, N-ジメチルグリシン	103.21
AA 3	3-N, N-ジメチルアミノプロピオン酸	
AA 4	4-N, N-ジメチルアミノ酪酸	167.64

## 安息香酸

BA1	安息香酸	122.12
BA2	2-クロロ安息香酸	156.57
BA3	2-アセトアミド安息香酸	179.18
BA4	2-フェノキシ安息香酸	214.22
BA6	3-クロロ安息香酸	156.57
BA8	3-フェノキシ安息香酸	214.22
BA9	3-ヒドロキシ安息香酸	138.12
BA10	4-クロロ安息香酸	156.57
BA7	4-ジメチルアミノ安息香酸	165.19
BA12	4-ドデシルオキシ安息香酸	306.45
BA13	4-ブトキシ安息香酸	212.69
BA14	4-ヒドロキシ安息香酸	138.12
BA16	4-tert-ブチル安息香酸	178.23
BA18	4-アセトアミド安息香酸	179.18
BA19	o-アニス酸	152.15
BA20	m-アニス酸	152.15
BA21	p-アニス酸	152.15
BA22	2-ベンゾイル安息香酸	226.23
BA23	2-ビフェニル安息香酸	98.22
BA24	4-ビフェニル安息香酸	98.22
BA25	3-ジメチルアミノ安息香酸	165.19
BA26	2-フルオロ安息香酸	140.11
BA27	3-ニトロ安息香酸	167.12
BA28	o-トリル(tolyl)酸	136.15

30

40

50

BA29	m-トリル酸	136.15	
BA30	p-トリル酸	136.15	
BA31	4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸	185.11	
BA32	3,4-ジクロロ安息香酸	191.01	
BA33	2-ヒドロキシ安息香酸	138.12	
BA34	4-クロロ-3-ニトロ安息香酸	201.57	
BA35	4-フルオロ安息香酸	140.11	
BA36	2-ニトロ安息香酸	167.12	
BA37	4-ニトロ安息香酸	167.12	
ケイ皮酸			10
CA1	a-メチルケイ皮酸	162.19	
CA2	a-フェニルケイ皮酸	226.4	
CA3	2-プロモ-4,5-ジメトキシケイ皮酸	287.11	
CA4	2-クロロケイ皮酸	182.61	
CA5	2,4-ジクロロケイ皮酸	217.05	
CA6	3,4-ジヒドロキシケイ皮酸	180.16	
CA7	2,4-ジメトキシケイ皮酸	208.21	
CA8	3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシケイ皮酸	276.37	
CA9	3-フルオロケイ皮酸	166.15	
CA10	2-ヒドロキシケイ皮酸	164.16	20
CA11	3-ヒドロキシケイ皮酸	164.16	
CA12	4-ヒドロキシケイ皮酸	164.16	
CA13	2-メトキシケイ皮酸	178.19	
CA14	3-メトキシケイ皮酸	178.19	
CA15	4-メトキシケイ皮酸	178.19	
CA16	2-メチルケイ皮酸	162.19	
CA17	3-メチルケイ皮酸	162.19	
CA18	4-メチルケイ皮酸	162.19	
CA19	3-(1-ナフチル)アクリル酸	224.46	
CA20	4-フェニルケイ皮酸	224.26	30
CA21	3,4,5-トリメトキシケイ皮酸	238.24	
CA22	4-イソプロピルケイ皮酸	190.24	
CA23	2,6-ジクロロ	218.063	
CA24	3-ベンジルオキシ	254.234	
CA25	2-プロモ-4,5-ジメトキシ	287.12	
CA26	2-クロロ-6-フルオロ	200.6	
CA27	アルファ-メチル-2,4,5-トリメトキシ	252.27	
CA28	2-n-ヘキシルオキシ	250.22	
CA29	5-プロモ-2-メトキシ	257.09	
CA30	2-ベンジルオキシ	254.234	40
CA31	2,4,5-トリメトキシ	238.24	
CA32	2,6-ジフルオロ	184.14	
CA33	2-t-ブチルチオ	236.157	
CA34	2-クロロ-5-ニトロ	227.61	
CA35	2,3-ジメトキシ	208.21	
CA36	3,5-dit-ブチル-4-ヒドロキシ	276.37	
CA37	2,5-ジメトキシ	208.22	
CA38	trans-ケイ皮酸	147	
CA39	cis-ケイ皮酸	147	
脂肪酸			50

FA1	酢酸	60.05	
FA2	プロピオン酸	74.08	
FA3	ピバル酸	102.13	
FA4	1-フェニル-1-シクロペンタン酸	162.19	
FA5	1-フェニル-1-シクロプロパン酸	190.24	
FA6	イソ吉草酸	102.13	
FA7	4-メチル吉草酸	116.16	
FA8	シクロペンチル酢酸	128.17	
FA9	シクロペンチルカルボン酸	114.14	
FA10	trans-2-フェニル-1-シクロプロピル C A	162.19	10
FA11	シクロヘキサンカルボン酸	128.17	
ヒドロキシ酸			
HA1	2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸	118.13	
HA2	2-ヒドロキシ-2-メチル酪酸	118.13	
HA3	3-ヒドロキシ酪酸	104.11	
HA4	3-ヒドロキシ-4-トリメチルアミノ酪酸	197.66	
HA5	2-フェニル-3-ヒドロキシプロピオン	166.18	
ニコチン酸			
NA1	2(n-アミルチオ)ニコチン酸	225.31	
NA2	5-ブロモニコチン酸	202.01	20
NA3	6-クロロニコチン酸	157.56	
NA4	2-クロロニコチン酸	157.56	
NA5	2-(メチルチオ)ニコチン酸	169.2	
NA6	ニコチン酸	123.11	
NA7	ピコリン酸	123.11	
NA8	2-ピリジル酢酸 H C 1	173.6	
NA9	3-ピリジル酢酸 H C 1	173.6	
NA10	4-ピリジル酢酸 H C 1	173.6	
NA11	2-(フェニルチオ)ニコチン酸	231.27	
NA12	2-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸	153.14	30
NA13	3-(3-ピリジル)アクリル酸	149.15	
NA14	3-(4-ピリジル)アクリル酸	149.15	
プロピオン酸			
PP1	フェニルプロピオン酸	150.18	
PP2	3,3-ジフェニルプロピオン酸	226.28	
PP3	3-フェニル酪酸	164.2	
PP4	3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸	166.18	
PP5	3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸	166.18	
PP6	3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸	166.18	
PP7	3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸	180.2	40
PP8	3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸	180.2	
PP9	3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピオン酸	240.26	
PP10	3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸	180.2	
PP11	3-(2,5-ジメトキシフェニル)プロピオン酸	210.24	
PP12	3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸	184.62	
PP13	3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸	165.119	
PP14	3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸	168.17	
PP15	3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸	182.18	
PP16	3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)	196.2	
PP17	3-(3,5-ジニトロ-4-ヒドロキシフェニル)	256.2	50

PP18	3-(ペンタフルオロフェニル)プロピオン酸		
PP19	3-(4-Bocアミノフェニル)プロピオン酸	265	
PP21	2,2-ジフェニルプロピオン酸	226.28	
	フェニル酢酸		
PA1	4-アミノフェニル酢酸	151.17	
PA2	4-ビフェニル酢酸	288.55	
PA3	2-ブロモフェニル酢酸	215.05	
PA4	4-ブロモフェニル酢酸	215.05	
PA5	4-(n-プトキシ)フェニル酢酸	208.26	
PA7	3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル酢酸	186.59	10
PA8	2-クロロフェニル酢酸	170.6	
PA9	3-クロロフェニル酢酸	170.6	
PA10	4-クロロフェニル酢酸	170.6	
PA11	2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸	188.59	
PA12	2,4-ジクロロフェニル酢酸	205.04	
PA13	2,6-ジクロロフェニル酢酸	205.04	
PA14	3,4-ジクロロフェニル酢酸	205.04	
PA15	2,5-ジメトキシフェニル酢酸	196.2	
PA16	3,4-ジメトキシフェニル酢酸	196.2	
PA17	2,5-ジメチルフェニル酢酸	164.2	20
PA18	2,4-ジニトロフェニル酢酸	226.15	
PA19	2-フルオロフェニル酢酸	154.14	
PA20	3-フルオロフェニル酢酸	154.14	
PA21	4-フルオロフェニル酢酸	154.14	
PA22	2-ヒドロキシフェニル酢酸	152.15	
PA23	4-ヒドロキシフェニル酢酸	152.15	
PA24	2-メトキシフェニル酢酸	166.18	
PA25	3-メトキシフェニル酢酸	166.18	
PA26	4-メトキシフェニル酢酸	166.18	
PA27	2-メチルフェニル酢酸	150.18	30
PA28	3-メチルフェニル酢酸	150.18	
PA29	4-メチルフェニル酢酸	150.18	
PA30	2-ニトロフェニル酢酸	181.15	
PA31	4-ニトロフェニル酢酸	181.15	
PA32	フェニル酢酸	136.15	
PA33	2-トリフルオロメチルフェニル酢酸	204.15	
PA34	3-トリフルオロメチルフェニル酢酸	204.15	
PA35	3,4,5-トリメトキシフェニル酢酸	226.23	
PA36	4-エトキシフェニル酢酸	180.22	
PA37	メチル酢酸	178.23	40
PA38	4-ジメチルアミノ P A		
PA39	3-ヒドロキシフェニル P A		
PA40	ジフェニル酢酸		

【 0 1 2 6 】

「参考文献」

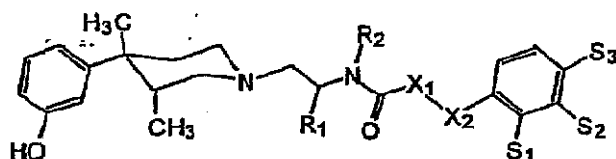
(1) Thomas, J. B.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Xu, H.; McCullough, K. B.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and  $\mu$  receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. J. Med. Chem. 1998, 41(11), 1980-1990. (2) Mitch, C. H.; Le

ander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Cantrell, B. E.; Johnson, B. G.; Reel, J. K.; Snoddy, J. D.; Takemori, A. E.; Zimmerman, D. M. 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2842-2850. (3) Xu, H.; Lu, Y.-F.; Partilla, J. S.; Brine, G. A.; Carroll, F. I.; Rice, K. C.; Lai, J.; Porreca, F.; Rothman, R. B. Opioid peptide receptor studies. 6. The 3-methylfentanyl congeners RTI-4614-4 and its enantiomers differ in efficacy, potency, and intrinsic efficacy as measured by stimulation of [<sup>35</sup>S]GTP-γ-S binding using cloned μ-opioid receptors. *Analgesia* 1997, 3, 35-42. (4) Rothman, R. B.; Xu, H.; Seggel, M.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Brine, G. A.; Carroll, F. I. RTI-4614-4: an analog of (+)cis-3-methylfentanyl with a 27,000-fold binding selectivity for mu versus delta opioid binding sites. *Life Sci.* 1991, 48, PL111-PL-116. (5) Rothman, R. B.; Bykov, V.; de Costa, B. R.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Brady, L. S. Interaction of endogenous opioid peptides and other drugs with four kappa opioid binding sites in guinea pig brain. *Peptides* 1990, 11, 311-331. (6) Rodbard, D.; Lenox, R. H.; Wray, H. L.; Ramseth, D. Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin. Chem.* 1976, 22, 350-58. (7) Takemori et al, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1988, 246 (1), 255-258.

【 0 1 2 7 】

## 【表 10】

表 10. カップオピオイド選択的リガンド $[^3\text{H}]$ U69,593 対ライブラリーから得られた化合物 8 の選択された構造異性体の阻害スクリーニングの結果



化合物	R1	R2	X1	X2	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	100 nMにお
								ける%阻害
8	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	71
9	i-Pr <sup>a</sup>	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	11
10	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	H	28
11	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	OH	H	20
12	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	H	H	25
13	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	—	H	H	OH	6
14	i-Pr	H	CH <sup>b</sup>	CH <sup>b</sup>	H	H	OH	15
15	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	F	26
16	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	OH	OH	31
17	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	42
18	i-Pr	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	16
19	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	11
20	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	20
21	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	0
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	1
23	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	H	OH	7
DMSO								4

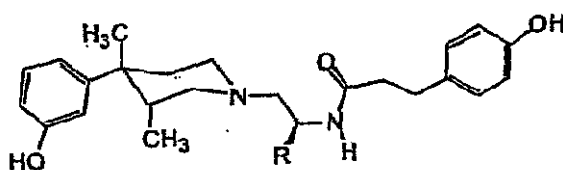
## 【0128】

<sup>a</sup> i-Pr 基が結合した炭素は、8のそれと反対の立体化学を有する。<sup>b</sup> トランス二重結合

## 【0129】

## 【表 1 1】

表 1 1. ミュー、デルタおよびカッパオピオイドレセプターアッセイにおける、  
8 および関連化合物の放射性リガンド結合データ



Ki (nM±SD) (-nH)						
化合物	R	[ <sup>3</sup> H]DAMGO	[ <sup>3</sup> H]DADLE	[ <sup>3</sup> H]U69,593	μ/κ	δ/κ
8	i-Pr	393±13.3 (0.89±0.02)	>5700	6.91±0.55 (0.81±0.05)	57	>824
24	i-Bu	398±72.3 (0.91±0.16)	NA	89.3±7.03 (0.78±0.05)	4.5	
25	sec-Bu	421±30.5 (0.91±0.06)	NA	8.84±0.30 (0.87±0.02)	47	
26	n-Hex	234±25.2 (0.84±0.08)	NA	83.1±5.7 (0.79±0.04)	2.8	
27	ベンジル	9.6±1.18 (0.89±0.09)	NA	54.6±3.5 (0.86±0.04)	0.17	
5a <sup>a</sup>		0.74±0.05 (0.89±0.09)	322 ± 38.1 (0.75±0.09)	122 ± 11.9 (0.52±0.07)	0.006	2.6
1 (nor-BNI) <sup>b,c</sup>		47.2 ± 3.3	42.9 ± 11	0.28 ± 0.07	181	150
ナルトレキソン <sup>b</sup>		1.39±0.40 (0.94 ± 0.08)	94.9 ± 6.6 (1.01 ± 0.09)	4.71 ± 0.12 (1.05 ± 0.08)	0.30	20.1

## 【 0 1 3 0 】

<sup>a</sup> ref. 1 から得られたデータ。 <sup>b</sup> 参考データ；化合物は 8 の誘導体ではない。 <sup>c</sup> ref. 7 から得られたデータ。 [<sup>3</sup>H]DAMGO、[<sup>3</sup>H]DPDPE、および [<sup>3</sup>H]U69593 を、それぞれミュー、デルタおよびカッパアッセイの放射性リガンドとして用いた。モルモット脳膜を用いた。

## 【 0 1 3 1 】

10

20

30

【表 1 2】

表 1 2. DAMGO ( $\mu$ )、SNC80 ( $\delta$ ) および U69, 593 ( $\kappa$ ) 選択的オピオイドアゴニストにより刺激されたモルモット尾状核における [ $^{35}$ S] GTP  $\gamma$  S 結合のアンタゴニストによる阻害

化合物	Ki (nM $\pm$ SD) ( $-n_H$ ) <sup>a</sup>		
	DAMGO <sup>b</sup>	SNC80 <sup>c</sup>	U69,593 <sup>d</sup>
8	7.25 $\pm$ 0.52 (1.11 $\pm$ 0.08)	450 $\pm$ 74.1 (1.05 $\pm$ 0.17)	4.70 $\pm$ 0.56 (1.38 $\pm$ 0.19)
5a <sup>e</sup>	0.039 $\pm$ 0.003 (1.06 $\pm$ 0.07)	1.48 $\pm$ 0.094 (1.19 $\pm$ 0.08)	1.04 $\pm$ 0.061 (1.07 $\pm$ 0.06)
1, nor-BNI	16.75 $\pm$ 1.47 (1.02 $\pm$ 0.09)	10.14 $\pm$ 0.96 (1.18 $\pm$ 0.12)	0.038 $\pm$ 0.005 (0.97 $\pm$ 0.12)
ナルトレキソン	0.93 $\pm$ 0.21 (1.03 $\pm$ 0.22)	19.3 $\pm$ 2.25 (1.05 $\pm$ 0.17)	2.05 $\pm$ 0.21 (1.38 $\pm$ 0.19)

10

20

## 【0132】

<sup>a</sup> 表 1 1 の脚注 a を参照。 <sup>b</sup> DAMGO [(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-oil<sup>5</sup>) エンケファリン]。ミューオピオイドレセプターに選択的なアゴニスト。 <sup>c</sup> SNC-80 [(+)-4-[(R)--(2S, 5R)-4-アリル-2, 5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-メトキシベンジル]-N, N-ジエチルベンズアミド)。デルタオピオイドレセプターに選択的なアゴニスト。 <sup>d</sup> U69, 593 [(5, 7, 8)-(-)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4, 5]dec-8-イル]ベンゼンアセトアミド]。カッパオピオイドレセプターに選択的なアゴニスト。 <sup>e</sup> ref. 1 のデータ。

30

## 【0133】

分析付録

N-[(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルブチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(8)。

C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1.5H<sub>2</sub>O の計算分析：C, 64.59; H, 8.43; N, 5.58。実測値：C, 64.35; H, 8.12; N, 5.38。

## 【0134】

N-[(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-4'-メチルペンチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(24)。

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算分析：C, 74.30; H, 8.91; N, 6.19。実測値：C, 74.12; H, 9.22; N, 6.30。

40

## 【0135】

N-[(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-メチルペンチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(25)。

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算分析：C, 74.30; H, 8.91; N, 6.19。実測値：C, 74.02; H, 9.20; N, 6.25。

## 【0136】

N-[(2'S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-2'-シクロヘキシルエチル]-(3R, 4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(26)。

50

$C_{30}H_{42}N_2O_3$  の計算分析：C, 75.28; H, 8.84; N, 5.85。実測値：C, 75.18; H, 8.96; N, 5.97。

## 【0137】

N-{(2'-S)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド]-3'-フェニルプロピル}-(3R,4R)-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(27)。

$C_{31}H_{38}N_2O_3$  の計算分析：C, 76.51; H, 7.87; N, 5.76。実測値：C, 76.15; H, 7.99; N, 5.89。

## 【0138】

(実施例2：N-置換(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10a-メチルベンゾ[g]イソキノリン)

(概要)

強力なオピオイドレセプター純アンタゴニスト活性が、N-置換(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10a-メチルベンゾ[g]イソキノリン7及び8において示された(図9)。これらの化合物は、N-置換基媒介潜在能とN-置換基媒介拮抗作用の欠如を含む、フェニルピペリジンアンタゴニストに関係する様々な特徴の多くを共有する。また、フェニルピペリジン同様、7及び8は、デルタオピオイドレセプターバインディングに対して、ミュー及びカッパに強い優位性を示す。しかしながら、フェニルピペリジンとは異なり、ベンゾキノリン系はミューオピオイドレセプターに対して、カッパに強い優位性を示し、典型的なトランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンアンタゴニストに対して全体的に低い潜在能を示す。このデータは共に、化合物7及び8並びにトランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンに対しての、オピオイドレセプター内の共通の反応部位を示唆している。

## 【0139】

(化学)

(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10a-メチルベンゾ[g]イソキノリンのN-メチル及びN-フェネチル誘導体(それぞれ7及び8)を、図9に示した方法に従って、テトラヒドロピリジン(9)から出発して調製した。<sup>1</sup>したがって、9は、sec-ブチルリチウムを用いて脱プロトン化され、次いで、'-ジクロロキシレンを用いてアルキル化された。この物質は、単離されないが、即座に還流アセトニトリル中でNaIを用いて環化され、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元され、中間体10を収率23%で生成した。その後、酢酸中、還流HBrを利用するO-脱メチル化を経てN-メチル誘導体(7)を得た。N-フェニルエチル誘導体(8)を、10から、還流トルエン中、フェニルクロロフォルマートを使用するN-脱メチル化に次いで、粗製のカルバマートを酢酸中、還流HBrにさらすことにより、ウレタンを開裂させ、フェノールを脱保護させて調製した。この物質の所望の化合物(8)への変換は、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬)を用いて酢酸とカップリングさせ、次いで生じるアミドを、テトラヒドロフラン中、ボランを用いて還元することにより、2.2%の総収率にて達成された。

## 【0140】

(結果と検討)

最初の研究及びこの研究所で行われた研究のいずれもが、N-置換ピペリジン化合物の中には、そのアンタゴニスト活性が、図10に示されるようにフェニルエクアトリアル/ピペリジンいす型レセプター-リガンド相互作用を経て発現するものがあるとの強力な証拠を提示している。これは、ナルトレキソンによって表されるフェニルアキシアル/ピペリジンいす型配座と対照をなす(図10)。ベンゾイソキノリン系(図10)では、ピペリジン環において炭素3及び4が架橋結合しているが、その構造がフェニルピペリジンの提案された活性配座を維持し、さらなる構造加工のための部位を供する可能性があるため、これを研究用に選択した。こうして、化合物7及び8を合成し、活性を試験したところ<sup>4</sup>、これはU69,593(カッパレセプター)に対して最高であり、DAMGO(ミューレセプター)に対して示された潜在能が僅かに低かった。SNC80(デルタレセプ

10

20

30

40

50

ター) 誘発 [ $^3\ ^5\text{S}$ ]GTP S バインディングを阻害する能力は、著しく低かった。前のアッセイのように、N-置換基のサイズが拡大することにより、その潜在能が増大した。重要なのは、N-メチル誘導体 7 も、N-フェネチル誘導体 8 も、 $1\ \mu\text{M}$  の高濃度で試験した場合には、[ $^3\ ^5\text{S}$ ]GTP S バインディングを誘発しなかったことである。このため、ベンゾイソキノリン構造はオピオイド純アンタゴニスト活性を維持する。

