

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4754068号
(P4754068)

(45) 発行日 平成23年8月24日(2011.8.24)

(24) 登録日 平成23年6月3日(2011.6.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 211/58	(2006.01)	C07D 211/58
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06
C07D 405/06	(2006.01)	C07D 405/06
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12
C07D 409/06	(2006.01)	C07D 409/06

請求項の数 14 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-526490 (P2000-526490)
(86) (22) 出願日	平成10年12月23日(1998.12.23)
(65) 公表番号	特表2001-527068 (P2001-527068A)
(43) 公表日	平成13年12月25日(2001.12.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US1998/027350
(87) 國際公開番号	W01999/033806
(87) 國際公開日	平成11年7月8日(1999.7.8)
審査請求日	平成17年11月8日(2005.11.8)
(31) 優先権主張番号	60/068,794
(32) 優先日	平成9年12月24日(1997.12.24)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	598093026 オーソーマクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニュージャージイ州08869-0602ラリタン・ユースルートナンバー202
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	カーソン, ジヨン・アール アメリカ合衆国ペンシルベニア州19403ノリストウン・リツテンハウスブルバード551

最終頁に続く

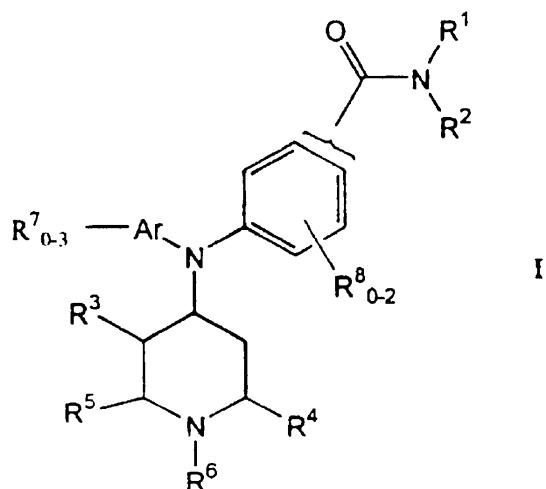
(54) 【発明の名称】 δ -オピオイドレセプターに結合する4-[アリール(ピペリジン-4-イル)]アミノベンズアミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式:

【化1】



上式中

Arは、それぞれ1ないし3個のR⁷で置換されていてもよいフェニル、1-ナフチルも

20

しくは 2 - ナフチルであり；

R^1 および R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル；ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシもしくはトリフルオロメチルでー、ニもしくは三置換されていてもよいフェニル；またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシもしくはトリフルオロメチルでー、ニもしくは三置換されていてもよいベンジルより成る群から独立に選択されるか、あるいは代わりに、

R^1 および R^2 はそれらの結合する N と一緒にになって、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびヘキサメチレンイミニルより成る群から選択される環を形成し、各前記環は 1 ないし 4 個のメチル基で場合によっては置換されていてもよく；

R^3 は水素および C_{1-4} アルキルから独立に選択され；

R^4 および R^5 は水素であり；

10

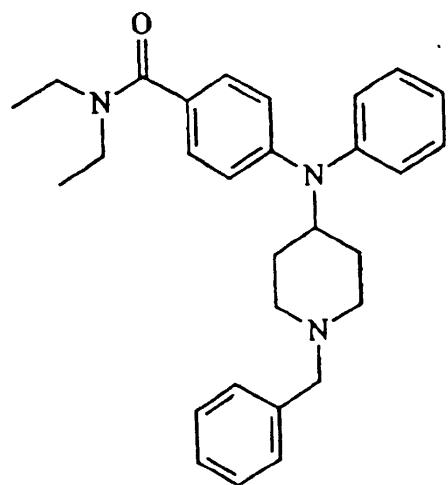
R^6 は、水素； C_{1-8} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} アルケニル； C_{1-6} アルコキシ C_{1-3} アルキルおよびフェニル C_{1-4} アルキル（ここで、フェニルは R^7 でー、ニもしくは三置換されていてもよい）より成る群から選択され；

R^7 は、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アシルオキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-3} アルキル）アミノ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシより成る群から独立に選択され、また、2 個の R^7 は、Ar の隣接する炭素原子に結合された - $(CH_2)_{3-5}$ - および - O $(CH_2)_{1-3}O$ - より成る群から選択される単一の部分を一緒に形成することができ；そして