#### 【0141】

潜在能に関しては、7 及び 8 のいずれもが、より潜在能の高いフェニルピペリジンアンタゴニストの幾つかと比べて、オピオイドレセプターの全てに対して、より低い親和性を示す。この活性喪失の原因は、幾つかの説明が存在するために即座には確立され得ない。8 が固体状態ではフェニルエクアトリアル/ピペリジンいす型配座にて存在することが判明しているが(図 11)、これらの化合物が、フェニルピペリジンに対して、フェニルアキシャル/ピペリジンいす型配座により高い優位性を有することはあり得る。より確かなこととしては、低い潜在能は、6 のエナンチオマーの一つが活性を持たないことに起因する。ヒュー・オイデスモ比 (Hugh eudismic ratios) がオピオイドリガンドのほとんどの族において観察される。

10

#### 【0142】

結論として、(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-10a-メチルベンゾ[g]イソキノリン(8)について、強力なオピオイドレセプター純アンタゴニスト活性が示された。化合物 7 及び 8 は、N-置換基媒介潜在能と N-置換基媒介拮抗作用の欠如とを含む、フェニルピペリジンアンタゴニストに関係する様々な特徴の多くを共有する。また、これらのリガンドは、デルタ結合に対して、ミュー及びカッパに強い優位性を示す。フェニルピペリジンとは異なり、ベンゾイソキノリンは、ミューレセプターに対して、カッパに強い優位性を示し、ラセミ混合物として、典型的なトランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンアンタゴニストに対して全体的に低い潜在能を示す。このデータは共に、化合物 7 及び 8 並びにトランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンに対しての、オピオイドレセプター内の共通の反応部位を示唆している。

20

#### 【0143】

(実験)

Thomas-Hoover 毛細管装置で融点を測定し、修正しなかった。元素分析は、Atlantic Microlabs, Inc. によって得られ、理論値の ±0.4% 以内であった。 $^1\text{H}$  及び  $^{13}\text{C}$  NMR は、内部標準としてテトラメチルシランを使用して Bruker WM-250 分光計において測定した。Harrison Research Chromatotron model 7924T において放射状クロマトグラフィーを行った。全ての反応を、Whatman silica gel 60 TLC プレートを使用する薄層クロマトグラフィーによって経過観察し、UV により、またはエタノール中 5% のホスホモリブデン酸を用いる焼き付けにより視覚化した。全ての溶媒は試薬等級であった。テトラヒドロフラン及びジエチルエーテルを、ベンゾフェノンケチルナトリウムで乾燥させ、使用前に蒸留した。Aldrich Chemical Co. から購入した、 $\beta$ -ジクロロキシレンを、使用前にヘキサンから再結晶させた。

30

#### 【0144】

(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-メトキシフェニル)-2,10a-ジメチルベンゾ[g]イソキノリン(10)

40

乾燥した三口の丸底フラスコに、500 mg (2.3 mmol) のテトラヒドロピリジン(9) (注意: 参考文献 12 及び、ここに挙げられた参考文献を読むこと) 及び 20 mL の無水 THF を満たした。これを  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ここに、シリンジを用い、5 分間かけて 2.4 mL (3.12 mmol) の s-BuLi (シクロヘキサン中 1.3 M) を添加した。その後フラスコを  $0^\circ\text{C}$  に加温し、10 分間静置した。該フラスコを  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、40 mL の無水エチルエーテルと 1.3 g (7.59 mmol) の、 $\beta$ -ジクロロキシレンとの混合物中に、 $-50^\circ\text{C}$  にて、20 分間に渡りカニューレから注入した。これを 20 分間静置した後、氷温の 1N HCl でクエンチした。次にフラスコの内容物を、氷温のエーテルと氷

50

温の1N HClと共に分液漏斗に移した。水相を除去し、アイスバス中に保存し、一方で有機相を水温の1N HClを用いて二度抽出した。混合水相を新たな分液漏斗に入れ、水温のエチルエーテルで二度抽出し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ -ジクロロキシレンを除去した。その後水相を、まず50%のNaOHを用いて塩基性とし、最終的には飽和NaHCO<sub>3</sub>を用いてpH 10とした。該水相を水温のエチルエーテルで三度抽出し、廃棄した。エーテル抽出物を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、濾過して丸底フラスコに入れ、0℃にて回転式蒸発機(rotavap)にかけ溶媒を除去した。全ての溶媒が除去された後、残渣を40mLのシーブ乾燥させたCH<sub>3</sub>CNに溶解させ、ここに870mgのNaIと650mgのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加した。その後、該フラスコに還流冷却器及び加熱マントルを取り付け、該装置を3時間加熱還流させた。この後、フラスコを室温に冷却し、濾過した。溶媒を回転式蒸発機にかけて除去し、残渣を40mLの厳正(punctilious)エタノールに溶解させた。この混合物に、750mgのNaBH<sub>4</sub>を一度に加え、該混合物を一晩攪拌した。翌日、この混合物に、さらなる水素の発生が観察されなくなるまで1N HClを添加した。これを10分間攪拌し、該混合物が透明且つ塩基性となるまで、50%のNaOH及び水を添加した。揮発成分を回転式蒸発機にかけて除去し、残渣を1:1のエチルエーテル:酢酸エチルを用いて3度抽出した。これをK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>及びNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び溶媒除去の後、粗製の残渣の一部をCHCl<sub>3</sub>に溶解させ、シリカゲルプレート上にスポットを打った。CHCl<sub>3</sub>中50%のCMA-80(80CHCl<sub>3</sub>:18MeOH:2NH<sub>4</sub>OH)を用いた溶離によって、該混合物中の、EtOH中5%のPMAに浸けた際に、約0.75の移動率で薄いスポットを示す化合物が現れた。これは、第三級アミン生成物である。該混合物中に、他の第三級アミンは全く見られなかった。粗製混合物の<sup>1</sup>H NMRにより、所望の生成物並びに出発物質(9)、さらに他の望ましくない生成物が現れた。CHCl<sub>3</sub>中12.5%のCMA-80を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより、展開液前端の直後だが、展開液前端には入らない初期のフラクションに、所望の生成物を得た。これは、115mgの所望の生成物を、やや黄色のオイルとして供した。収率は15.5%であった。

10

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 0.993 (s, 3H); 1.404 (ddd, 1H, J=13.7, 2.6, 2.6 Hz); 2.149 (d, 1H, J=11.6 Hz); 2.229 (d, 1H, J=17.0 Hz); 2.240 (s, 3H); 2.310 (dd, 1H, J=11.6, 1.5 Hz); 2.379 (ddd, 1H, J=12.1, 12.1, 3.2 Hz); 2.646 (d, 1H, J=17.0 Hz); 2.862 (dd, 1H, J=13.7, 4.7 Hz); 2.885 (d, 1H, J=18.3 Hz); 2.962 (m, 1H); 3.570 (d, 1, J=18.3 Hz); 3.634 (s, 3H); 6.715 (ddd, 1H, J=8.1, 2.5, 0.9 Hz); 6.839 (m, 2H); 7.048 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.197-7.080 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 158.9, 148.9, 135.9, 135.6, 128.6, 128.36, 128.0, 125.9, 125.5, 120.0, 113.9, 110.8, 64.04, 54.9, 52.2, 46.6, 40.6, 40.11, 35.98, 31.5, 24.4.

30

【0145】

(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2,10a-ジメチルベンゾ[g]イソキノリン(7)

10mLの一口フラスコに、100mg(0.31mmol)の(±)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-メトキシフェニル)-2,10a-ジメチルベンゾ[g]イソキノリン(10)と、0.8mLの氷酢酸及び0.8mLの48% HBrを加えた。この混合物を18時間、加熱還流した後、室温に冷却した。冷却を50% NaOHを用いて開始し、NaHCO<sub>3</sub>を用いて終了し、pHを10に調整した。これを、CHCl<sub>3</sub>を用いて2度、3:1のn-ブタノール:トルエンを用いて2度抽出した。両方の抽出物をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した。両方の抽出物からの物質を、<sup>1</sup>H NMRにより試験したところ、所望の生成物を含有することが判明した。CHCl<sub>3</sub>層からの物質をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、CHCl<sub>3</sub>中、25%のCMA-80を用いて溶離させた。これにより、所望の生成物(7)が27mg得られた(収率28%)。残渣をMeOHに溶解させ、ここに無水エチルエーテル中の1N HClを3等量加えた。溶媒を除去し、残渣をエーテル/MeOHから再結晶させた。ブタノール抽出物は所望の物質を45mg含有しており、全収量は74.6%であった。融点は270-275(分解)。

40

50

分析 計算値  $C_{21}H_{26}NOCl \cdot 0.25H_2O$ : C, 65.54; H, 7.20; N, 3.64. 実測値: C, 65.86; H, 7.15; N, 3.42.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$ . 1.014 (s, 3H); 1.587 (d, 1H, J=14.3 Hz); 2.072 (s, 3H); 2.358 (d, 1H, J=17.4 Hz); 2.498 (d, 1H, J=17.4 Hz); 2.734 (s, 3H); 2.924-2.792 (m, 3H); 3.113 (d, 1H, J=13.1 Hz); 3.602 (d, 1H, J=18.78 Hz); 6.562 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.611 (m, 2H); 6.993 (t, 1H, J=7.5 Hz); 7.081 (d, 1H, J=7.5 Hz); 7.148 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.269-7.193 (m, 2H); 9.30 (s, 1H); 9.898 (bs, 1H).  $^{13}C$  NMR (DMSO)  $\delta$ . 156.7, 146.4, 135.5, 133.3, 128.5, 128.4, 128.2, 126.2, 125.7, 117.6, 114.3, 113.5, 59.2, 49.4, 38.6, 35.4, 35.2, 31.0, 28.7, 22.8.

【 0 1 4 6 】

( ± ) -1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル-10a-メチルベンゾ[g]イソキノリン ( 8 )

300 mg ( 0.96 mmol ) の中間体 ( 10 ) に 5 mL の無水トルエンを添加し、次いで 80 に加熱した。ここに、0.23 mL ( 1.86 mmol ) の蒸留フェニルクロロフォルマーを、シリンジから滴々と添加した。沈殿が生成し、該混合物を 5 時間加熱還流した。該混合物を室温に冷却し、1 N NaOH を用いて 3 度洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製混合物の  $^1H$  NMR は、出発物質が存在しない ( 2.25 ppm に N-メチルシグナルがない ) ことを示した。粗製混合物を、4 mL の氷酢酸及び 4 mL の 48% HBr に溶解させた。これを 18 時間加熱還流させた後、水及びメチル-t-ブチル=エーテル ( M T B E ) を加えた。水相を除去し、M T B E を用いて更に二度抽出し、フェノールを除去した。水相の pH を、50% の NaOH 及び飽和炭酸ナトリウムを用いて 10 に調整し、3:1 の塩化メチレン:テトラヒドロフラン ( T H F ) を用いて 3 度抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去に次いで、この強度に極性の物質を、15 mL の T H F に溶解させ、ここに 442 mg ( 1 mmol ) の B O P 試薬、0.4 mL のトリエチルアミン ( 2.2 mmol ) 及び 136 mg ( 1 mmol ) の酢酸フェニルを添加した。これを 3 時間攪拌し、エチルエーテルで希釈して 40 mL とし、連続的に 15 mL の水、1 N HCl、飽和炭酸ナトリウム及びブラインで洗った。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転式蒸発機にかけて溶媒を除去した。該物質をクロロホルムに溶解させ、シリカゲルで濾過して濃色の極性不純物を除去し、142 mg の比較的に清浄な物質を得た。この粗製物質の  $^1H$  NMR は、ピペリジンアミド及びウレタンの典型的な回転異性体の存在を示した。この化合物の還元は、T H F 中に溶解させ、次いで 1.16 mL の T H F 中 2 M のボランジメチルスルフィドを添加することによって達成された。3 時間加熱後、混合物を室温に冷却し、2 mL のメタノールを添加して 1 時間攪拌した。この後、1.16 mL のエーテル中、1 N の HCl を添加して 1 時間攪拌した。回転式蒸発機にかけて溶媒を除去し、粗製の混合物を、クロロホルム、飽和炭酸ナトリウム及び水に溶解させた。pH を 10 に調整し、有機相を水で 3 度洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製の残渣を、溶離剤として、クロロホルム中 0-10% の MeOH を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、この物質を MeOH / エーテルから再結晶させたところ、その HCl 塩として、55.8 mg の所望の物質 ( 0.137 mmol ) が、または全収率 2.2% が得られた。融点は 255 - 265 ( 分解 ) であった。

分析 計算値  $C_{28}H_{32}NOCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 75.91; H, 7.51; N, 3.16. 実測値: C, 75.93; H, 7.53; N, 3.17.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$ . 10.06 (br s, 1H); 9.34 (s, 1H); 7.30 (d, 2H, J=8.1 Hz, 8.1 Hz); 7.22 (m, 5H); 7.15 (dd, 1H, J=7.7 Hz, 7.7 Hz); 7.08 (d, 1H, J=7.7 Hz); 6.63 (s, 1H); 6.62 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.55 (d, 1H, J=8.1 Hz); 3.59 (d, 1H, J=18.9 Hz); 3.50 (d, 1H, J=12.1 Hz); 3.32 (m, 4H); 3.11 (ddd, 1H, J=5.1 Hz, 12.1 Hz, 12.1 Hz); 3.02 (ddd, 1H, J=5.1 Hz, 12.1 Hz, 12.1 Hz); 2.87 (m, 3H); 2.50 (d, 1H, J=17.4); 2.42 (d, 1H, J=17.4); 1.62 (d, 1H, J=14.3); 1.08 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (DMSO)  $\delta$ . 156.72, 146.44, 137.23, 135.45, 133.38, 128.63, 128.59, 128.56, 128.52, 128.19, 126.71, 126.39, 125.72, 117.55, 114.33, 113.51, 57.27, 57.18, 48.22, 39.46, 38.66, 35.40, 35.21, 29.45, 28.59, 23.06.

「参考文献」

(1) Evans, D. A.; Mitch, C. H.; Thomas, R. C.; Zimmerman, D. M.; Robey, R. L. Ap

10

20

30

40

50

plication of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5955-5956. WARNING: Read the background information relating to analogs of MPTP (i.e., 9) including Zimmerman et al., *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1517-1520, and references cited therein. (2) Zimmerman, D. M.; Smits, S.; Nickander, R. Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. In *Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*, 1978, pp. 237-247. (3) Mitch, C. H.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Zimmerman, D. M.; Gidda, S. J.; Cantrell, B. E.; Scoep, D. D.; Johnson, B. G.; Leander, J. D. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2262-2265. (4) Xu, H.; Lu, Y.-F.; Partilla, J. S.; Brine, G. A.; Carroll, F. I.; Rice, K. C.; Lai, J.; Porreca, F.; Rothman, R. B. Opioid peptide receptor studies. 6. The 3-methylfentanyl congeners RTI-4614-4 and its enantiomers differ in efficacy, potency, and intrinsic efficacy as measured by stimulation of [<sup>35</sup>S]GTP-γ-S binding using cloned μ-opioid receptors. *Analgesia* 1997, 3, 35-42.

10

【0147】

【表13】

ミュー、デルタ及びカプパのオピオイドレセプターアッセイにおける  
放射性リガンドバインディングの結果

20

化合物	K <sub>i</sub> (nM±SD)		
	[ <sup>3</sup> H]DAMGO <sup>a</sup>	[ <sup>3</sup> H]DADLE <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H]U69,593 <sup>c</sup>
7	297 ± 23 (1.02 ± 0.07)	>5710	166 ± 15 (0.87 ± 0.06)
8	11.2 ± 2.7 (0.56 ± 0.07)	1270 ± 106 (1.14 ± 0.099)	9.8 ± 1.7 (0.69 ± 0.07)
3, ナルトレキソン	1.39 ± 0.40 (0.94)	94.9 ± 6.6 (1.01)	4.71 ± 0.12 (1.05)

30

a [<sup>3</sup>H]DAMGO[(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>) エンケファリン].

ミューオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

b [<sup>3</sup>H]DADLE[(D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>) エンケファリン].

デルタオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

c [<sup>3</sup>H]U69,593 (トランス-3,4-ジクロロ-N-メチル[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゼンアセトアミド).

40

カプパオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

【表 1 4】

$\mu$  及び  $\kappa$  オピオイドレセプターに対する  
4-フェニルピペリジンアンタゴニストの親和性\*

化合物	K <sub>i</sub> (nM)	
	[ <sup>3</sup> H]Nal <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H]EKC <sup>c</sup>
5	80	833
6	1.5	52
3, ナルトレキソン	0.56	3.9

\* データは参考文献 3 から抜粋

<sup>b</sup> ナルオキソン (naloxone) ( $\mu$  レセプターアッセイ)

<sup>c</sup> エチルケトシクラゾシン (ethylketocyclazocine) ( $\kappa$  レセプターアッセイ)

【表 1 5】

$\mu$  オピオイドレセプターサブタイプ選択的アゴニスト、DAMGO ( $\mu$ )、  
SNC80 ( $\delta$ ) 及び U69, 593 ( $\kappa$ ) によって誘発された、  
モルモットの尾状核における [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S バインディングの  
アンタゴニストによる阻害

化合物	K <sub>i</sub> (nM $\pm$ SD)		
	DAMGO	SNC80 <sup>a</sup>	U69,593
7	119 $\pm$ 7.93 (0.94 $\pm$ 0.06)	222 $\pm$ 30.7 (0.78 $\pm$ 0.09)	52.60 $\pm$ 6.38 (1.10 $\pm$ 0.14)
8	10 $\pm$ 0.91 (0.89 $\pm$ 0.06)	184 $\pm$ 24.3 (0.78 $\pm$ 0.09)	6.61 $\pm$ 0.57 (1.01 $\pm$ 0.08)
1, ナルトレキソン	0.930 $\pm$ 0.21 (1.00 $\pm$ 0.22)	19.3 $\pm$ 2.25 (1.13 $\pm$ 0.14)	2.05 $\pm$ 0.21 (0.76 $\pm$ 0.05)

a SNC80 ([ (+) -4-[ ( $\alpha$ R) - $\alpha$ - (2S, 5R) -4-アリル-2, 5-ジメチル-1-

-ピペラジニル) -3-メチルベンジル]-N, N-ジエチルペンズアミド]) デルタオピオイド

レセプターに選択的なアゴニスト

【0148】

この実施例は、Thomas et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 8 (1998)

10

20

30

40

50

) 3149-3152に記載されており、ここに参照のため取り込むこととする。

【0149】

(実施例3：オピオイドレセプターアンタゴニスト)

(概要)

2組の新規なオピオイドレセプターアンタゴニストファーマコフォアを調製し、オピオイドアンタゴニストバインディングのモデルから検証した。一方は硬質5-フェニルモルファン核に基づき、他方はより柔軟なベンゾイソキノリン核に基づく。これらの系の変形を用いた、関連のtrans-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンとの比較により、この族のアンタゴニストがフェニルエクアトリアル型のオピオイドレセプターと結合するとの仮説及び、trans-3-メチル置換基(フェニルピペリジンの番号付け)がアゴニストのアンタゴニストの変換のための重要な要素であるとの仮説の強力な証拠が示される。

10

【0150】

(化学)

-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンを、図12に示した方法により調製した。sec-ブチルリチウムを用いた既知の化合物10の脱プロトン化に続く、臭化アリルを用いたアルキル化によって、中間体11が定量的収率で正確に得られた。この化合物を環化し、12を、ジアステレオマーの2.5:1混合物として90%の収率で得た。さらなる実験により、12a:12bの比を10:1に変える条件を確立した。化合物13a、bが、エナミン還元に基づく放射状クロマトグラフィーを用いた分離により、迅速に得られた。主要な異性体13を、O-脱メチル化して14を得た。NMR技術を使用しても立体化学の解明が容易でないため、14のHCl塩の結晶をX線分析にかけ、所望の9-メチル立体化学を有することが判明した。

20

【0151】

化合物13もまた、N-フェニルエチル化合物18に変換された。13のN-脱メチル化により15が得られ、そのO-脱メチル化によって16を得た。化合物16を、16のフェニル酢酸とのカップリングと、続く中間体アミド17のボラン-ジメチルスルフィド還元を含む二段階操作によってN-フェネチル誘導體(18)に変換した。

【0152】

ベンゾイソキノリン化合物(20)を、図13に示した方法によって化合物10から調製した。したがって、10を、sec-ブチルリチウムを用いて脱プロトン化し、次いで、'-ジクロロキシレンを用いてアルキル化し、中間体19を得たがこれは単離せず、即座にNaIを用いて環化し、還元して化合物20を収率13%で得た。酢酸中の臭化水素を用いた20のO-脱メチル化により、21を得た。構造を、NMR技術の組み合わせを用いて確立した。

30

【0153】

(生物検定の結果)

新規化合物14、18及び21が、オピオイドレセプターをバインドすることが示され、さらに純アンタゴニストであることが示された。これらの結論を支持するデータを、表16及び17に示す。

40

【0154】

(検討)

表16の放射性リガンドバインディングデータは、化合物14、18及び21がオピオイドレセプターに対する親和性を有することを示す。18は、14よりも潜在能が高い。表17のデータにより、三化合物全てが純アンタゴニストであることが示された。

【0155】

(実験)

反応におけるジエチルエーテル及びTHFがナトリウム/ベンゾフェノンケチルから蒸留されたものである以外は、使用した全ての溶媒が試薬等級であった。250MHz及び500MHzのBruker分光計の両方でNMRスペクトルをとった。下記の融点は未修正である

50

。 【 0 1 5 6 】

1,2,3,4-テトラヒドロ-4-アリル-1,5-ジメチル-4-(*m*-メトキシフェニル)ピリジン ( 5 )

1.5 mLのTHF中、500 mg ( 2.3 mmol ) のテトラヒドロピリジン 10 の - 4 2 の溶液に、シクロヘキサン中*s*-BuLi ( 1.3 M, 2.9 mmol ) を添加した。1時間後、臭化アリル ( 2.3 mmol ) を添加したところ、溶液の色が濃赤色から黄色へ変化した。 - 4 2 にて1時間攪拌した後、該混合物を0 に加温し、その後水 ( 10 mL ) でクエンチした。ジエチルエーテル ( 10 mL ) を添加し、水相をエーテルで抽出した ( 2 度 ) 。混合エーテル層を水 ( 10 mL ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発により、590 mg ( ~ 100 % ) の粗製物を得た。粗製の生成物を、さらなる精製をせずに、直接次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.26 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.40 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta.159.2, 151.1, 136.7, 135.8, 128.7, 119.8, 117.4, 114.3, 110.1, 107.7, 55.1, 46.1, 43.1, 43.0, 41.7, 36.4, 17.3.

【 0 1 5 7 】

(1*S*\*,5*R*\*,9*R*\*/*S*\*) -2,9-ジメチル-5-(*m*-メトキシフェニル) -2-アザビシクロ[3,3,1]ノ-3-エン ( 1 2 a / b )

6mLの85%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/HCO<sub>2</sub>H(1:1)中の300mg(1.17mmol)の11の溶液を、室温で72時間攪拌した。生成暗褐色混合物を、水(6ml)で希釈し、氷令バスで冷却し、NaOH(25%w/w)をpH-8まで加えた。水溶液を、CHCl<sub>3</sub> ( 3 X ) で抽出した。結合有機相を水性NaHCO<sub>3</sub>を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒の蒸発により、2.5:1の割合で粗生成物12a及び12bの270mgを得た。粗生成物を、さらなる精製なしで次の工程に直接使用した。混合物の<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : .24-6.70 (m, 4H), 6.16(d, 1H, J=9.2Hz), 4.34(d, 1H, J=7.0Hz), 4.13(d, 1H, J=9.1Hz), 3.80(s, 3H), 2.80(s, 3H), 3.10-1.40(m, 8H), 0.74(d, 3H, J=8.6Hz), 0.57(d, 3H, J=8.1Hz)。

【 0 1 5 8 】

(1*S*\*,5*R*\*,9*R*\*/*S*\*) -2,9-ジメチル-5-(*m*-メトキシフェニル) -2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン ( 1 3 a / b )

5 mLのジクロロエタン中、270 mg ( 1.05 mmol ) の 1 2 a 及び 1 2 b の混合物と酢酸 ( 1.05 mmol、0.061 mL ) との溶液を、N<sub>2</sub>雰囲気下でNaBH(OAc)<sub>3</sub>で処理した。反応物を、室温にて2時間攪拌した。反応を、10%のNaOHの添加により、pH ~ 10でクエンチした。該混合物をエーテルで抽出 ( 3 度 ) し、水及びブラインで洗った。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー ( 1 % Et<sub>3</sub>N / EtOAc ) による分離によって、135 mg ( 50 % ) の 1 3 a 及び 60 mg ( 22 % ) の 1 3 b が無色のオイルとして得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) of 8: .delta. 7.26 (m, 1H, ), 6.94 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.00-1.35 (m, 6H), 0.86 (d, 3H, J=8.25 Hz). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) of 9: .delta. 7.23 (m, 1H, ), 6.96 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 0.75 (d, 3H, J=8.56 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) of 8: 159.2, 152.0, 128.9, 118.0, 112.3, 109.6, 59.7, 55.1, 51.1, 43.1, 42.5, 40.0, 38.3, 29.1, 25.6, 23.4, 14.8. Anal. Calcd for C<sub>17</sub> H<sub>25</sub> NO: C, 78.72; H, 9.71; N, 5.40. Found: C, 78.79; H, 9.75; N, 5.34.

【 0 1 5 9 】

(1*S*\*,5*R*\*,9*R*\*) -2,9-ジメチル-5-(*m*-ヒドロキシフェニル) -2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン ( 1 4 )

化合物 1 3 a を、4 mLの氷酢酸及び4 mLの48%臭化水素酸水溶液を用いて、還流温度

10

20

30

40

50

にて20時間処理した。反応物を室温に冷却し、10mLの水で希釈した。氷冷しつつ、50%NaOHを用いてpHを10に調整した。生成物を、3:1の1-ブタノール/トルエン混合物中に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/2CMA80)による分離によって、199mg(84%)の10が、白色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.15 (m, 1H, ), 6.87-6.75 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.60-1.40 (m, 1H), 0.80 (d, 3H, J=8.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 155.9, 152.0, 129.1, 117.5, 113.0, 112.4, 59.7, 51.0, 43.0, 42.0, 40.2, 38.0, 29.0, 25.6, 23.2, 14.6. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO.HCl: C, 68.19; H, 8.53; N, 4.97. Found: C, 68.25; H, 8.53; N, 5.03. この化合物の構造は、X線単結晶解析によって決定した。

【0160】

(1S<sup>+</sup>,5R<sup>+</sup>,9R<sup>+</sup>)-5-(m-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン(15)

200mg(1.28mmol)のフェニルクロロフォルマーの溶液を、10mLのジクロロメタン中、300mg(1.16mmol)の13aに、窒素雰囲気下、室温にて滴々と添加した。反応物を6時間還流させた。TLCでは、反応が完了していなかったため、溶媒をジクロロエタンに変え、還流をさらに12時間継続した。該混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。生じたオイルを10mLの1N NaOHを用いて処理し、僅かに加温しつつ15分間攪拌した。カルバマート生成物を、エーテルで抽出し、エーテル層を1N HCl及び水で洗った。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、5mLのエタノール及び1.5mLの50%KOH水溶液を用いて還流下で70時間で処理した。該混合物を冷却し減圧下で濃縮した。生じた濃縮物をエーテルで抽出し(2度)、エーテル層を真空中で濃縮した。生じたオイルを10mLの1N HClに溶解させ、水で洗った。その後水相を、氷冷しつつ50%NaOHを用いて強い塩基性(pH>12)とした。所望のアミン15がエーテル中に抽出(2度)され、エーテル抽出物を洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、207mg(70%)の粗製物11を、淡黄色のオイルとして得た。粗製の化合物15を、4mLの氷酢酸及び4mLの48%臭化水素酸水溶液を用いて、還流温度にて20時間処理した。反応物を室温に冷却し、10mLの水で希釈した。氷冷しつつ、50%NaOHを用いてpHを10に調整した。生成物を、3:1の1-ブタノール/トルエン混合物中に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、100mg(51%)の16を半固体として得た。粗製の生成物16は、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) .delta. 7.15 (m, 1H, ), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 3.70-3.30 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.45-1.70 (m, 8H), 0.87 (d, 3H, J=8.3 Hz).

【0161】

(1S<sup>+</sup>,5R<sup>+</sup>,9R<sup>+</sup>)-5-(m-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2-[(フェニルメチル)カルボニル]-2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン(17)

15mLのTHF中の、100mg(0.43mmol)の16及び190mg(0.43mmol)のBOP試薬及び0.19mL(1.38mmol)のトリエチルアミンの溶液に、フェニル酢酸(70.25mg、0.52mmol)を添加した。該混合物を室温にて1時間攪拌した。反応物を10mLの水及びエーテル(10mL)で希釈した。水相をエーテルで抽出した(2度)。混合エーテル層をNaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させたところ、粗製生成物17が無色のオイルとして得られた。( <sup>1</sup>H NMR のスペクトルが添付されていたが、回転異性体のため、NMRデータは解析されなかった )

【0162】

(1S<sup>+</sup>,5R<sup>+</sup>,9R<sup>+</sup>)-5-(m-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2-(2'-フェニルエチル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン(18)

10

20

30

40

50

粗製のアミド 17 を、THF (8 mL) 中に溶解させた。該溶液を 0 °C に冷却し、ボラン：硫化メチル複合物 (0.4 mL、0.8 mmol) を滴々と添加した。激しい反応の後、生成した混合物をゆっくりと還流温度に加熱し、その温度に 4 時間維持した。反応混合物を 0 °C に冷却し、6 mL のメタノールを添加し、該混合物を 1 時間攪拌した。エーテル (1 mL) 中、無水の塩化水素を添加して pH < 2 を得、生成した混合物を穏やかに 1 時間還流した。該混合物を室温に冷却した後、メタノールを添加し、溶媒を回転式蒸発機にかけて除去した。得られた残渣を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (1% Et<sub>3</sub>N / 50% EtOAc / ヘキサン) による分離によって、38 mg (71%) のアミン 18 が、無色のオイルとして得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.30-7.14 (m, 6H), 6.85 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.43-2.15 (m, 3H), 1.94-1.65 (m, 5H), 1.65-1.45 (m, 1H), 0.83 (d, 3H, J=8.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 155.7, 152.5, 140.9, 129.1, 128.8, 128.3, 125.9, 117.7, 113.0, 112.4, 57.4, 57.2, 49.5, 42.4, 40.0, 38.7, 34.1, 29.1, 26.2, 23.4, 14.7. Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl: Calcd: C, 74.27; H, 8.13; N, 3.77. Found: C, 74.16; H, 8.12; N, 3.71.

【0163】

(±)-(2,8a)-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロベンゾ[e]イソキノリン (19)

乾燥した三口の丸底フラスコに、500 mg (2.3 mmol) の 10 及び 20 mL の無水 THF を満たした。これを -78 °C に冷却し、ここに、シリンジを用い、5 分間かけて 2.4 mL (3.12 mmol) の s-BuLi (シクロヘキサン中 1.3 M) を添加した。その後フラスコを -20 °C に加熱し、30 分間静置した。該フラスコを -78 °C に冷却し、40 mL の無水エチルエーテルと 1.3 g (7.59 mmol) の 1'-ジクロロキシレンとの混合物中に、-50 °C にて、20 分間に渡りカニューレから注入した。これを 20 分間静置した後、氷温の 1N HCl でクエンチした。次にフラスコの内容物を、氷温のエーテルと氷温の 1N HCl と共に分液漏斗に移した。水相を除去し、アイスバス中に保存し、一方で有機相を氷温の 1N HCl を用いて二度抽出した。混合水相を新たな分液漏斗に入れ、氷温のエチルエーテルで二度抽出した。水相を、まず 50% の NaOH を用いて塩基性とし、最終的には飽和 NaHCO<sub>3</sub> を用いて pH 10 とした。該水相を氷温のエチルエーテルで三度抽出し、廃棄した。エーテル抽出物を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させ、濾過して丸底フラスコに入れ、0 °C にて回転式蒸発機にかけて溶媒を除去した。全ての溶媒が除去された後、残渣を 40 mL のシーブ乾燥させた CH<sub>3</sub>CN に溶解させ、ここに 870 mg の NaI と 650 mg の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を添加した。その後、該フラスコに還流冷却器及び加熱マントルを取り付け、該装置を 3 時間加熱還流させた。この後、フラスコを室温に冷却し、濾過した。溶媒を回転式蒸発機にかけて除去し、残渣を 40 mL の punctilious エタノールに溶解させた。この混合物に、750 mg の NaBH<sub>4</sub> を一度に加え、該混合物を一晩攪拌した。翌日、この混合物に、さらなる水素の発生が観察されなくなるまで 1N HCl を添加した。これを 10 分間攪拌し、該混合物が透明且つ塩基性となるまで、50% の NaOH 及び水を添加した。揮発成分を回転式蒸発機にかけて除去し、残渣を 1:1 のエチルエーテル：酢酸エチルを用いて 3 度抽出した。これを K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及び Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び溶媒除去の後、粗製の残渣の一部を CHCl<sub>3</sub> に溶解させ、シリカゲルプレート上にスポットを打った。CHCl<sub>3</sub> 中 50% の CMA-80 を用いた溶離によって、該混合物中の、EtOH 中 5% の PMA に浸けた際に、約 0.75 の移動率で薄いスポットを示す化合物が現れた。これは、3°アミン生成物である。該混合物中に、他の 3°アミンは全く見られなかった。粗製混合物の <sup>1</sup>H NMR により、所望の生成物並びに出発物質 10、さらに他の望ましくない生成物が現れた。CHCl<sub>3</sub> 中 12.5% の CMA-80 を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより、展開液前端の直後だが、展開液前端には入らない初期のフラクションに、所望の生成物を得た。これは、115 mg の所望の生成物を、やや黄色のオイルとして供した。収率は 15.5% であった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): .delta. 0.993 (s, 3H); 1.404 (ddd, 1H, J=13.7, 2.6, 2.6 Hz); 2.1

4.9 (d, 1H, J=11.6 Hz); 2.229 (d, 1H, J=17.0 Hz); 2.240 (s, 3H); 2.310 (dd, 1H, J=11.6, 1.5 Hz); 2.379 (ddd, 1H, J=12.1, 12.1, 3.2 Hz); 2.646 (d, 1H, J=17.0 Hz); 2.862 (dd, 1H, J=13.7, 4.7 Hz); 2.885 (d, 1H, J=18.3 Hz); 2.962 (m, 1H); 3.570 (d, 1H, J=18.3 Hz); 3.634 (s, 3H); 6.715 (ddd, 1H, J=8.1, 2.5, 0.9 Hz); 6.839 (m, 2H); 7.048 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.197-7.080 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.9, 148.9, 135.9, 135.6, 128.6, 128.36, 128.0, 125.9, 125.5, 120.0, 113.9, 110.8, 64.04, 54.9, 52.2, 46.6, 40.6, 40.11, 35.98, 31.5, 24.4.

【0164】

(±)-(2,8a)-ジメチル-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-オクタヒドロベンゾ[e]イソキノリン(20)

10 mLの一口フラスコに、100 mg (0.31 mmol)の(±)-(2,8a)-ジメチル-4a-(3-メトキシフェニル)-オクタヒドロベンゾ[e]イソキノリンと、0.8 mLの氷酢酸及び0.8 mLの48% HBrを加えた。この混合物を18時間、加熱還流した後、室温に冷却した。冷却を50% NaOHを用いて開始し、NaHCO<sub>3</sub>を用いて終了し、pHを10に調整した。これを、CHCl<sub>3</sub>を用いて2度、3:1のn-ブタノール:トルエンを用いて2度抽出した。両方の抽出物をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した。両方の抽出物からの物質を、 $^1\text{H}$  NMRにより試験したところ、所望の生成物を含有することが判明した。CHCl<sub>3</sub>層からの物質をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、CHCl<sub>3</sub>中、25%のCMA-80を用いて溶離させた。これにより、所望の生成物20が27 mg得られた(収率28%)。残渣をMeOHに溶解させ、ここに無水エチルエーテル中の1 N HClを3等量加えた。溶媒を除去し、酢酸エチル/MeOHから再結晶させる試みを数度行った。これはオイルを生じたのみであった。エチルエーテル/MeOHを用いても同様の結果が得られた。最後に、酢酸エチルを残渣に添加して加温し、溶媒を回転式蒸発機にかけて除去した。この工程を5度反復し、こうして生成した固体を高度真空ポンプで一晩引いた。融点は270-275 (分解)。C, H, N.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  1.014 (s, 3H); 1.587 (d, 1H, J=14.3 Hz); 2.072 (s, 3H); 2.358 (d, 1H, J=17.4 Hz); 2.498 (d, 1H, J=17.4 Hz); 2.734 (s, 3H); 2.924-2.792 (m, 3H); 3.113 (d, 1H, J=13.1 Hz); 3.602 (d, 1H, J=18.78 Hz); 6.562 (d, 1H, J=8.0 Hz); 6.611 (m, 2H); 6.993 (t, 1H, J=7.5 Hz); 7.081 (d, 1H, J=7.5 Hz); 7.148 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.269-7.193 (m, 2H); 9.30 (s, 1H); 9.898 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO):  $\delta$  156.7, 146.4, 135.5, 133.3, 128.5, 128.4, 128.2, 126.2, 125.7, 117.6, 114.3, 113.5, 59.2, 49.4, 38.6, 35.4, 35.2, 31.0, 28.7, 22.8.

【0165】

ブタノール抽出物は所望の物質を45 mg含有しており、全収量は74.6%であった。

【0166】

【表 16】

新たなアンタゴニストファーマコフォアに対する  
3つ全てのオピオイドレセプターでの放射性リガンドバインディングの結果

化合物 #	RTI #	IC <sub>50</sub> (nM±SD)		
		[ <sup>3</sup> H] DAMGO <sup>a</sup>	[ <sup>3</sup> H] DADLE <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H] U69, 593 <sup>c</sup>
(14)	5989-30	243.7± 21.9 (1.00± 0.08)	>10,000	1470± 28.4 (0.89± 0.06)
(18)	5989-31	4.54± 0.21 (1.08± 0.05)	457.4± 50.5 (0.88± 0.08)	27.2± 1.89 (1.25± 0.11)
(21)	5989-28	406± 31.9 (1.02± 0.07)	>10,000	306.4± 28.4 (0.81± 0.06)

<sup>a</sup> ミューオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

<sup>b</sup> デルタオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

<sup>c</sup> カップオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

10

20

30

【表 17】

アゴニスト誘発GTPバインディングの反転に対する  
新たなアンタゴニストのIC<sub>50</sub>データ

化合物 #	RTI #	IC <sub>50</sub> (nM±SD)		
		DAMGO <sup>a</sup>	SNC 80 <sup>b</sup>	U69, 593 <sup>c</sup>
(14)	5989-30	288± 78	>1000	>1000
(18)	5989-31	5.96± 0.72	>1000	26.3± 8.3
(21)	5989-28	NA	NA	1552± 164

- <sup>a</sup> ミューオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト
- <sup>b</sup> デルタオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト
- <sup>c</sup> カップオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト

## 【 0 1 6 7 】

(実施例 4 : -選択性 N-置換ピペリジン)

(概要)

N-メチル及びN-フェネチル-9 -メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(5 b 及び 5 c) についての放射性リガンドバインディングの阻害及び [<sup>35</sup>S]GTP S 機能アッセイデータは、これらの化合物が μ、<sup>κ</sup> 及び δ オピオイドレセプターでの純アンタゴニストであることを示す(図 14)。5 b 及び 5 c がピペリジンイす型配座のエクアトリアル基に匹敵する、配座中に固定された5-(3-ヒドロキシフェニル)基を有するため、この情報は、オピオイドアンタゴニストがこの配座中でオピオイドレセプターと相互作用できるとの非常に強力な証拠を提示する。さらに、これは、トランス-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン族のアンタゴニストが、フェニルエクアトリアルピペリジンイす型配座を経て作用することを示唆している。

## 【 0 1 6 8 】

(化学)

N-メチル-及びN-フェネチル-9 -メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(それぞれ 5 b 及び 5 c) の合成は、実施例 13 に示したように達成した。<sup>1</sup> 1,2,6-トリヒドロ-1,3-ジメチル-4-(3-メトキシ)ピリジン(6)を、sec-ブチルリチウムで処理した後、臭化アリルでクエンチすることにより、エナミン付加物(7)が得られ、これを単離せずに、テトラヒドロフラン中の塩酸を使用して環化し、2,9-ジメチル-5-(3-メトキシフェニル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノン-3-エン(8 a、b)が、3:1の9 -対

10

20

30

40

50

9 -メチル比で得られた。水素化ホウ素ナトリウムトリアセタートを用いて未精製の 8 a、b を還元し、次いで主要な異性体の分離によって 9 を得た。酢酸中の臭化水素酸を用いた 0-脱メチル化に 9 が従うことにより、所望のフェニルモルファン (5 b) が得られた。単一の結晶 X 線分析により、5 b が所望の 9 -メチル相対配座を有することが示された (図 15)。N-フェネチル誘導体 (5 c) を中間体 9 から調整した。フェニルクロロフォルマートをを用いた 9 の処理に次いで、生成したウレタンを水酸化カリウムを用いて加水分解し、次いで酢酸中の臭化水素酸を用いた 0-脱メチル化を行って、10 を得た。化合物 10 を、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下でのフェニル酢酸とのカップリングに次いで、生成したアミド中間体のボラン還元により 5 c に変換した。

10

## 【0169】

(生物結果)

表 18 には、化合物 5 b 及び 5 c についての放射性リガンドバインディングのデータ並びに、ナルトレクソンについてのデータをまとめてある。5 b のバインディングが 3 つ全てのオピオイドレセプターに対して弱い一方で、N-置換基をメチルからフェネチル (5 c) へ変更することが、バインディング親和性を劇的に増大させることに注目するのは特に興味深く、この特徴は対応する 4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン類似体 (4 a 及び 4 b、表 19) に共通している。<sup>2</sup>

さらにまた、ミュー及びカッパオピオイドレセプターに対して 5 b 及び 5 c によって示される相対的バインディング親和性は、4 a 及び 4 b について見られたものと非常に類似している。これらの結果により、5 a 及び 5 b のバインディング親和性は、これらの構造中に存在する 1,5-炭素ブリッジによって不利な影響を受けないことを示す。さらに、これは二つのタイプの構造についての共通のバインディング形式を示唆している。