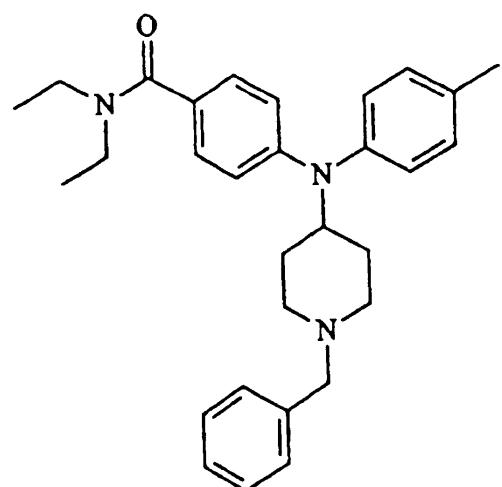
R^8 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびトリフルオロメチルより成る群から独立に選択されるが、下記式の化合物

20

【化 2】



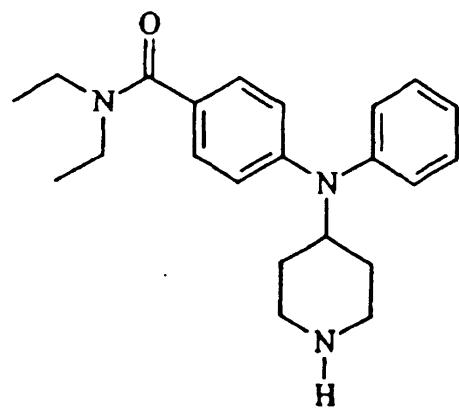
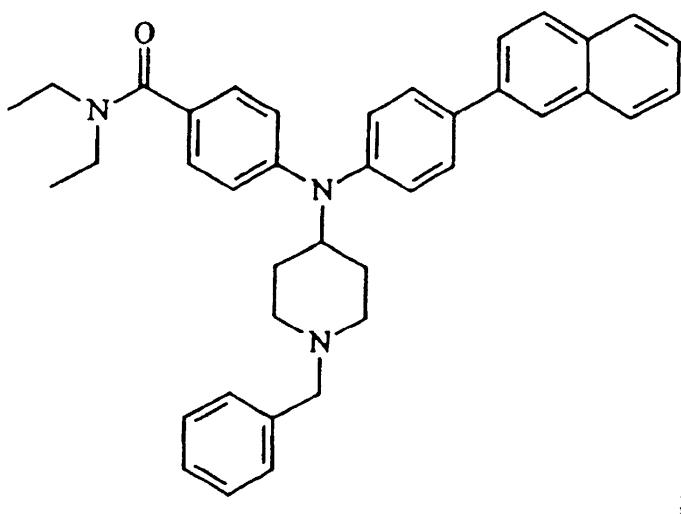
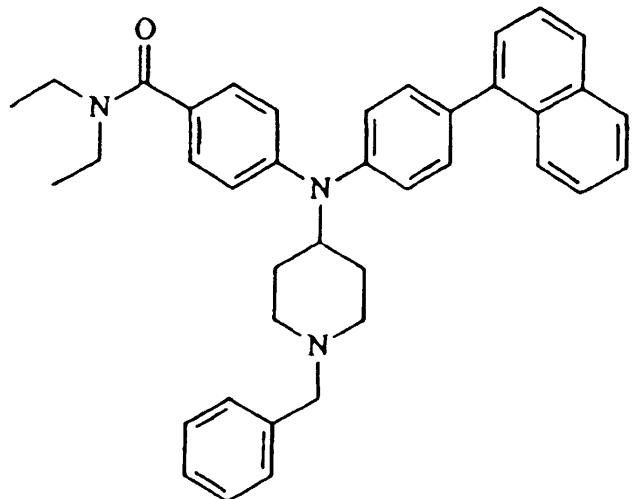
10