20

## 【0170】

オピオイドアゴニストによって誘発される [<sup>3</sup> S]GTP S のバインディングにおける増大は、異なる有効性及び内因性活性の化合物を区別しうるアッセイである。<sup>3</sup> 試験化合物のアンタゴニスト特性を、この誘発の阻害を測定することによって決定可能である。アンタゴニストとしてのこれらの潜在能を検定し、5 b 及び 5 c が純なアンタゴニスト活性を維持することを立証するために、該化合物をナルトレクソンと比較して、アゴニスト誘発 GTP バインディングの誘発または阻害のいずれかについて検証した (表 20)。

この機能アッセイにおいて、5 b または 5 c のいずれも、10 µM の濃度に至るまで GTP バインディングを誘発せず、いずれの化合物もアゴニスト活性を有しないことを示した。<sup>4</sup> 前述の通り、N-置換基構造に関わらず純アンタゴニスト活性を維持することは、3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-ピペリジン族のアンタゴニストを、所定の N-置換基、例えば N-アシルまたは N-シクロプロピルメチル誘導体に対してのみ純拮抗作用を示すオキシモルフォンベースのアンタゴニストから区別する、鍵となる特徴である。アゴニスト誘発 GTP バインディングを逆行させる能力において、化合物 5 c はナルトレクソンよりも高い潜在能を示した。これらの結果は、幾つかのオピオイドリガンドにおけるアゴニスト活性が、フェニル基によって成端された二つのメチレン基を有する N-置換基によって強化されるために際だっている。5 c のアンタゴニスト活性がオキシモルフォンタイプの純アンタゴニストとは異なる要因によることは、明白である。

30

40

表 20 のデータもまた、N-メチルから N-フェネチル、5 b から 5 c への変換に付随して、アンタゴニスト潜在能が増大することを示している。こうして、3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-ピペリジンの場合には、9 -メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン (5 b 及び 5 c) の、アゴニスト/アンタゴニスト作用ではなく、アンタゴニスト潜在能が、N-置換基によって媒介される。

## 【0171】

(検討)

これらの実験は、N-メチル=9 -メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン (5 b) がオピオイド純アンタゴニストであることを示した。さらに、N-メチルを N-フェネチル

50

基で置換することにより5 cが生成し、結果として、ミュー、デルタ及びカッパオピオイド系におけるアンタゴニスト潜在能の増大は、63、60、及び70倍であった。ピペリジン環に対してアキシャル関係にある3-ヒドロキシフェニル基を有する全てのオピオイド系における、N-メチルからN-フェネチル置換基への変換は、結果としてオピオイドアンタゴニスト活性を増大させるため、これらの結果は特に重要である。<sup>5</sup> この情報は、5 b及び5 cが、オピオイドアンタゴニストのtrans-3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン族の構造的に固定された類似体として作用し、ここでは3-ヒドロキシフェニル基がピペリジン環に対してエクアトリアル位にあることを強く示唆する。

ナロキソン(1 a)及びナルトレクソン(1 b)等のオピオイドアルカロイドにおいて、3-ヒドロキシフェニル環は、構造の硬い骨組みによってピペリジン環に対してアキシャル位に固定されている(図16)。3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン類似体4 aにおいて、3-ヒドロキシフェニル環は、アキシャルまたはエクアトリアル位のいずれにあってもよい(図16)。<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMRの検討<sup>6,7</sup>、並びに分子モデルの検討により、3-ヒドロキシフェニルエクアトリアル配座の優位性が示唆される。5 a-cなどの5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンは、立体的に制約された4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジンであり、3-ヒドロキシフェニル環がエクアトリアル位に固定されている(図16)。モルファン5 b及び5 cの純アンタゴニスト活性は、フェニルピペリジン族のオピオイドリガンドが、その3-ヒドロキシフェニル基がエクアトリアル位にあると潜在的アンタゴニスト活性を示すことを示唆している。

N-置換9-メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン(5 b及び5 c)の放射性リガンド及び<sup>[35S]</sup>GTP Sのバインディング特性の、N-置換3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン(4 a及び4 b)の特性との比較により、これら二つのタイプの化合物が、同一形式のオピオイドレセプターと相互作用することが強く示唆される。5 bの純アンタゴニスト活性は、N-メチル基がフェネチル基で置換されて5 cを生成する際に増大するが、3,4-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン族のアンタゴニストに特有の特性であり、この族のオピオイドアンタゴニストが、4-(3-ヒドロキシフェニル)基がエクアトリアル配座にあると純アンタゴニスト活性を示すとの仮説を強力に支持する。<sup>8</sup>

結論として、9-メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンは新たな構造タイプの純オピオイドアンタゴニストである。該データはまた、オピオイドアンタゴニストのtrans-3,4-ジメチル-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン族への相互作用の提唱された4-(3-ヒドロキシフェニル)エクアトリアルピペリジンいす型を強力に支持する。

【0172】

(実験部分)

Thomas-Hooverキャピラリーチューブ装置で融点を測定し、修正しなかった。元素分析は、Atlantic Microlabs, Inc.によって得られ、理論値の±0.4%以内であった。<sup>1</sup>Hは、内部標準としてテトラメチルシランを使用してBruker WM-250分光計において測定した。シリカゲル60(230-400メッシュ)をカラムクロマトグラフィーに用いた。全ての反応を、Whatman silica gel 60 TLCプレートを使用する薄層クロマトグラフィーによって経過観察し、UVにより、またはエタノール中5%のホスホモリブデン酸を用いる焼き付けにより視覚化した。全ての溶媒は試薬等級であった。テトラヒドロフラン及びジエチルエーテルを、ベンゾフェノンケチルナトリウムで乾燥させ、使用前に蒸留した。

<sup>[3H]</sup>DAMGO、DAMGO、及び<sup>[3H]</sup>[D-Ala<sup>2</sup>、D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリンを、Research Technology Branch, NIDAを通して入手し、Multiple Peptide Systems (San Diego, CA)によって調製した。<sup>[3H]</sup>U69,593及び<sup>[35S]</sup>GTP S(SA=1250Ci/mmol)を、Du Pont New England Nuclear (Boston, MA)から入手した。U69,593は、Research Biochemicals International (Natick, MA)から入手した。レパロルファンは、Kenner Rice, Ph. D., NIDDK, NIH (Bethesda, MD)からの気前の良い贈り物であった。GTP S及びGDPは、Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)から入手した。他の試薬の出所は、公開されている。<sup>8</sup>

10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 3 】

1,2,3,4-テトラヒドロ-4-アリル-1,5-ジメチル-4-(3-メトキシフェニル)ピリジン ( 7 )

15 mLのTHF中、500 mg ( 2.3 mmol ) の1,2,6-トリヒドロ-1,3-ジメチル-4-(3-メトキシ)ピリジン ( 6 ) の - 4 2 の溶液に、シクロヘキサン中s-BuLi ( 1.3 M、2.9 mmol ) を添加した。1時間後、臭化アリル ( 2.3 mmol ) を添加したところ、溶液の色が濃赤色から黄色へ変化した。 - 4 2 にて1時間攪拌した後、該混合物を0 に加温し、その後水 ( 10 mL ) でクエンチした。ジエチルエーテル ( 10 mL ) を添加し、水相をエーテルで抽出した ( 2 度 ) 。混合エーテル層を水 ( 10 mL ) 、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発により、590 mg ( ~ 100 % ) の粗製物を得た。粗製の生成物を、さらなる精製をせずに、直接次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.26 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.40 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 159.2, 151.1, 136.7, 135.8, 128.7, 119.8, 117.4, 114.3, 110.1, 107.7, 55.1, 46.1, 43.1, 43.0, 41.7, 36.4, 17.3.

10

## 【 0 1 7 4 】

2,9-ジメチル-5-(m-メトキシフェニル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノン-3-エン ( 8 a、b )

6 mLの85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/HCO<sub>2</sub>H ( 1 : 1 ) 中、300 mg ( 1.17 mmol ) の7の溶液を、室温にて72時間攪拌した。得られた濃褐色混合物を、水 ( 3 mL ) で希釈し、アイスバス中で冷却しつつ、NaOH ( 25% w/w ) を添加してpH 8とした。水性溶液をCHCl<sub>3</sub>で抽出した ( 3 度 ) 。混合有機相をNaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の蒸発により粗製生成物8a及び8bが、3 : 1の比率で270 mg得られた。粗製生成物を、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。該混合物の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): .delta. 7.24-6.70 (m, 4H), 6.16 (d, 1H, J=9.2 Hz), 4.34 (d, 1H, J=7.0 Hz), 4.13 (d, 1H, J=9.1 Hz). 3.80 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.10-1.40 (m, 8H), 0.74 (d, 3H, J=8.6 Hz), 0.57 (d, 3H, J=8.1 Hz).

20

## 【 0 1 7 5 】

2,9-ジメチル-5-(m-メトキシフェニル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノン ( 9 )

5 mLのジクロロエタン中の、270 mg ( 1.05 mmol ) の8aと8bとの混合物及び酢酸 ( 1.05 mmol、0.061 mL ) の溶液を、窒素雰囲気下でNaBH(OAc)<sub>3</sub>で処理した。反応物を室温にて2時間攪拌した。反応を、10% NaOHを加えることによりクエンチし、pH ~ 10とした。混合物をエーテルで抽出 ( 3 度 ) し、水及びブラインで洗った。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。主要な異性体をクロマトグラフィー ( 1% Et<sub>3</sub>N / EtOAc ) によって単離し、135 mg ( 50% ) の9を無色のオイルとして得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) of 9 .delta. 7.26 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.00-1.35 (m, 6H), 0.86 (d, 3H, J=8.25 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) of 9 159.2, 152.0 128.9, 118.0, 112.3, 109.6, 59.7, 55.1, 51.1, 43.1, 42.5, 40.0, 38.3, 29.1, 25.6, 23.4, 14.8. 分析 (C<sub>17</sub> H<sub>25</sub> NO): C, H, N.

40

## 【 0 1 7 6 】

2,9-ジメチル-5-(m-ヒドロキシフェニル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノン ( 5 b )

化合物9を、4 mLの水酢酸及び4 mLの48%臭化水素酸水溶液を用いて、還流温度にて20時間処理した。反応物を室温に冷却し、10 mLの水で希釈した。氷冷しつつ、50% NaOHを用いてpHを10に調整した。生成物を、3 : 1の1-ブタノール/トルエン混合物中に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー [ クロロホルム中、50% ( 80% CHCl<sub>3</sub>、18% MeOH、2% NH<sub>4</sub>OH ) ] による分離によって、199 mg ( 84% ) の5bが、白色固体として得られた。

50

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . 7.15 (m, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.60-1.40 (m, 1H), 0.80 (d, 3H,  $J=8.3$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . 155.9. 塩酸塩を調製し、エチルエーテル中 1 N の  $\text{HCl}$  を使用してエーテル/メタノールから再結晶した。152.0, 129.1, 117.5, 113.0, 112.4, 59.7, 51.0, 43.0, 42.0, 40.2, 38.0, 29.0, 25.6, 23.2, 14.6. この化合物の構造は、X線単結晶解析によって決定した。分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ ): C, H, N.

## 【 0 1 7 7 】

5-(3-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン(10)

200 mg (1.28 mmol) のフェニルクロロフォルマートの溶液を、10 mL のジクロロメタン中 300 mg (1.16 mmol) の 9 に、窒素雰囲気下、室温にて滴々と添加した。反応物を 6 時間還流させた。TLC では、反応が完了していなかったため、溶媒をジクロロエタンに変え、還流をさらに 12 時間継続した。該混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。生じたオイルを 10 mL の 1 N  $\text{NaOH}$  を用いて処理し、僅かに加温しつつ 15 分間攪拌した。カルバマート生成物を、エーテルで抽出し、エーテル層を 1 N  $\text{HCl}$  及び水で洗った。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、5 mL のエタノール及び 1.5 mL の 50%  $\text{KOH}$  水溶液を用いて還流下で 70 時間で処理した。該混合物を冷却し減圧下で濃縮した。生じた濃縮物をエーテルで抽出し(2度)、エーテル層を真空中で濃縮した。生じたオイルを 10 mL の 1 N  $\text{HCl}$  に溶解させ、水で洗った。その後水相を、氷冷しつつ 50%  $\text{NaOH}$  を用いて強い塩基性 ( $\text{pH} > 12$ ) とした。所望のアミン 15 がエーテル中に抽出(2度)され、エーテル抽出物を洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、207 mg (70%) の粗製物 11 を、淡黄色のオイルとして得た。これを、4 mL の氷酢酸及び 4 mL の 48% 臭化水素酸水溶液を用いて、還流温度にて 20 時間処理した。反応物を室温に冷却し、10 mL の水で希釈した。氷冷しつつ、50%  $\text{NaOH}$  を用いて  $\text{pH}$  を 10 に調整した。生成物を、3:1 の 1-ブタノール/トルエン混合物中に抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、100 mg (51%) の 10 を半固体として得た。粗製の生成物 10 は、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

10

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ . 7.15 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 3.70-3.30 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.45-1.70 (m, 8H), 0.87 (d, 3H,  $J=8.3$  Hz).

30

## 【 0 1 7 8 】

5-(3-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2-(2'-フェニルエチル)-2-アザビシクロ[3,3,1]ノナン(5c)

15 mL の THF 中の、100 mg (0.43 mmol) の 10 及び 190 mg (0.43 mmol) の BOP 試薬及び 0.19 mL (1.38 mmol) のトリエチルアミンの溶液に、フェニル酢酸 (70.25 mg, 0.52 mmol) に添加した。該混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応物を 45 mL の水及びエーテル (45 mL) で希釈した。水相をエーテルで抽出した(2度)。混合エーテル層を  $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させたところ、粗製生成物 17 が無色のオイルとして得られた。該粗製のアミドを THF (8 mL) 中に溶解させた。該溶液を 0 に冷却し、ボラン: 硫化メチル複合物 (0.4 mL, 0.8 mmol) を滴々と添加した。激しい反応の後、生成した混合物をゆっくりと還流温度に加熱し、その温度に 4 時間維持した。反応混合物を 0 に冷却し、6 mL のメタノールを添加し、該混合物を 1 時間攪拌した。エーテル (1 mL) 中、無水の塩化水素を添加して  $\text{pH} < 2$  を得、生成した混合物を穏やかに 1 時間還流した。該混合物を室温に冷却した後、メタノールを添加し、溶媒を回転式蒸発機にかけて除去した。得られた残渣に 25% の  $\text{NaOH}$  を添加して塩基性 ( $\text{pH} > 12$ ) とし、エーテルで抽出した(3度)。混合エーテル層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  / 50%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) による分離によって、38 mg (71%) のアミン 5c が、無色のオイルとして得られた。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . 7.30-7.14 (m, 6H), 6.85 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.71 (br s

50

, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.43-2.15 (m, 3H), 1.94-1.65 (m, 5H), 1.65-1.45 (m, 1H), 0.83 (d, 3H, J=8.2 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) .delta. 155.7, 152.5, 140.9, 129.1, 128.8, 128.3, 125.9. 塩酸塩を調製し、エチルエーテル中1 NのHClを使用してエーテル/メタノールから再結晶した。117.7, 113.0, 112.4, 57.4, 57.2, 49.5, 42.4, 40.0, 38.7, 34.1, 29.1, 26.2, 23.4, 14.7. Anal. ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}$ O): C, H, N.

#### 【0179】

##### オピオイドバインディングアッセイ

前記の通り準備したラットの脳膜を用い、ミューバインディング部位を[ $^3\text{H}$ ][D-Ala<sup>2</sup>-MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>]エンケファリン([ $^3\text{H}$ ]DAMGO)(2.0nM、SA=45.5Ci/mmol)を使用してラベルし、デルタバインディング部位を[ $^3\text{H}$ ][D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリン(2.0nM、SA=47.5Ci/mmol)を使用してラベルした。<sup>9</sup> カップ-1バインディング部位を[ $^3\text{H}$ ]U69,593(2.0nM、SA=45.5Ci/mmol)と、BIT及びFITで予備処理をしてミュー及びデルタバインディング部位を減損させたモルモットの膜とを使用してラベルした。<sup>8</sup>

[ $^3\text{H}$ ]DAMGOバインディングは下記のように行った。12×75mmポリスチレン試験管を、バインディングバッファー(BB:10mMのトリス-HCl、pH7.4、1mg/mLのBSA含有)中に希釈した試験試薬100μLで予め満たし、次いで50μLのBB、及びプロテアーゼ阻害カクテル中100μLの[ $^3\text{H}$ ]DAMGO(10mMトリス-HCl、pH7.4、パシトラシン(1mg/mL)、ベスタチン(100μg/mL)、ロイペプチン(40μg/mL)及びキモスタチン(20μg/mL)含有)を加えた。0.2mg/mLのタンパク質を含有する、準備した膜調製物750mlの添加によってインキュベートを開始し、25にて4から6時間行った。10の濃度の試験薬剤によって、リガンドを三複製分、2度置換した。非特定のバインディングを、20μmのレバロルファンを用いて決定した。これらの条件下、[ $^3\text{H}$ ]DAMGOバインディングのK<sub>d</sub>は、4.35nMであった。Brandel cell harvesterを用い、予め洗浄用バッファー(氷温のトリス-HCl、10mM、pH7.4)を浸液させたWhatman GF/Bフィルターに通してサンプルを濾過した。

#### 【0180】

[ $^3\text{H}$ ][D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリンバインディングを下記の通りに行った。12×75mmポリスチレン試験管を、バインディングバッファーで希釈した試験試薬100μLで予め満たし、次いで塩化コリン(1M、最終濃度100mM)、MnCl<sub>2</sub>(30mM、最終濃度100nM)、及びミュー部位をブロックするためのDAMGO(1000nM、最終濃度100nM)を含有する塩溶液100μLを、次いでプロテアーゼ阻害カクテル中50μLの[ $^3\text{H}$ ][D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリンを加えた。0.41mg/mLのタンパク質を含有する、準備した膜調製物750μLの添加によってインキュベートを開始し、25にて4から6時間行った。10の濃度の試験薬剤によって、リガンドを三複製分、2度置換した。非特定のバインディングを、20μmのレバロルファンを用いて決定した。これらの条件下、[ $^3\text{H}$ ][D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]バインディングのK<sub>d</sub>は、2.95nMであった。Brandel cell harvesterを用い、予め洗浄用バッファー(氷温のトリス-HCl、10mM、pH7.4)を浸液させたWhatman GF/Bフィルターに通してサンプルを濾過した。

#### 【0181】

[ $^3\text{H}$ ]U69,593バインディングを下記の通りに行った。12×75mmポリスチレン試験管を、BBで希釈した試験試薬100μLで予め満たし、次いで50μLのBBを、次いで、カプトプリル(10mMの2-メルカプト-エタノールを含有する0.1N酢酸中に1mg/mL、最終濃度1μg/mL)を添加した標準プロテアーゼ阻害カクテル中100μLの[ $^3\text{H}$ ]U69,593を加えた。0.4mg/mLのタンパク質を含有する、準備した膜調製物750μLの添加によってインキュベートを開始し、25にて4から6時間行った。10の濃度の試験薬剤によって、リガンドを三複製分、2度置換した。非特定のバインディングを、1μMのU69,593を用いて決定した。これらの条件下、[ $^3\text{H}$ ]U69,5

10

20

30

40

50

93 バインディングの  $K_d$  は、3.75 nMであった。Brandel cell harvesterを用い、予め1%のPEIを含有する洗浄用バッファー（氷温のトリス-HCl、10 mM、pH 7.4）を浸液させたWhatman GF/Bフィルターに通してサンプルを濾過した。

【0182】

これら全てのアッセイについて、濾過工程は、次のように行った。4 mLの洗浄用バッファーを試験管に加え、迅速に濾過し、次いでさらに2度の洗浄サイクルを実行した。ICN Cytoscintカクテル中に一晩抽出した後、フィルター上に残存するトリチウムを、Taurus beta counterにおいて、44%効率にてカウントした。

【0183】

[<sup>35</sup>S]-GTP S バインディングアッセイ

モルモットの冷凍された脳10 (Harlan Bioproducts for Science, Inc, Indianapolis, IN)を解凍し、尾状核被殻を切開し、バッファーA中に均質化(3 mL/尾状核)(バッファーA = 4 µg/mLのロイペプシン、2 µg/mLのキモスタチン、10 µg/mLのベスタチン、及び100 µg/mLのパシトラシンを含有する10 mM トリス-HCl、pH 7.4、4にて)するにあたり、ポリトロン(Brinkman)を調节点6で使用して均一な懸濁を達成した。均質化物を30,000 ×gにて10分間、4にて遠心分離にかけ、上澄みを除去した。膜ペレットを再懸濁液で洗い、新たなバッファーAで更に二度遠心分離にかけ、マイクロフュージ管中にアリコートとし、Tomy冷蔵マイクロフュージ(MTX 150型)において、最高速度にて10分間遠心分離にかけた。上澄みを除去し、全てのペレットを、アッセイまでは-80にて貯蔵した。

【0184】

[<sup>35</sup>S]-GTP S バインディングアッセイについては、全ての薬剤希釈液はバッファーB[50 mM トリスHCl、pH 7.7/0.1% BSA]中に製造した。簡単には、12 × 75 mmポリスチレン試験管に、下記の添加を行った。(a)アゴニストを伴う、または伴わない50 µLのバッファーB、(b)非特定のバインディングのため、60 µLのGTP Sを伴う、または伴わない50 µLのバッファーB、(c)アンタゴニストを伴う、または伴わない50 µLのバッファーB、(d)バッファーB中に0.3 nMの[<sup>35</sup>S]-GTP S、600 mMのNaCl、600 µMのGDP、6 mMのジチオトレイトール、30 mMのMgCl<sub>2</sub>、及び6 mMのEDTAを含有する50 µLの塩溶液、及び(e)バッファーB中、100 µLの膜(管毎の最終濃度は10 µg)。試薬の最終濃度は、100 mMのNaCl、5 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのEDTA、1 mMのジチオトレイトール、100 µMのGDP、0.1%のBSA、0.05 - 0.1 nMの[<sup>35</sup>S]-GTP S、500 nMまたは10 µMのアゴニスト、及び様々な濃度(少なくとも10の異なる濃度)のアンタゴニストであった。反応は膜の添加によって開始し、4時間後に、3 mLの氷温(4)の純水(Milli-Q uv-Plus, Millipore)を添加し、続いて、予め純水に浸液させたWhatman GF/Bフィルターを通して迅速に真空濾過することによって、終了した。フィルターを5 mLの氷温水で一度洗った。5 mLのCytoscintシンチレーション液中に一晩抽出した後、境界放射能を、Taurus (Micromedic) liquid scintillation counterを、98%効率で用いる液体シンチレーションスペクトルによってカウントした。非特定バインディングを、10 µMのGTP Sの存在下で決定した。アッセイは三複製について行い、各実験を少なくとも3回行った。

【0185】

データ分析

別々の二実験(オピオイドバインディングアッセイ)または三実験([<sup>35</sup>S]-GTP Sアッセイ)のデータを利用し、非線形最小自乗法曲線近似言語(nonlinear least squares curve-fitting language)MLAB-PC(Civilized Software, Bethesda, MD)を使用して、IC<sub>50</sub>及び勾配因子のもっとも適当な概算値についての2変数記号論理方程式<sup>10</sup>に適合させた。K<sub>i</sub>値は、等式: IC<sub>50</sub> / 1 + ([L] / K<sub>d</sub>)を用いて決定した。

【0186】

5 bの単結晶X線分析

10

20

30

40

50

5 b の結晶を、エチルエーテル/メタノールから成長させた。入射光線について、グラフィトモノクロメーターを備えたコンピューター制御の自動回析装置、Siemens P4にかけてデータをとった。ローレンツ及び偏光効果についてデータを採り、表面指数吸収補正 (face-indexed absorption correction) を適用した。構造は、プログラムSHELXS<sup>1 1</sup>の補助を得て直接法により解析され、プログラムSHELXS<sup>1 1</sup>を用い、F 2 値について、全マトリックス最小自乗法によって純化した。純化した変数には、全ての非水素原子についての座標及び非等方性温度変数 (anisotropic thermal parameter) が含まれていた。炭素上の水素原子は、その共有結合原子の座標移動が C-H = 0.96 Å である結合水素に適用される、ライディングモデルを用いてこれに含まれる。H角は標準化 (idealize) され、結合した原子のUイソ値の固定比率にて、Uイソ (H) が設定された。座標を、窒素及び酸素に結合したH原子について純化した。ORTEP図、原子座標の表、結合距離、及び角度を含むさらなる実験及び構造分析は、補足的資料として入手可能である。原子座標はまた、Cambridge Crystallographic Data Center (Cambridge University Chemical Laboratory, Cambridge CB2 1EW, UK) から入手可能である。

10

「参考文献」

(1) Evans, D. A.; Mitch, C. H.; Thomas, R. C.; Zimmerman, D. M.; Robey, R. L. Application of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5955-5956. 警告: Zimmerman et al., *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1517-1520及びここに挙げられた参考文献を含む、MPTP (すなわち9) の類似体に関する基礎的な情報を読むこと。

20

(2) Zimmerman, D. M.; Leander, J. D.; Cantrell, B. E.; Reel, J. K.; Snoddy, J.; Mendelsohn, L. G.; Johnson, B. G.; Mitch, C. H. Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine antagonists for  $\mu$  and  $\kappa$  opioid receptors. *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2833-2841. (3) Thomas, J. B.; Massarella, S. W.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Xu, H.; McCullough, K. B.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and  $\mu$  receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41(11), 1980-1990. (4) Xu, H.; Lu, Y.-F.; Partilla, J. S.; Brine, G. A.; Carroll, F. I.; Rice, K. C.; Lai, J.; Porreca, F.; Rothman, R. B. Opioid peptide receptor studies. 6. The 3-methylfentanyl congeners RTI-4614-4 and its enantiomers differ in efficacy, potency, and intrinsic efficacy as measured by stimulation of [<sup>35</sup>S]GTP- $\gamma$ -S binding using cloned  $\mu$ -opioid receptors. *Analgesia* 1997, 3, 35-42. (5) Aldrich, J. V. Analgesics. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wolff, M. E. Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: 1996; Vol. 3: Therapeutic Agents. (6) Casy, A. F.; Dewar, G. H.; Al-Deeb, O. A. A. Stereochemical influences upon the opioid ligand activities of 4-alkyl-4-arylpiperidine derivatives. *Chirality* 1989, 1, 202-208. (7) Casy, A. F.; Dewar, G. H.; Al-Deeb, O. A. A. Stereochemical studies of the 4-alkyl-4-arylpiperidine class of opioid ligand. *Magn. Reson. Chem.* 1989, 27, 964-972. (8) Rothman, R. B.; Bykov, V.; de Costa, B. R.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Brady, L. S. Interaction of endogenous opioid peptides and other drugs with four kappa opioid binding sites in guinea pig brain. *Peptides* 1990, 11, 311-331. (9) Rothman, R. B.; Xu, H.; Seggel, M.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Brine, G. A.; Carroll, F. I. RTI-4614-4: an analog of (+)-cis-3-methylfentanyl with a 27,000-fold binding selectivity for  $\mu$  versus  $\delta$  opioid binding sites. *Life Sci.* 1991, 48, PL111-PL-116.

30

(10) Rodbard, D.; Lenox, R. H.; Wray, H. L.; Ramseth, D. Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin. Chem.* 1976, 22, 350-358. (11) SHELXTL-Plus, Release 5.03, Sheldrick, G. M., Siemens Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, Wis., 1995.

40

50

【 0 1 8 7 】

【表 1 8】

N-メチル-, 及び

N-フェネチル-9β-メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンについての  
 ミュー、デルタ及びカッパのオピオイドレセプターアッセイにおける  
 放射性リガンドバインディングの結果

化合物	Ki (nM ± SD)		
	μ	δ	κ
	[ <sup>3</sup> H]DAMGO <sup>a</sup>	[ <sup>3</sup> H]DADLE <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H]U69,593 <sup>c</sup>
5b	166 ± 15	>10,000	816 ± 66
5c	3.11 ± 0.21	272 ± 30	14.5 ± 0.99
1b, ナルトレキソン	1.39 ± 0.40	94.9 ± 6.6	4.71 ± 0.7

<sup>a</sup> [<sup>3</sup>H]DAMGO [(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>) エンケファリン].

ミューオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

<sup>b</sup> [<sup>3</sup>H]DADLE [(D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>) エンケファリン].

デルタオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

<sup>c</sup> [<sup>3</sup>H]U69,593 { [<sup>3</sup>H](5α,7α,8β)-(-)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デク-8-イル]ベンゼンアセトアミド} .  
 カッパオピオイドレセプターに対して選択的なトリチウムリガンド

【表 1 9】

ミュー及びカッパオピオイドレセプターに対する、N-置換-3,4-ジメチル  
 - (3'-ヒドロキシフェニル) ピペリジンアンタゴニストの親和性<sup>a</sup>

化合物	Ki (nM)	
	μ	κ
	[ <sup>3</sup> H]Nal <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H]EKC <sup>c</sup>
4a	80	833
4b	1.5	52
1b, ナルトレキソン	0.56	3.9

<sup>a</sup> データは参考文献 2 から抜粋

<sup>b</sup> [<sup>3</sup>H]ナルオキシソン (μ レセプターアッセイ)

<sup>c</sup> [<sup>3</sup>H]エチルケトシクラゾシン (κ レセプターアッセイ)

【表 2 0】

DAMGO(ミュー)、SNC80(デルタ)及びU69,593(カッパ)なる、  
 選択的オピオイドアゴニストによって誘発された、  
 モルモットの尾状核における $[^{35}\text{S}]$ GTP $\gamma$ Sのインテグレーションのアゴニストによる阻害

化合物	K <sub>i</sub> (nM±SD)		
	μ (DAMGO) <sup>a</sup>	δ (SNC80) <sup>b</sup>	κ (U69,593) <sup>c</sup>
5b	21.2 ± 2.30	750 ± 85.9	105 ± 10.9
5c	0.338 ± 0.028	12.6 ± 1.01	1.34 ± 0.084
1b, ナルトレキソン	0.930 ± 0.21	19.3 ± 2.25	2.05 ± 0.21

<sup>a</sup> DAMGO [(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>) エンケファリン].

ミューオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト

<sup>b</sup> SNC-80 ([(+)-4-[(αR)-α-(2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル]-3-メトキシベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド)

デルタオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト

<sup>c</sup> [<sup>3</sup>H]U69,593 (トランス-3,4-ジクロロ-N-メチル[2-(1-ヒドロキシニル)シクロヘキシル]ベンゼンアミド)

カッパオピオイドレセプターに対して選択的なアゴニスト

付録

【表 2 1】

### 元素分析

化合物	化学式	計算値			実測値		
		C	H	N	C	H	N
9	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO	78.72	9.71	5.40	78.79	9.75	5.34
5b	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ClNO	68.19	8.53	4.91	68.25	8.53	5.03
5c	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClNO	74.27	8.13	3.77	74.16	8.12	3.71

X線結晶解析データ及び化合物5bの分析

【表 2 2】

5 b の結晶データ及び構造純化	
実験式	$C_{16}H_{24}ClNO$
式量	281.81
温度	293(2) K
波長	1.54178 Å
結晶構造	単斜晶
空間群	P2(1)/c
単位格子寸法	$a = 14.183(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.996(1) \text{ \AA}$ $\beta = 90.33(2)^\circ$ $c = 11.126(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
体積	$1577.5(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
密度 (計算値)	$1.187 \text{ Mg/m}^3$
吸収係数	$2.072 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	608
結晶サイズ	$0.40 \times 0.26 \times 0.24 \text{ mm}^3$
データ収集のためのシータ範囲	$3.12 \text{ to } 57.49^\circ$
指数範囲	$-15 \leq h \leq 3, -10 \leq k \leq 1, -12 \leq l \leq 12$
全反射 (Reflections collected)	2651
個別反射 (Independent reflection)	2154 [R(int) = 0.0312]
吸収補正	積分
透過極大及び極小	0.6449 and 0.5284
純化方法	$F^2$ についての全マトリックス最小自乗法
データ/制限/パラメーター	2153/0/180
$F^2$ についての適合度	1.047
最終R指数 [ $1 > 2$ シグマ (1) ]	$R1 = 0.0472, wR2 = 0.1367$
R指数 (全データ)	$R1 = 0.0598, wR2 = 0.1493$
ピークとホールとの最大差	0.213 and $-0.228 \text{ e.\AA}^{-3}$

【表 2 3】

5 b についての原子座標 ( $\times 10^4$ ) 及び等価の等方性置換パラメーター (equivalent isotropic displacement parameters) ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) .

U (eq) は、直交化  $U^{11}$  テンソルの固有和 (trace) の三分の一と定義される。

	x	y	z	U(eq)	
Cl(1)	6176(1)	534(1)	8837(1)	56(1)	10
C(1)	6136(2)	-4826(3)	7545(2)	44(1)	
N(2)	6354(2)	-5819(2)	6563(2)	45(1)	
C(2)	5733(3)	-7019(3)	6587(3)	64(1)	
C(3)	7374(2)	-6184(3)	6510(3)	54(1)	
C(4)	8010(2)	-4963(3)	6522(3)	49(1)	
C(5)	7760(2)	-3857(3)	7430(2)	40(1)	
C(6)	7948(2)	-4300(3)	8752(2)	48(1)	
C(7)	7345(2)	-5466(3)	9198(3)	58(1)	20
C(8)	6319(2)	-5367(3)	8813(2)	56(1)	
C(9)	6690(2)	-3545(2)	7321(2)	39(1)	
C(9A)	6394(2)	-2839(3)	6157(2)	48(1)	
C(10)	8344(2)	-2595(3)	7206(2)	43(1)	
C(11)	8071(2)	-1398(3)	7730(3)	49(1)	
O(12)	8256(2)	962(2)	8052(3)	79(1)	
C(12)	8549(2)	-214(3)	7554(3)	56(1)	
C(13)	9351(2)	-206(4)	6853(3)	68(1)	
C(14)	9646(2)	-1386(4)	6351(3)	72(1)	30
C(15)	9160(2)	-2568(3)	6503(3)	60(1)	

【表 2 4 A】

## 5 b の結合距離[Å]及び角度[°]

C(1)-N(2)	1.509(3)	
C(1)-C(9)	1.524(4)	
C(1)-C(8)	1.532(4)	
N(2)-C(2)	1.488(4)	
N(2)-C(3)	1.494(4)	10
C(3)-C(4)	1.517(4)	
C(4)-C(5)	1.540(4)	
C(5)-C(10)	1.530(4)	
C(5)-C(9)	1.553(3)	
C(5)-C(6)	1.558(4)	
C(6)-C(7)	1.530(4)	
C(7)-C(8)	1.518(4)	
C(9)-C(9A)	1.533(3)	
C(10)-C(11)	1.387(4)	20
C(10)-C(15)	1.401(4)	
C(11)-C(12)	1.378(4)	
O(12)-C(12)	1.365(4)	
C(12)-C(13)	1.383(5)	
C(13)-C(14)	1.371(5)	
C(14)-C(15)	1.379(5)	
N(2)-C(1)-C(9)	109.1(2)	30
N(2)-C(1)-C(8)	113.6(2)	
C(9)-C(1)-C(8)	111.2(2)	
C(2)-N(2)-C(3)	112.2(2)	
C(2)-N(2)-C(1)	113.1(2)	
C(3)-N(2)-C(1)	113.1(2)	
N(2)-C(3)-C(4)	112.3(2)	
C(3)-C(4)-C(5)	116.4(2)	
C(10)-C(5)-C(4)	111.0(2)	
C(10)-C(5)-C(9)	110.5(2)	40
C(4)-C(5)-C(9)	108.8(2)	
C(10)-C(5)-C(6)	107.4(2)	
C(4)-C(5)-C(6)	112.1(2)	
C(9)-C(5)-C(6)	107.0(2)	

## 【表 2 4 B】

C(7)-C(6)-C(5)	115.5(2)	
C(8)-C(7)-C(6)	113.3(2)	
C(7)-C(8)-C(1)	116.1(2)	
C(1)-C(9)-C(9A)	112.7(2)	
C(1)-C(9)-C(5)	108.9(2)	
C(9A)-C(9)-C(5)	114.9(2)	
C(11)-C(10)-C(15)	116.8(3)	10
C(11)-C(10)-C(5)	119.4(2)	
C(15)-C(10)-C(5)	123.8(2)	
C(12)-C(11)-C(10)	122.9(3)	
O(12)-C(12)-C(11)	122.1(3)	
O(12)-C(12)-C(13)	118.5(3)	
C(11)-C(12)-C(13)	119.4(3)	
C(14)-C(13)-C(12)	118.6(3)	
C(13)-C(14)-C(15)	122.2(3)	20
C(14)-C(15)-C(10)	120.0(3)	

【表 2 5】

5.b についての非等方性置換パラメーター ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) . 非等方性置換指数因子は、 $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$  なる形式である。

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$	
C(1)	62(1)	59(1)	48(1)	3(1)	-5(1)	10(1)	
C(1)	47(2)	39(2)	45(2)	1(1)	-1(1)	-1(1)	10
N(2)	58(2)	34(1)	43(1)	3(1)	-7(1)	-4(1)	
C(2)	88(2)	42(2)	62(2)	5(2)	-8(2)	-21(2)	
C(3)	67(2)	44(2)	52(2)	-7(1)	-4(1)	11(2)	
C(4)	52(2)	47(2)	50(2)	-7(1)	-1(1)	9(1)	
C(5)	41(1)	36(1)	42(1)	-2(1)	-2(1)	5(1)	
C(6)	50(2)	48(2)	45(2)	-1(1)	-9(1)	7(1)	
C(7)	80(2)	51(2)	43(2)	8(1)	-8(2)	-2(2)	
C(8)	70(2)	53(2)	45(2)	4(1)	4(1)	-16(2)	20
C(9)	39(1)	35(1)	42(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)	
C(9A)	50(2)	40(2)	56(2)	6(1)	-8(1)	1(1)	
C(10)	36(1)	48(2)	45(2)	2(1)	-2(1)	-2(1)	
C(11)	41(2)	44(2)	62(2)	-3(1)	4(1)	-4(1)	
O(12)	73(2)	40(1)	124(2)	-6(1)	8(2)	-10(1)	
C(12)	48(2)	49(2)	69(2)	2(2)	-8(2)	-8(1)	
C(13)	54(2)	65(2)	85(2)	7(2)	-2(2)	-22(2)	
C(14)	44(2)	92(3)	83(2)	-1(2)	14(2)	-19(2)	
C(15)	45(2)	68(2)	68(2)	-9(2)	5(2)	-2(2)	30

【表 2 6】

5 b についての水素座量 ( $\times 10^4$ ) 及び方性置換パラメーター ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)	
H(1A)	5464(2)	-4606(3)	7484(2)	52	
H(2)	6227(18)	-5389(28)	5805(27)	48(8)	10
H(2A)	5086(3)	-6741(3)	6621(3)	97	
H(2B)	5881(3)	-7550(3)	7282(3)	97	
H(2C)	5832(3)	-7540(3)	5874(3)	97	
H(3A)	7489(2)	-6694(3)	5783(3)	65	
H(3B)	7531(2)	-6749(3)	7191(3)	65	
H(4A)	8004(2)	-4574(3)	5723(3)	59	
H(4B)	8649(2)	-5258(3)	6687(3)	59	
H(6A)	8607(2)	-4549(3)	8829(2)	57	20
H(6B)	7843(2)	-3538(3)	9274(2)	57	
H(7A)	7605(2)	-6297(3)	8894(3)	70	
H(7B)	7378(2)	-5497(3)	10069(3)	70	
H(8A)	5994(2)	-4795(3)	9381(2)	67	
H(8B)	6040(2)	-6250(3)	8870(2)	67	
H(9A)	6538(2)	-2934(2)	7981(2)	46	
H(9AA)	6762(2)	-2041(3)	6057(2)	73	
H(9AB)	5738(2)	-2608(3)	6196(2)	73	
H(9AC)	6496(2)	-3425(3)	5487(2)	73	30
H(11A)	7544(2)	-1394(3)	8222(3)	59	
H(12)	7646(36)	906(46)	8364(40)	110(15)	
H(13A)	9683(2)	583(4)	6724(3)	82	
H(14A)	10192(2)	-1389(4)	5893(3)	87	
H(15A)	9374(2)	-3347(3)	6139(3)	72	

この実施例は、Thomas et al, J. Med. Chem., V. 41, No. 21, 4143-4149(1998)に記載されており、p. 4149に記載の“Supporting Information Available”を含めて、ここに参照のため取り込むこととする。

40

【 0 1 8 8 】

実施例 5

9 -メチル-2-アルキル-7-オキソ-5-アリアルモルファンの合成

要約

9 -メチル-2-アルキル-7-オキソ-5-アリアルモルファンへの変換合成アプローチを、2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサヘクス-1-エン(Okahara試薬)での1,2,3,6-テトラヒドロ-4

50

-アリール-1-アルキルピリジンのアルキル化を利用して生産した。

【0189】

化学

かくして、18での15aのリチウムエンの処理により16aを生産し、テトラヒドロフラン中の塩酸で環状化し、<sup>1</sup>H NMR分析で測定したところ17aと17dの10:1の混合物を得た(図17)。シリカゲルクロマトグラフィーによる分離により、43%の17aを生産した。HMQC、HMBC及びCOSYの組み合わせを使用して、プロトン整列を作製した。17aについての9-立体化学整列を、NOESY法を使用して作製した。特に、軸の9-メチル基は、4-プロトンとNOE相互作用を示すことが観察された<sup>1</sup>。

【0190】

この方法を環非置換誘導体に拡大し、化学の潜在的な制限を調査するために、化合物17b(47%)及び17c(42%)も調製した。反応性の差異が非置換及び置換系、15b、c及び15aの間に存在することが、以前に示されている。例えば、s-BuLiは、n-BuLiにのみ必要とされる15b及び15cに対して効率的に15aを脱プロトン化するために必要である<sup>2</sup>。これは、以前に置換または非置換の4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンから、大量に調製でき、長期間貯蔵できる中間体を経て、7-オキソ-フェニルモルファンへの簡便な経路である。

【0191】

要約すると、9-メチル-7-オキソ-5-アリールモルファン17aは、2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサヘクス-1-エン18でのアルキル化、その後酸性条件での環状化によって、テトラヒドロピリジン15aから簡便な方法で調製できる。この方法は、立体化学の優れた制御を伴う9-メチル置換系に対する最初の報告されたアクセスを提供する。該方法を15b及び15cに応用し、非置換7-オキソ-フェニルモルファン関係への高い収率の経路を提供し、それは大規模な合成になじみ易い。

【0192】

参考文献及び記録

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 0.92 (d, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.76 (d, 1H, H4.alpha.), 2.23 (dd, 1H, H8), 2.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.37 (dd, 1H, H4.beta.), 2.38 (dd, 1H, H3), 2.43 (d, 1H, H6), 2.50 (q, 1H, H9), 2.62 (d, 1H, H6), 2.72 (m, 1H, H3), 2.97 (d, 1H, H8), 3.10 (m, 1H, H1), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75 (dd, 1H, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH), 6.92 (d, 1H, ArH), 7.25 (dd, 1H, ArH). 2. Barnett, C. J.; Copley-Merriman, C. R.; Maki, J. J. Org. Chem. 1989, 54, 4795-4800.

【0193】

補足的情報

融点を、TYhomas-Hooverキャピラリーチューブ装置で測定し、補正しない。要素分析をAtlantic Microlabs, Inc.によって得、計算値の±0.4%内にある。1H-NMRスペクトルを、内部スタンダードとしてテトラメチルシランを使用してBruker WM-250スペクトロメーターで測定した。放射クロマトグラフィーを、Harrison Research Chromatronモデル7924Tで実施した。全ての反応の後、Whatmanシリカゲル60 TLCプレートを使用する薄相クロマトグラフィーを実施し、UVまたはエタノール中の5%ホスホモリブデン酸を使用する炭化またはヨウ素染色によって顕視化した。全ての溶媒は、試薬グレードであった。反応中で、テトラヒドロフラン及びジエチルエーテルを、ナトリウムベンゾフェノンケチルで乾燥し、使用前に滅菌した。

【0194】

記録: この合成におけるピペリドンの選択は、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)のような神経毒性テトラヒドロピリジンの生産を避けるために重要である。MPTPまたはm-メトキシ-MPTPと関連する神経毒性特性は、以下の何れか一つによって除去されることが示されている: メチルより大きなN-置換基、ピペリジン環置換、及び/またはメトキシより大きなアリール置換基<sup>1-3</sup>。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 5 】

2,9-ジメチル-5-(3-メトキシフェニル)-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン(17a) : - 4 2 で30mLのTHF中のテトラヒドロピリジン15a4の1500mg(6.9mmol)とTMEDA(2.1mL, 13.8mmol)の溶液に、シクロヘキサン(1.3M, 8.9mmol)中のs-BuLiを加えた。1時間後、2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサ-1-ヘキサン18(1.32g, 9.7mmol)を加え、溶液の色は暗赤色から黄色にゆっくりと変化した。- 4 2 で1時間の攪拌と- 2 3 で3時間の維持の後、混合物を0 に温め、次いで1N HCl(20mL)で停止した。ジエチルエーテル(20mL)を加え、水相をエーテル(2X)で抽出した。水相をpH10に調節し、ジエチルエーテル(3X)で抽出した。結合エーテル相を、水(10mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒の蒸発により、1.31g(~60%)の粗16aを得た。粗生成物をさらなる精製なしで次の工程に直接使用した。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.27 (t, 1H, J=9.6 Hz), 7.02 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.70-2.40 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

3mLの6M HCl及び25mLのTHF中の500mgの16aの溶液を、室温で72時間攪拌した。生成褐色混合物を、pH>9まで10%NaOH(10mL)で中和した。水溶液をジエチルエーテル(3X)で抽出した。結合有機相を水性NaHCO<sub>3</sub>及び塩水で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。NMRは、17dに対する17aの比が約10:1であることを示す。クロマトグラフィー[10%(80%クロロホルム、18%メタノール、2%NH<sub>4</sub>OH)/クロロホルム]による分離により、無色の油として310mgの17aを得た(15aから43%)。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.28 (t, 1H, J=9.5 Hz), 6.93 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=2.2, 9.7 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.0 (d, 1H, J=20.5 Hz), 2.76 (m, 1H), 2.66-2.17 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 0.93 (d, 3H, J=8.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 210.5, 159.6, 148.7, 129.4, 117.6, 112.2, 110.3, 61.7, 55.9, 55.0, 47.1, 42.8, 41.4, 39.6, 29.5, 13.8. 分析 計算値 C<sub>17</sub> H<sub>23</sub> NO<sub>2</sub>: . 実測値: C, 76.72; H, 8.62, N, 5.23.

## 【 0 1 9 6 】

2-エチル-5-(3-メタキシフェニル)-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン(17b) : - 4 2 で15mLのTHF中の500mg(2.3mmol)のテトラヒドロピリジン15b[1]及びテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)(0.69mL, 4.6mmol)の溶液に、ヘキサン中のn-BuLi(2.5M, 2.9mmol)を加えた。

30

1時間後、2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサ-1-ヘキサン18(440mg, 3.2mmol)を加え、溶液の色が暗赤色から黄色にゆっくりと変化した、- 4 2 で1時間攪拌し- 2 3 で3時間維持した後、混合物を0 に温め、次いで1N HCl(10mL)で停止した。ジエチルエーテル(10mL)を加え、水相をエーテル(2X)で抽出した。水相をpH10に調節し、ジエチルエーテル(3X)で抽出した。結合エーテル相を、水(10mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒の蒸発により、510mg(~70%)の粗16bを得た。粗生成物をさらなる精製なしで次の工程に直接使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.20 (t, 1H, J=9.1 Hz), 6.97 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H, J=1.9, 8.4 Hz), 6.03 (d, 1H, J=9.8 Hz), 4.74 (s, 2H), 4.69 (d, 1H, J=9.6 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.86 (q, 2H, J=8.6 Hz), 2.80-2.39 (m, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, J=8.6 Hz).

40

3mLの6M HCl及び25mLのTHF中の510mgの16bの溶液を、室温で72時間攪拌した。生成褐色混合物を、pH>9まで10%NaOH(10mL)で中和した。水溶液をジエチルエーテル(3X)で抽出した。結合有機相を水性NaHCO<sub>3</sub>及び塩水で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー[10%(80%クロロホルム、18%メタノール、2%NH<sub>4</sub>OH)/クロロホルム]による分離により、無色の油として352mgの17bを得た(15aから43%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 7.28 (t, 1H, J=9.6 Hz), 6.92 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, J=3.0

50

, 9.7 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.55 (q, 2H, J=8.6 Hz), 2.44-1.92 (m, 7H), 1.10 (t, 3H, J=8.6 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 209.4, 158.7, 149.0, 128.5, 115.9, 110.2, 110.0, 54.1, 52.4, 52.2, 47.4, 44.4, 38.2, 37.6, 37.1, 36.7, 12.7. 分析 計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. 実測値: C, 74.78; H, 8.60; N, 5.24.

【 0 1 9 7 】

2-ベンジル-5-(3-メトキシフェニル)-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン (17c) : 3-プロモアニゾール(50.0g, 0.264mol)を、150mLのTHF中に溶解し、次いで-78に凍結した。次いで、n-ブチルリチウム(1.6M, 175mL, 0.276mol)を、反応温度で-70以下に維持しながら加えた。完全に加えた後、反応混合物を更に60分攪拌した。次いで、150mLのTHF中の1-ベンジル-4-ピペリドン(1.6M, 175mL, 0.276mol)を、反応温度が-70以下に維持されるような速度で加えた。反応物を更に15分-70で攪拌し、次いで乾燥氷-アセトンバスを除去し、反応物を室温に戻した。塩水(400mL)を加え、有機相を分離し、さらに300mLの塩水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、真空下で濃縮した。6N HCl(250mL)を、油性の残余物に加え、次いでそれをEtOAcで洗浄した。水相を分離し、50% NaOHで塩基化し、EtOAcで抽出した。EtOAc相を分離し、乾燥し( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、真空下で濃縮して、オレンジ色の油として75.7gの4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジル-4-ピペリジノールを得た。サンプルを溶出剤としてヘキサン/EtOAc(7:3)混合物を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ、エーテルに溶解する黄色の油を得、それをエーテル性の塩酸で処理して、白色の固体として4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジル-4-ピペリジノール塩酸化物を得た(mp 195-197 )。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (free base) .delta. (ppm) 1.64-1.75 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.77-6.81 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 6H). 分析 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 66.56; H, 7.06; N, 4.09. 実測値: C, 66.41; H, 7.31; N, 4.33.

この物質、4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジル-4-ピペリジノール(75.7g, 0.25mol)を、400mLのトルエンに溶解し、トシ酸(tosic acid)(101.4g, 0.53mol)を加え、混合物を90分Dean Starkトラップ中での還流下で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(400mL)を加えた。下相を分離し、5N NaOHで塩基化し、EtOAcで抽出した。EtOAc相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥し( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、真空下で濃縮して、73.0gの赤オレンジ色の油を得た。この油を溶出剤としてヘキサン/EtOAc(4:1)混合物を使用するシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、オレンジ色の油として54.2gの1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジルピリジン15c(78%)を得た。遊離塩基のサンプルを、塩酸塩に変換し(エーテル性HCl)、白色の固体として1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジルピリジン塩酸化物を得た(mp 196-196 )。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (free base) .delta. (ppm) 2.54-2.57 (br m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.04-6.07 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 6H). 分析 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.46; H, 6.79; N, 4.39. 実測値: C, 71.63; H, 6.97; N, 4.42.

1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(3-メトキシフェニル)-1-ベンジルピリジン15c(5.0g, 0.018mol)を、70mLのTHFに溶解し、乾燥氷-アセトンバスで-78で凍結した。N-ブチルリチウム(1.6M, 12.0mL, 0.0193mol)を、温度を-70以下に維持する速度で反応混合物に加えた。完全に加えた後、反応物をさらに15分攪拌し、乾燥氷バスを塩-氷バスに置換した。温度を-15に上昇させた場合、40mLのTHF中の2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサヘクス-1-エン18(3.2g, 0.023mol)を、反応温度を-10以下に維持しながら加え、-15でさらに15分攪拌した。バスを除去し、反応物を室温でさらに17時間攪拌した。反応を30mLの塩水を加えて停止し、有機相を分離し、2X100mLの塩水で洗浄し、分離し、乾燥し( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、真空下で濃縮し、6.8gのオレンジ色の油を得た。これを100mLのTHF中に溶解し、20mLの6N HClを加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水性NaHCO<sub>3</sub>で中和し、100mLのEtOAcを加え、有機相を分離し

た。有機相を10%  $\text{NaHCO}_3$ 、塩水で洗浄し、次いで分離し、乾燥し( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、真空下で濃縮し、赤色の油として4.8gの17cを得た。該油を溶出剤としてヘキサン/EtOAc(65:35)混合物を使用するシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、エーテルを加えて結晶化して油を生産し、ページュの固体として2.5g(42%)の5-(3-メトキシフェニル)-2-ベンジル-2-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン17cを得た(mp 108-109)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) .delta. (ppm) 1.88-1.91 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.31-2.49 (m, 3H), 2.75-2.99 (m, 3H), 3.49 (br m, 1H), 3.60-3.72 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) .delta. 210.4, 159.8, 150.2, 138.7, 129.5, 128.6, 128.3, 127.0, 117.0, 111.3, 111.0, 59.0, 55.2, 53.7, 53.3, 45.5, 39.2, 38.7, 38.0, 37.7. 分析 計算値  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 78.77; H, 7.51; N, 4.18. 実測値: C, 78.76; H, 7.59; N, 4.20.

10

【0198】

参考文献

[1] Zimmerman D M, Cantrell B E, Reel J K, Herrick-Luecke S K, Fuller R W. J. Med. Chem. 1986;29:1517-1520. [2] Fuller R W. 1986. [3] Fries D S, de Vries J, Haz elhoff B, Horn A S. J. Med. Chem. 1986;29:424. [4] Barnett C J, Copley-Merriman C R, Maki J. J. Org. Chem. 1989;54:4795-4800.

この実施例は、Thomas等, Tetrahedron Letters, V. 39, 7001-7004 (1998)に記載され、この文献は参考としてここに取り込まれる。

【0199】

20

実施例6

選択的デルタオピオイドレセプターアゴニスト

化学

3a、bの調製は、チタン(IV)イソプロポキシド<sup>1</sup>を使用するアニリンでの、1,3-ジメチル-4-ピペリドンの還元アミン化で開始され、それにより70:30の比で75%の収率でシス及びトランス異性体の混合物として5a、bを得た(図18)。これらをカラムクロマトグラフィーにより分離し、独立して引き続き使用した。次いでこれらの中間体を、4-フルオロ安息香酸のブチル化ヒドロキシアニゾール(BHA)エステルに結合し、91%及び68%の収率で(6a、b)を得た<sup>2</sup>。BHA基の除去は、トルエン/N-メチルピロリジノン中のナトリウムメトキシドの乾留、続いてメチルエステルのけん化によるトランスエステル化によって達成された。両性イオン性中間体をHCl塩として単離し、テトラヒドロフラン(THF)スラリー中のベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP a . k . a Castro試薬)、ジエチルアミン、及びトリエチルアミンを使用して、ジエチルアミドに直接変換し、それぞれ90%及び59%の収率で7a及び7bを得た。N-アシル基への変換は、ヘニルクロロホルマーでの7a、bの処理、引き続きイソプロピルアルコール中での水酸化カリウムでの生成カルバマーの加水分解によって達成される。次いでアシルプロミドでのN-アルキル化により、それぞれ40%及び20%の収率で3a、bを得た。3aについての立体化学的整列を、NOESYスペクトル及び隣接カップリングコンスタントを使用して実施した。プロトン及び炭素整列を、COSY及びHETCORスペクトルの組み合わせを使用して実施した。H5とH4の間の大きなカップリングコンスタント(J=13.0Hz)は、4-ジアリールアミンが水平な位置で存在することを示す、これらのプロトンの間の二重軸整列を示す。NOESYスペクトルは、5H-軸と3-メチルの間の強力な相互作用を含み、それはメチル基もまた軸であることを示す。メチルと4-ジアリールアミン基の間の軸の水平関係は、3aについてシス相対的立体化学を確立した。

30

40

【0200】

生物学的活性

$\mu$ 、及びオピオイドレセプターに対する化合物の結合活性を、以前に報告された方法に従って競合的結合アッセイを使用して測定した<sup>3</sup>。その結果が表27に挙げられる。

【0201】

50

## 結果及び議論

BW373U86 (1) 及びシス-3-メチルフェンタニル 4 の 2 種の鏡像異性体についての比較データと共に、化合物 3 a、b についてのラジオリガンド結合データが、表 2 7 に示されている。化合物 3 a (シスアイソマー) は、3 b (トランスアイソマー) よりも、 $\mu$  及び オピオイドレセプターの両者に対して オピオイドレセプターに対して強力で選択的である。選択性のこの差異は、 $\mu$  または オピオイドレセプターに対して レセプターについてトランスアイソマーの顕著に低い親和性のためである。 $\mu$  レセプターでの 1212nM  $K_i$  の値と組み合わせた 3a についての 11.9nM  $K_i$  の値は、特に 3 a がラセミ性である場合に 1 (BW373U86) に対する  $K_i$  の値に好ましくは匹敵し、主にピペラジン 2-メチル基と比較して芳香環の 3'-ヒドロキシ基及びメチル基という、1 中に存在する全ての構造的特性を有さない。

10

## 【0202】

シス-3-メチルフェンタニル、特により強力な 3R,4S-アイソマー 4 b のそれと、3 a の結合データの比較は、1 に対する 3 a の比較よりもより著しい。化合物 4 b は、レセプターに対して  $\mu$  レセプターに対して 3 9 0 0 倍選択性を与え、一方で 3 a は  $\mu$  レセプターに対して 1 0 2 倍 選択性を有する。7 倍から生ずるこの結果は、レセプター (119nM v s. 77.3nM) で親和性を増大し、 $\mu$  レセプターでの親和性で >60,000 倍低く増大する。かくして 3 a 中の 4-ジエチルカルボアミドフェニル及びアリルへの 4 b 中に存在するプロパンアミド及びフェネチル基の変化は、高い  $\mu$  選択的フェンタニル類似体を 選択的リガンドに変換する。レセプター能力の上昇は、4 のプロパンアミノ基の 3 a 中のジエチルカルボキサミドフェニル基への変化のためである。この  $\mu$  レセプター能力の欠損は、両者の変化のためであろう。オピオイドレセプター選択性に対する理由を言うまでもなく、化合物 3 a は、オピオイドレセプターに対する新規なリガンドを表す。

20

## 【0203】

## 参考文献

(1) Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. An improved method for reductive alkylation of amines using titanium(IV) isopropoxide and sodium cyanoborohydride. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2552-2554. (2) Hattori, T.; Satoh, T.; Miyano, S. Convenient synthesis of triarylamines via ester-mediated nucleophilic aromatic substitution. *Synthesis* 1995, 514-518. (3) Thomas, J. B.; Zheng, X.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Dersch, C. M.; Partilla, J. S.; Flippen-Anderson, J. L.; George, C. F.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. N-Substituted 9.beta.-methyl-5-(3-hydroxyphenyl)morphans are opioid receptor pure antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41(21), 4143-4149. (4) Xu, H.; Kim, C.-H.; Zhu, Y. C.; Weber, R. J.; Rice, K. C.; Rothman, R. B. (+)-cis-Methylfentanyl and its analogs bind pseudoirreversibly to the mu opioid binding site: Evidence for pseudoallosteric modulation. *Neuropharmacology* 1991, 30, 455-462.

30

## 【0204】

表 2 7 . (±)-4-[(N-アリル-3-メチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]N,N-ジエチルペンザミドについての  $\mu$ 、 $\kappa$  及び オピオイドレセプターでのラジオリガンド結合結果

40

## 【0205】

【表 27】

化合物	K <sub>i</sub> (nM±SD)			μ/δ
	μ <sup>a</sup> [3H]DAMGO <sup>a</sup>	δ <sup>b</sup> [3H]DADLE <sup>b</sup>	κ <sup>c</sup> [3H]U69,593 <sup>c</sup>	
1, BW373U86	36 ± 3.4	0.91 ± 0.05	NA	40
3a, (±)-シス-アイソマー	1212 ± 132	11.9 ± 0.9	3284 ± 299	102
3b, (±)-トランス-アイソマー	1589 ± 86	126 ± 5	8695 ± 978	13
4a, (3S,4R)-アイソマー-d	30.6 ± 5.13	>1000	NA	0.03
4b, (3R,4S)-アイソマー-d	0.020 ± 0.005	77.3 ± 6.7	57.4 ± 6.1	0.0003

10

## 【0206】

<sup>a</sup> E[3H]DAMGO [(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-o<sup>15</sup>)エンケファリン]。μオピオイドレセプターに対して選択的な古典的リガンド。<sup>b</sup> E[3H]DADLE [(D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>)エンケファリン]。オピオイドレセプターに対して選択的な古典的リガンド。<sup>c</sup> E[3H]U69,593 [(5<sup>S</sup>, 7<sup>S</sup>, 8<sup>S</sup>)-(-)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]dec-8-yl]ベンゼンアセトアミド]。オピオイドレセプターに対して選択的な古典的リガンド。<sup>d</sup> 参考文献4から得たデータ。この実験において、μ部位は[3H]FOXYでラベルされた([3H]6-フルオロ-6-デソキシオキシモルフォン)。

20

## 【0207】

表 28 . 要素分析

## 【0208】

## 【表 28】

化合物	% 計算値	% 実測値	融点 °C
	(C%, H%, N%)	(C%, H%, N%)	
7a	66.42, 8.36, 9.68	66.20, 8.31, 9.76	193-194
7b	65.73, 8.39, 9.58	65.69, 8.33, 9.62	199-201
3a	69.93, 8.24, 9.41	70.06, 8.30, 9.10	221-225.5
3b	69.93, 8.24, 9.41	69.66, 8.31, 9.31	177-178

30

## 【0209】

実験

(±)-(3RS,4SR)-4-フェニルアミノ-1,3-ジメチルピペリジン(5a)及び(±)-(2RS,3RS)-4-フェニルアミノ-1,3-ジメチルピペリジン(5b)

1,3-ジメチル-4-ピペリドン(11.77g, 92.68mmol)、アニリン(8.5mL, 93.4mmol)及びチタンイソプロポキシド(35mL, 117.7mmol)を、窒素環境で20時間55°Cで加熱した。反応混合物を冷却し、エタノール(100mL)で希釈した。次いで、ナトリウムボロヒドリド(5.0g, 131.6mmol)を加え、還元を室温で4時間進行させた。反応を水を加えて停止し、セライトで濾過し、濾過物をエタノールで洗浄した。減圧下での溶媒の蒸発の後、白色の残余物を酢酸エチルで取り出し、再びセライトで濾過した。減圧下での溶媒の蒸発と、ヘキサンの酢酸エチル(20:80)を使用してシリカゲルでのクロマトグラフィーの後、ジアステレオマー(5a及び5b)の70:30の混合物を得た(13.80g, 73%)。同じ系を使用するクロマトグラフィーでのさらなる分離により、黄色の油としておそらくシス相対的立体化学に該当する5a(8.46g)を得、次いで白色の固体として5b(2.04g)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR 5a (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 0.98 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.671.89 (m, 2H), 2.03-2.58 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 3.413.68 (m, 2H), 6.60 (dd, 2H, J=0.9 Hz, J=8.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J=0.9 Hz, J=7.3 Hz), 7.15 (t, 2H, J=7.3 Hz). <sup>1</sup>H NMR 5b (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 0

50

.98 (d, 3H, J=6.3 Hz), 1.19-1.48 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.77 (t, 1H, J=11.0 Hz), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.78-2.93 (m, 3H), 3.27-3.41 (m, 1H), 6.57 (dd, 2H, J=1.0 Hz, J=8.6 Hz), 6.66 (dd, 1H, J=1.0 Hz, J=7.3 Hz), 7.12 (t, 2H, J=7.3 Hz).

【 0 2 1 0 】

(±)-2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル-4-[N-((3RS,4SR)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]ベンゾアート (6 a)

(±)-(3RS,4SR)-4-フェニルアミノ-1,3-ジメチルピペリジン (5 a) (3.41g, 16.72mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (THF、13mL) 及び乾燥ヘキサメチルホスホルアミド (HMPPA、5mL) 中に溶解し、-42℃ に冷却した。ヘキサン中にn-ブチルリチウムの2.5M溶液 (7.7mL, 19.25mol) をゆっくりと加え、反応混合物を0℃ で1時間維持した。反応混合物を室温で乾燥THF (13mL) 及び乾燥HMPPA (5mL) 中の(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)-4-フルオロベンゾアート (6.0g, 17.76mmol) の溶液に注入し、次いで45-50℃ で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いでNH<sub>4</sub>Clの溶液で停止し、エーテルで希釈した。水相をNaOH 25%で塩基化し(pH=14)、エーテル(200mL)で抽出し、エーテル相を水で3回洗浄した。MgSO<sub>4</sub>での乾燥及び減圧下での溶媒の蒸発の後、粗褐色油を得た。ヘキサン中の酢酸エチル(20:80)を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィにより、黄色の油として6 aを得た(8.20g, 91%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 1.21 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.31 (s, 18H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03-2.32 (m, 1H), 2.59-2.88 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.58 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.89 (s, 2H), 7.22 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.33 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.41 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.97 (d, 2H, J=9.0 Hz).

【 0 2 1 1 】

(±)-2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル-4-[N-((3RS,4RS)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]ベンゾアート (6 b)

(±)-(2RS,3RS)-4-フェニルアミノ-1,3-ジメチルピペリジン (5 b) (2.65g, 12.99mmol) を、乾燥THF (10mL) 及び乾燥HMPPA (4mL) 中のヘキサンにおけるn-ブチルリチウム(6mL, 15mol) の2.5M溶液で処理し、上述のように乾燥THF (10mL) 及び乾燥HMPPA (4mL) 中の(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)-4-フルオロベンゾアート (4.65g, 12.99mmol) で結合した。精製により、黄色の油として6 b (4.80g, 68%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) .delta. 1.07 (d, 3H, J=5.6 Hz), 1.31 (s, 18H), 1.63-2.15 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.63 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.88 (s, 2H), 7.19 (d, 2H, J=7.1 Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.44 (t, 2H, J=7.7 Hz), 7.95 (d, 2H, J=9.1 Hz).

【 0 2 1 2 】

(±)-4-[N-((3RS,4SR)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (7 a)

トルエン(150mL) 及びN-メチルピロリドン(NMP, 40mL) 中の(±)-2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル-4-[N-((3RS,4SR)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]ベンゾアート (6 a) (6.5g, 11.99mmol) を、新たに調製されたナトリウムメトキシド(120mmol) に加え、還流下で4時間加熱した。減圧下でのトルエンの蒸発後、残余物をMeOHとH<sub>2</sub>O (12:1, 150mL) の混合物に溶解し、還流下で1時間加熱した。アルコールの蒸発後、残余物を水(400mL)に取り出し、ヘキサン(2X100mL)で抽出した。水相を10% HClで酸性にし(pH=1)、NaClで飽和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とTHF (3:1, 5'200mL) の混合物で抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>での乾燥の後、溶媒を減圧下で蒸発させた。次いでこれをTHF (100mL) 中のジエチルアミン(1.2mL)、ベンゾトリアゾール-1-yl-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP a.k.a Castro試薬)(5.0g, 11.31mmol) 及びトリエチルアミン(4.2mL)で30分処理した。次に反応混合物をエーテル(300mL)で希釈し、水(2X75mL)で洗浄し、NaHCO<sub>3</sub> (75mL)で飽和し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下での溶媒の蒸発に引き続き黒色の油を得た。ヘキサン/酢酸エチル/エタノール/

トリエチルアミン(60:40:2:2)を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、黄色の液体として7 a (4.10g,90%)を得た。これを、エーテル中の1N HClを使用して塩酸塩に変換した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) .delta. 1.07-1.38 (m, 12H), 1.421.61 (m, 1H), 1.68-1.92 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.033.21 (m, 1H), 3.273.60 (m, 6H), 4.304.48 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.14 (d, 2H, J=7.7 Hz), 7.26 (t, 3H, J=7.5 Hz), 7.40 (t, 2H, J=7.4 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) .delta. 12.2, 25.6, 30.4, 44.5, 55.7, 56.0, 60.2, 119.4, 127.4, 128.8, 130.7, 130.8, 146.1, 150.8, 173.8. Anal. ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ): C, H, N.

【 0 2 1 3 】

(±)-4-[N-((3RS,4RS)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (7 b)

(±)-2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル-4-[N-((3RS,4RS)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]ベンゾアート (6 b) (7.38g, 13.62mmol)を、トルエン(150mL)及びNMP(40mL)中のメトキシド(135mmol)でけん化し、次いで上述のようにMeOH及び $\text{H}_2\text{O}$  (12:1,165mL)で加水分解した。生じた酸を、上述のようにトリエチルアミン(5mL)、ジエチルアミン(2mL)及びBOP試薬(6.1g,13.80mmol)を含むTHF(200mL)中に溶解した。上述の操作及びシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、黄色の油として7 b (3.02g, 59%)を得た。塩酸塩への変換を、エーテル中の1N HClで実施した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) .delta. 1.10-1.25 (m, 12H), 1.76-2.28 (s, 3H), 2.99 (t, 1H, J=12.5 Hz), 3.12-3.29 (m, 1H), 3.31-3.58 (m, 7H), 4.12-4.29 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.48 (t, 2H, J=7.5 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) .delta. 16.1, 29.0, 35.3, 43.8, 55.3, 58.7, 60.7, 116.9, 127.3, 127.8, 129.1, 130.7, 131.2, 144.0, 152.0, 173.9. Anal. ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}\cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ ): C, H, N.

【 0 2 1 4 】

(±)-4-[N-((3RS,4SR)-N-アリル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (3 a)

(±)-4-[N-((3RS,4SR)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル)-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (7 a) (4.1g,10.82mmol)を、室温で24時間1,2-ジクロロエタン(35mL)中のフェニルクロロホルマー(1.25mL,11.13mmol)で処理した。反応を水及びNaOH 30%で停止し、次いで $\text{CHCl}_3$ で抽出した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ での乾燥及び減圧下での溶媒の蒸発の後、粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ、開始物質と生成物の混合物を得、それを還流下で5時間メタノール(100mL)、水(60mL)、イソプロパノール(50mL)及びNaOH 50%(30mL)で処理した。アルコールを減圧下で蒸発し、水相を $\text{CHCl}_3$ /THF (3:1)で抽出した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ での乾燥の後、溶媒を減圧下で蒸発した。ヘキサン/酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン(50:50:3:3)を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、黄色の油として開始物質(6 a) (548mg,13%)を得、引き続き溶出剤としてエタノール/トリエチルアミン(80:20)を使用して黄色の油としてN-脱メチル化物質(924mg,30%)を得た。後者の物質をエタノール(40mL)に溶解し、室温で24時間アリルプロミド(220 $\mu\text{L}$ ,2.54mmol)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0g,7.24mmol)で処理した。減圧下でのエタノールの蒸発の後、残余物をヘキサン/酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン(50:50:3:3)を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ、黄色の油として3 a (950mg,93%)を得た。これを上述のように塩酸塩に変換した。

$^1\text{H NMR}$  (.delta.<sub>4</sub>-MeOH) 1.18 (m, 6H), 1.23 (d, 3H, J=7.4 Hz), 1.54 (d, 1H, J=13.0 Hz), 1.81 (ddd, 1H, J=13.0 Hz, 13.0 Hz, 11.0 Hz), 2.91 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=13.0 Hz, 13.0 Hz), 3.44 (m, 7H), 3.75 (d, 1H, 7.4 Hz), 4.38 (d, 1H, J=13.5 Hz), 5.59 (d, 1H, J=9.9 Hz), 5.60 (d, 1H, J=17.0 Hz), 6.00 (ddd, 1H, J=17.0 Hz, 17.0 Hz, 7.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.14 (d, 2H J=8.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.28 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.40 (dd, 2H, J=8.0 Hz, 8.0 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$

10

20

30

40

50

(d4-MeOH) 11.3, 13.2 (broad), 24.5, 29.3, 45.0 (broad), 52.4, 55.2, 56.7, 59.6, 118.3, 125.9, 126.4, 126.6, 127.7, 129.7, 145.0, 149.8, 172.7. Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>·0.0.25H<sub>2</sub>O): C, H, N.

【 0 2 1 5 】

(±)-4-[N-{(3RS,4RS)-N-アリル-4-ピペリジニル}-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (3b)

(±)-4-[N-{(3RS,4RS)-N,3-ジメチル-4-ピペリジニル}-フェニルアミノ]-N,N-ジエチルベンズアミド (7b) (502mg, 1.32mmol) を、室温で 24 時間 1,2-ジクロロエタン (35mL) 中のフェニルクロロホルマート (170 μL, 1.51mmol) で処理した。生成物を上述のように操作し、ヘキサン/酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン (75:25:1:1) を使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、白色の固体として第一のフェニルカルバマートを得、引き続き黄色の液体として開始物質 (117mg, 23%) を得た。カルバマートをメタノール (20mL)、水 (15mL)、イソプロパノール (10mL) 及び NaOH 50% (5mL) で処理し、上述のように操作して、黄色の油として粗N-脱メチル中間生成物を得た。これをエタノール (5mL) に溶解し、室温で 16 時間アリルプロミド (100 μL, 1.15mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500mg, 3.62mmol) で処理した。上述の操作及び精製により、黄色の油として 3b (70mg, 9全体の15%) を得た。これを上述のように塩酸塩に変換した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) .delta. 1.10-1.26 (m, 9H), 1.741.96 (m, 1H), 1.98-2.29 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.35-3.61 (m, 7H), 3.73 (d, 2H, J=7.3 Hz), 4.20 (dt, 1H, J=3.4 Hz, J=11.5 Hz), 5.55 (s, 1H), 5.61 (d, 1H, J=5.4 Hz), 5.85-6.03 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.34 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.51 (t, 2H, J=7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) .delta. 11.9, 13.9, 16.2, 28.9, 35.2, 52.9, 58.3, 59.1, 60.1, 117.0, 126.8, 127.6, 127.8, 129.0, 130.7, 131.2, 144.1, 151.8, 173.9. Anal. (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>·0.0.25H<sub>2</sub>O): C, H, N.

【 0 2 1 6 】

実施例 7

N-アルキル-4-メチル-5-フェニルモルファン

要約

N-アルキル-4-メチル-5-フェニルモルファンへの集中的な高度に立体選択性の合成アプローチを、2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサヘキサ-1-エン (Okahara 試薬) での N-アルキル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-フェニルピリジンのアルキル化、引き続き Clemmensen 還元を利用して開発した。

【 0 2 1 7 】

化学

4-メチル-(3-ヒドロキシフェニル)モルファンを、図 19 に示されるように立体選択的に合成した。2-(クロロメチル)-3,5-ジオキサヘキサ-1-エン (Okahara 試薬) での 8<sup>1</sup> のアルキル化、引き続きメトキシメチル保護基の加水分解 (図 19) により、エナミン 12 を得る。アルキル化反応において、エナミン 12 は単独の生成物であるため、メチル基は強力な嗜好性効果を明白に発揮する。酸性条件での環状化は、アルキル化反応の間の二重結合の特異的な移動のため、炭素 1 (フェニルモルファンナンバリング) じょうに領域特異的に生じる。さらに、炭素 7 の酸化状態は、引き続き環状化を変化しないので、ヒドリドシフトは生ぜず、炭素 4 の立体中心は妨げられ、単一のジアステレオマーとして 2,4-ジメチル-7-オキソ-5-(3-メトキシフェニル)モルファン (13) を生じる。次いで、Clemmensen 還元<sup>3</sup> 及びフェノールの脱保護<sup>4</sup> により、8 から 48% の全体の収率で 2,4-ジメチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン (3, R = CH<sub>3</sub>) の合成が完成する。3 (R = CH<sub>3</sub>) についての立体化学的整理は、1.500 秒の混合時間及び 4 秒のインターパルス遅延で得られた密封脱気サンプルの NOESY スペクトルを使用して実施された<sup>5</sup>。4-メチル基と 9 及び 3 プロトンの間の強力な相互作用は、4-立体化学を確立した。

【 0 2 1 8 】

10

20

30

40

50

in vivo試験のための3及びその類似体の顕著な量に対する必要性は、デルタオピオイドレセプター選択アゴニストの調製における13と同様の中間生成物の有用性と結びつき、アルキル化/環状化の系列の全体の収率を改良することを示唆した。各種の条件での実験により、Okahara試薬の溶液に対する8のメタロエナミンの付加が、可逆的というよりはむしろ、メタロエナミンアルキル化のより高い収率を与えることを明らかにした。ホルムアルデヒド(メトキシメチル基の加水分解で形成される)の除去のための抽出操作と、Bonjoch等<sup>8</sup>によって定義されたものと同様の環状化条件を組み合わせ、13についてのアルキル化/環状化系列の全体の収率は、顕著に改良された(この実験で75% vs. オンブット法を使用して30%)<sup>9</sup>。

#### 【0219】

要約すると、この実施例は、N-アルキル-4-メチル-5-(3-ヒドロキシフェニル)モルファン系のための高度に立体選択的な合成アプローチを提供し、並びに有用な7-オキソ-5-(3-メトキシフェニル)モルファンオピオイド中間生成物への高い収率の経路を提供する。

#### 【0220】

##### 参考文献及び記録

1. Werner, J. A.; Cerbone, L. P.; Frank, S. A.; Ward, J. A.; Labib, P.; Tharp-Taylor, R. W.; Ryan, C. W. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 587-597. 2. Gu, X.-P.; Nishida, N.; Ikeda, I.; Okahara, M. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3192-3196. 3. Bosch, J.; Bonjoch, J. *Heterocycles* 1980, 14, 505. 4. Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 164-165. 5. 3についてのプロトン配列を、COSYとHETCORスペクトルの組み合わせを使用して実施した。<sup>1</sup>H NMR (d4-MeOH) .delta. 0.782 (d, 3H, J=7.5 Hz), 1.65 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.02 (d, 1H, J=15 Hz), 2.08 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.46 (q, 1H, J=7.5 Hz), 2.54 (d, 1H, J=15.0 Hz), 2.92 (s, 3H), 3.26 (d, 1H, J=13.6 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H, J=13.6 Hz, 5.3 Hz), 6.67 (m, 1H), 7.15 (t, 3H, J=7.9 Hz). 6. Bertha, C. M.; Flippen-Anderson, J. L.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Davis, P.; Xu, H.; Becketts, K.; Cha, X.-Y.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1523-1537. 7. Bertha, C. M.; Ellis, M.; Flippen-Anderson, J. L.; Porreca, F.; Rothman, R. B.; Davis, P.; Xu, H.; Becketts, K.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 2081-2086. 8. Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Gracia, J.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5655-5658. 9. アルカリ化/環状化系列のための一般的な方法:(注意:N-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、MPTP及びその誘導体に関する情報として、参考文献4及びここに引用される参考文献を参照)適切なテトラヒドロピリジン誘導体(1当量)を、THF(20mL/g)中に溶解し、-10に冷却した。n-ブチルリチウム(ヘキサン中に1.6M)を、赤色が維持されるまでゆっくりと加え、引き続き1.1当量を加える。この物質を-10で1時間攪拌し、次いで-78でTHF(15mL/g,1.1当量)中のOkahara試薬(高い純度に滅菌)の溶液に迅速に注入し、引き続き2時間攪拌する。温度は、注入の間-30以下に維持すべきである。次いでこの物質を、2NHClに注ぎ、エチルエーテルで2度抽出する。水相を15分間静置させ、引き続きpH14に50%NaOHを加え、エチルエーテル(3X)で抽出する。次いでエーテルを洗浄し(1N NaOH、H<sub>2</sub>O)、溶媒を真空下で除去する。生成物と水の生じた残余物を、MeOH(30mL/g)に溶解し、窒素を5分間該溶液を通して沸騰させる。これに対して濃縮HCl(2mL/g)を加え、反応がTLCによって示されるように完成するまで(7日まで)室温で静置する。TLC条件:SiO<sub>2</sub>;CHCl<sub>3</sub>中で50%(80%CHCl<sub>3</sub>:18%CH<sub>3</sub>OH:2%NH<sub>4</sub>OH)で溶出。検出:エタノール中の5%ホスホモリブデン酸。全ての化合物は、<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMR及びマススペクトルを満足する。

#### 【0221】

この実施例は、Thomas等、*Tetrahedron Letters*, Vol.40, pp.403-406 (1999)に記載され、この文献は参考としてここに取り込まれる。

明らかに、本発明の数多くの修飾及び変形例が、上述の教示に照らして可能である。そ

10

20

30

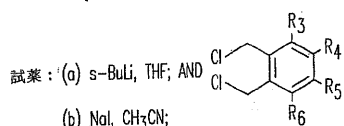
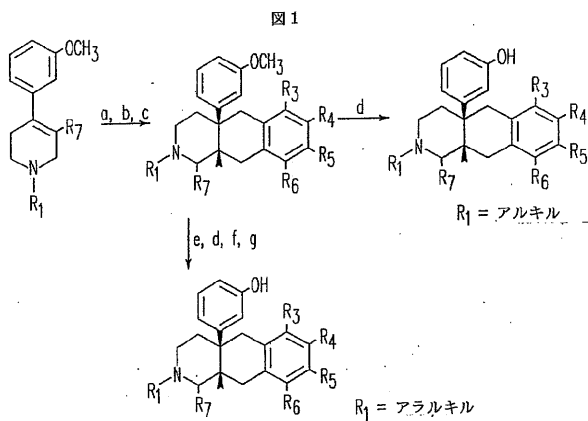
40

50

れ故、本発明は、添付された請求の範囲の範囲内で、特にここに記載されたもの以外で実施可能であることが理解される。

上述の引用された全ての参考文献は、他に断り書きがなければ完全に参考として本出願に取り込まれる。

【 図 1 】



(c)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH;

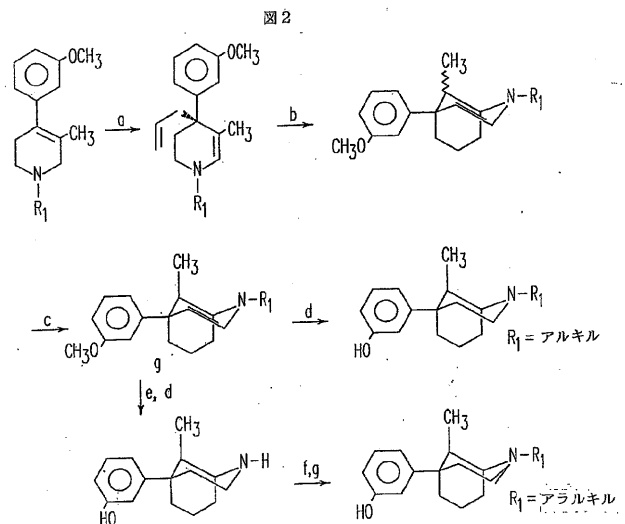
(d)  $\text{HBr}$ , HOAc;

(e)  $\text{PhOCOCl}$ , トルエン;

(f) アリール-アルキル-COOH、BOP、トリエチルアミン、THF、

(g) ボラン/THF

【 図 2 】



試薬: (a)  $s\text{-BuLi}$ , アリル-Br;

(b)  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ;

(c)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ;

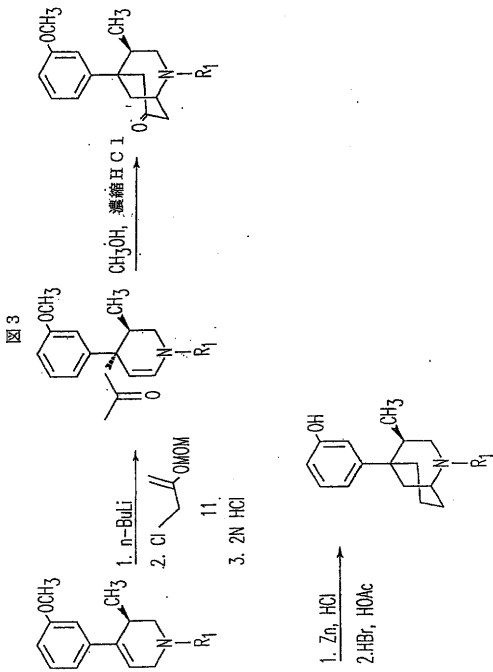
(d) HOAc, HBr;

(e)  $\text{PhOCOCl}$ , 次いで  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ;

(f) BOP, アリール-アルキル-COOH;

(g) ボラン/THF

【 図 3 】



【 図 4 】

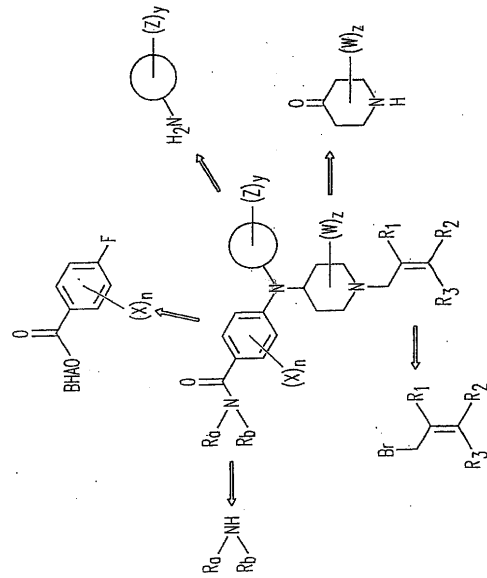
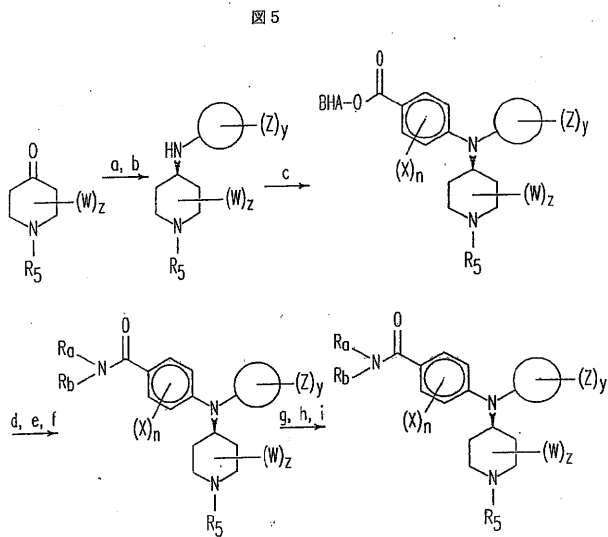


図 4

【 図 5 】



Reagents: (A)  $Ti(O-i-Pr)_4 \cdot NH-(Z)_y$

(b)  $NaBH_4$ , EtOH;

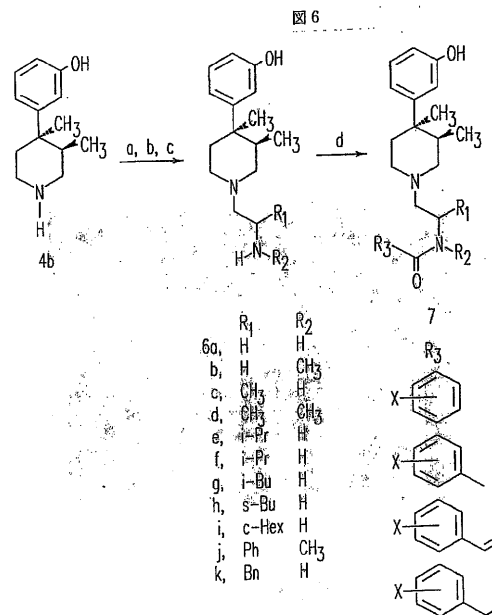
(c)  $n-BuLi$ , THF, HMPAR<sup>1</sup> (2,6-di-tert-butyl-4-methoxy-4-fluorobenzene)

(d) N-methylpiperidine,  $NaOCH_3$ , トルエン; (e) EtOH,  $H_2O$ ;

(f)  $R_0R_bNH$ , BOP,  $Et_3N$ ; (g)  $PhCOCl$ ;

(h)  $KOH$ ,  $i-PrOH$ ,  $H_2O$ ; (i)  $R_5-Br$ , EtOH,  $K_2CO_3$

【 図 6 】

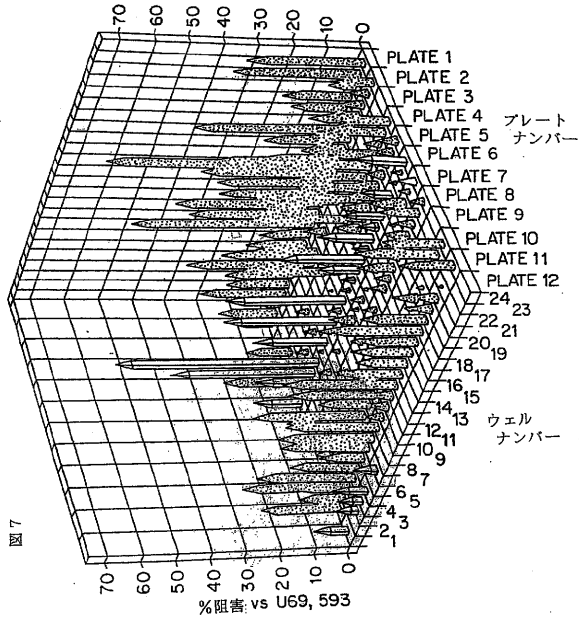


$R_1$	$R_2$	$R_3$
6a, H	H	H
b, H	$CH_3$	$CH_3$
c, $CH_3$	$CH_3$	$CH_3$
d, $i-Pr$	H	H
e, $i-Pr$	H	H
f, $i-Pr$	H	H
g, $i-Bu$	H	H
h, $s-Bu$	H	H
i, $c-Hex$	H	H
j, Ph	H	$CH_3$
k, Bn	H	H

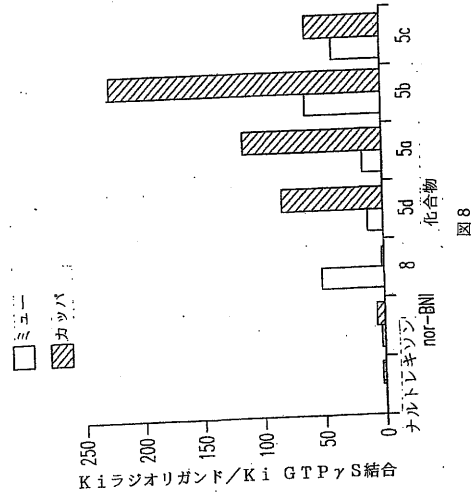
X=OH, OMe, OEt, OBn, OnBu, OPh, Me, iPr, Bu, Ph, NMe<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, F, Cl, Br.

- 1 試薬: (a) Boc-アミノ酸, BOP, TEA, THF;
- (b) TFA,  $CH_2Cl_2$ ;
- (c) ボラン/硫化メチル
- (d)  $R_3CO_2H$ , BOP, TEA, THF.

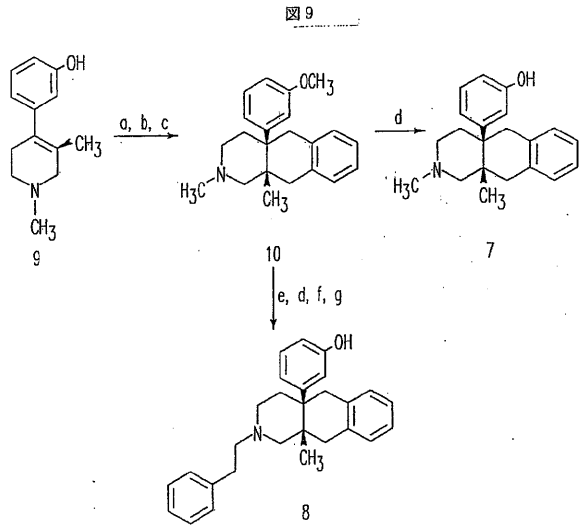
【 図 7 】



【 図 8 】

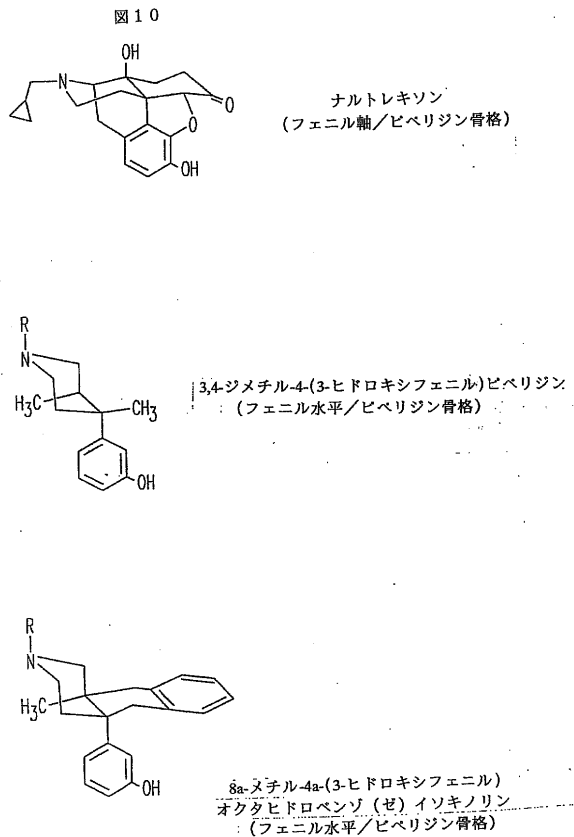


【 図 9 】



- (a)  $s\text{-BuLi}$ , THF;  $\alpha,\alpha'$ -ジクロロキシレン ;(e)  $\text{PhOCOCl}$ , トルエン ;
- (b)  $\text{NaI}$ ;  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (f) フェニル酢酸、 BOP, TEA, THF;
- (c)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH; (g) ボラン / THF
- (d)  $\text{HBr}$ ,  $\text{HOAc}$ ;

【 図 10 】



【 図 1 1 】

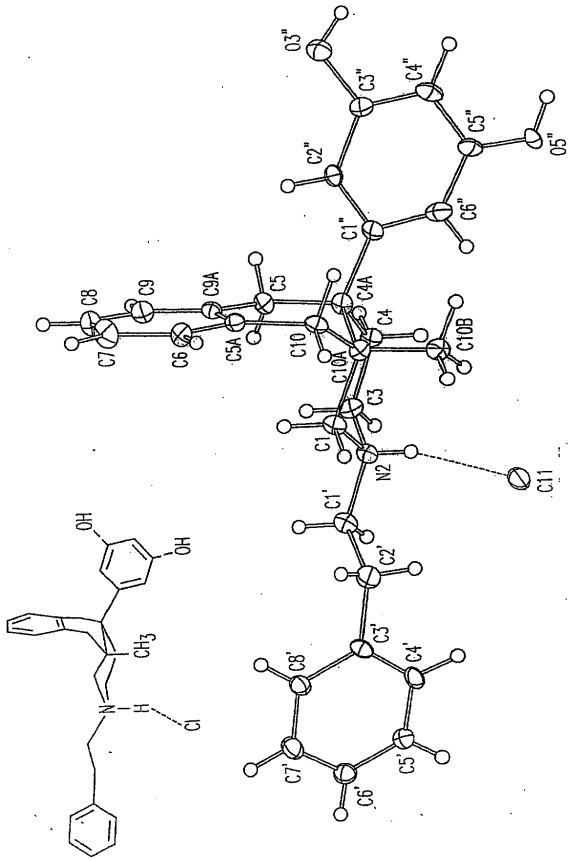
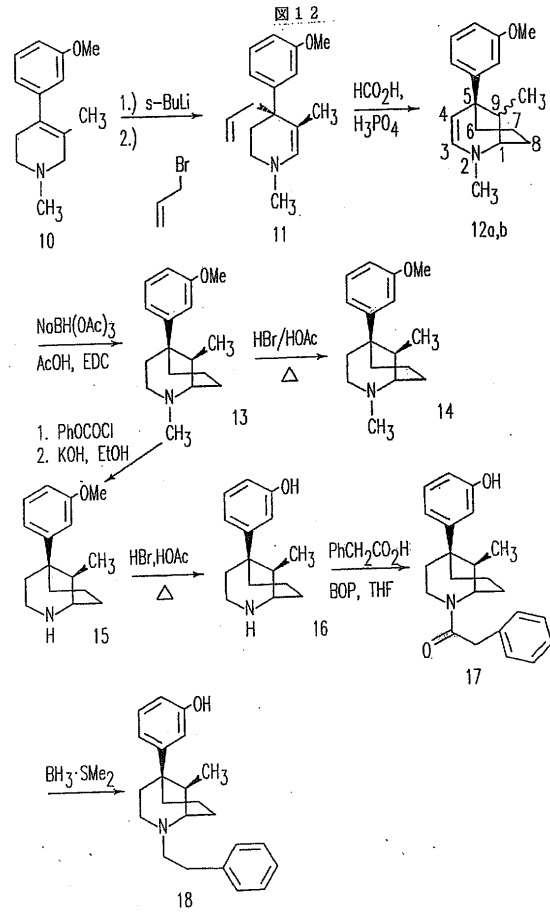


図 1 1

【 図 1 2 】



【 図 1 3 】

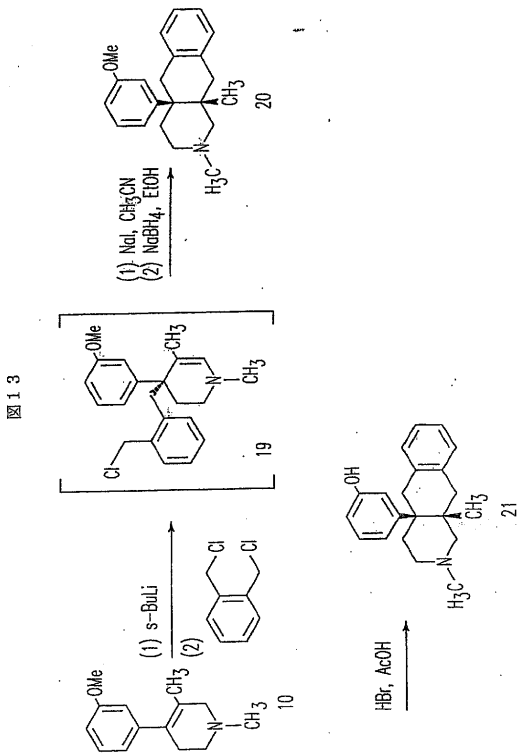
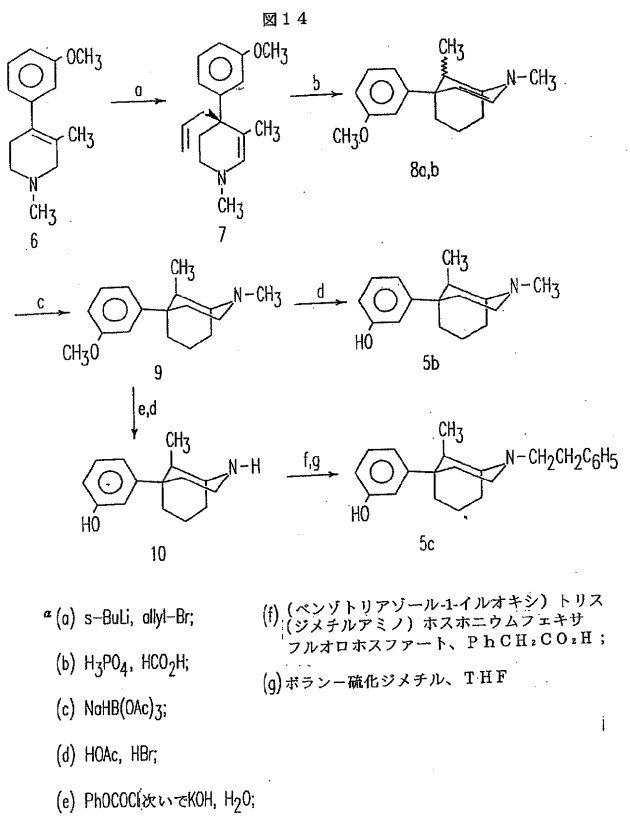
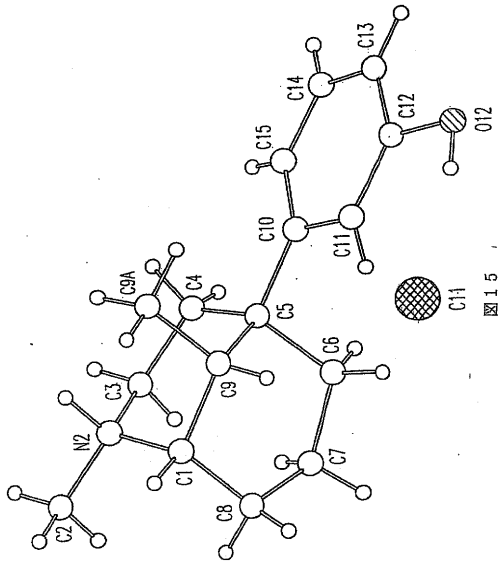


図 1 3

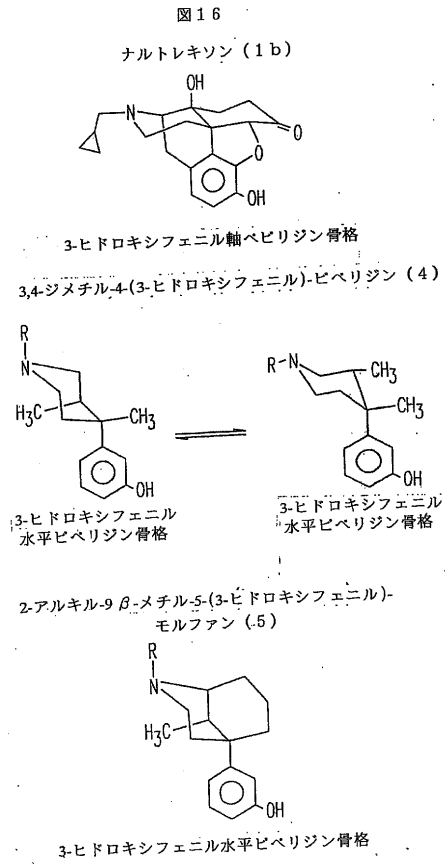
【 図 1 4 】



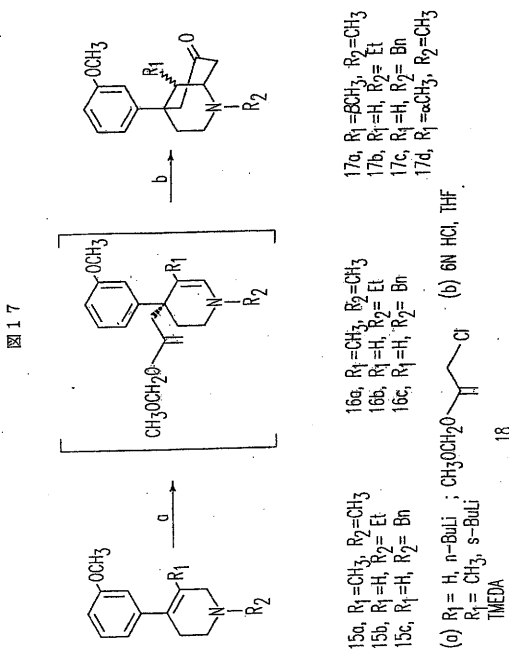
【 図 1 5 】



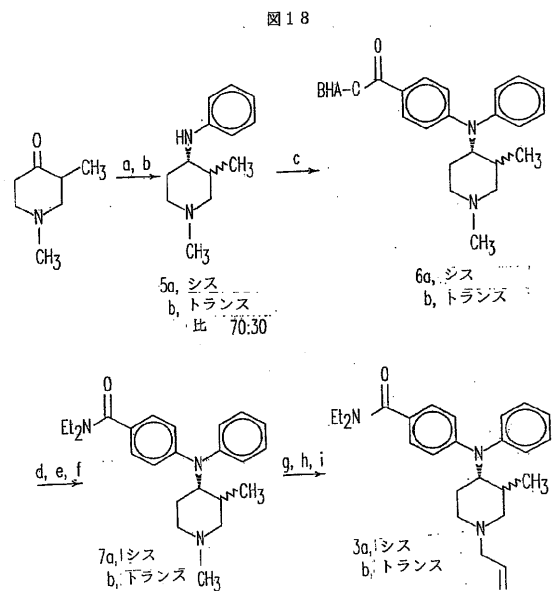
【 図 1 6 】



【 図 1 7 】

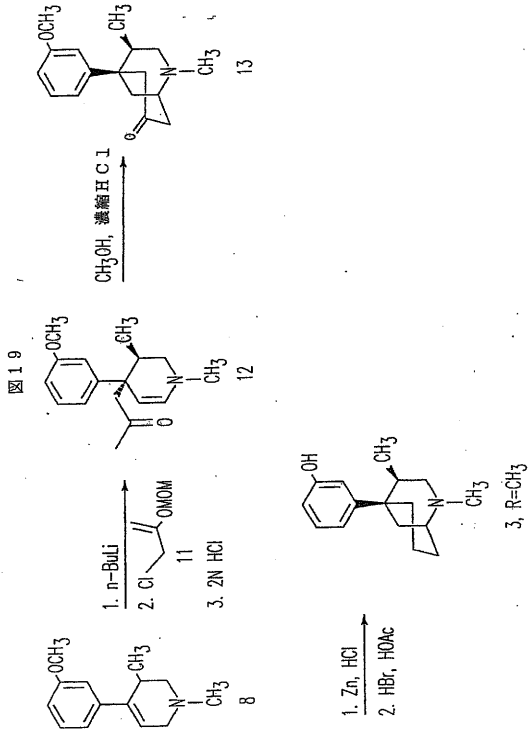


【 図 1 8 】



試薬 : (a) Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub> アニリン ; (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH; (c) n-BuLi, THF, HMPA 改いで 1-(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メトキシ)-4-フルオロベンゾアールド; (d) N-メチルピロリジノン NaOCH<sub>3</sub> トルエン ; (e) EtOH, H<sub>2</sub>O; (f) Et<sub>2</sub>NH, BOP, Et<sub>3</sub>N; (g) PhOCOCI; (h) KOH, i-PrOH, H<sub>2</sub>O; (i) allyl-Br, EtOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

【 図 19 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	13/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	13/04
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	11/14
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/02
		A 6 1 P	3/04

(72)発明者 フランク・アイヴィ・キャロル  
 アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・27712・ダーハム・ノース・ウィローハイヴン・ドライヴ・5124

(72)発明者 ジェイムズ・ビー・トーマス  
 アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・27516・チャペル・ヒル・フォード・ロード・1501-33

(72)発明者 エス・ウェイン・マスカレラ  
 アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・27709-2194・リサーチ・トライアングル・パーク・コーンウォーリス・ロード・3040・リサーチ・トライアングル・インスティテュート

Fターム(参考) 4C034 CL05

4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA12  
 ZA43 ZA59 ZA62 ZA70 ZA73 ZA81 ZA96 ZB07 ZB08 ZB13  
 ZB21 ZB33 ZC39 ZC41 ZC42

【要約の続き】

【選択図】なし