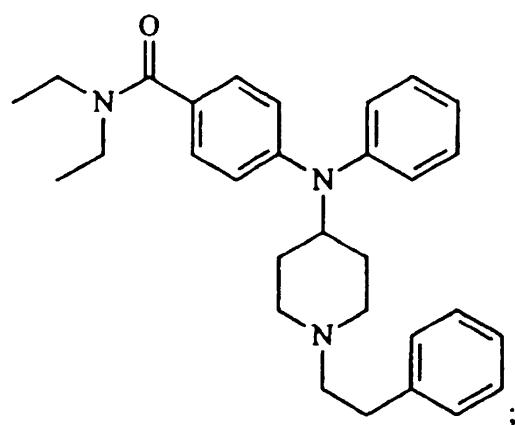
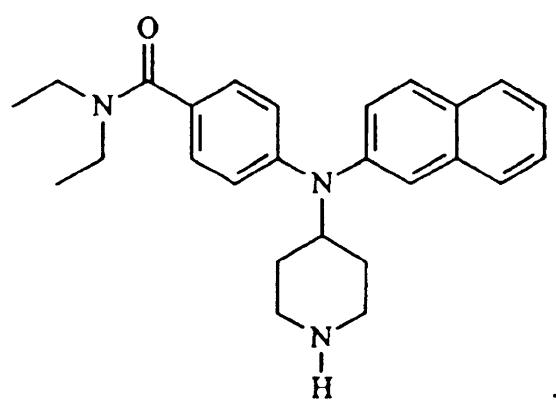
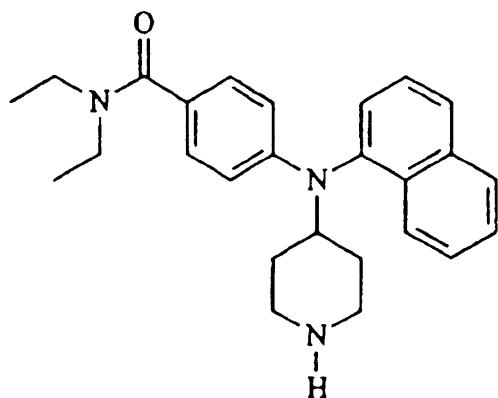
20

30

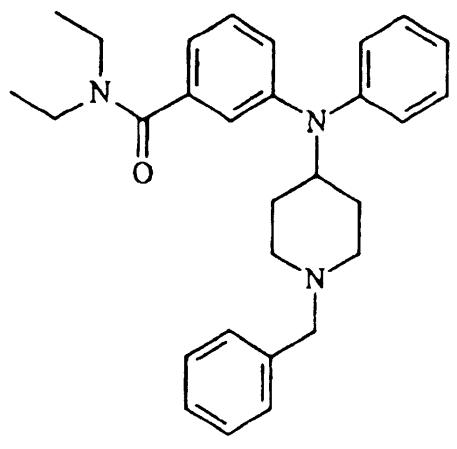
【化 3】



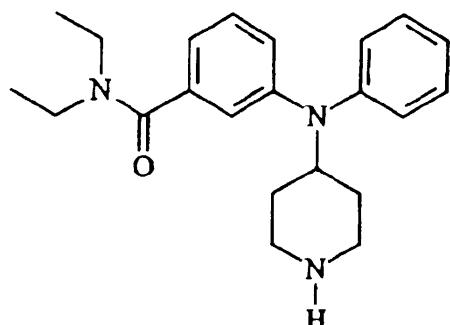
【化 4】



【化5】



および



が除外される、

で表される - オピオイドレセプターに結合する化合物。

【請求項2】

Arがフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹およびR²が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、i-ブチル、フェニル、p-クロロフェニル、p-フルオロフェニル、p-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、ベンジル、p-クロロベンジル、p-フルオロベンジル、p-メチルベンジルおよびp-トリフルオロメチルベンジルより成る群から独立に選択されるか、または代わりに、

R¹およびR²が、それらの結合するNと一緒にになってピロリジニルおよびピペリジニルより成る群から選択される環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R³が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルおよびt-ブチルから独立に選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R⁶が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、シクロプロピルメチル、エテニル、アリル、メトキシメチル、ベンジル、p-クロロベンジル、p-フルオロベンジル、p-メチルベンジル、p-トリフルオロメチルベンジル、p-アミノベンジルおよびフェニルCH₂CH₂-より成る群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R⁷が、ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、n-プロピル、i-

10

20

40

40

50

-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、ホルミル、アシル、アセトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミド、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルより成る群から選択される、請求項1記載の化合物。

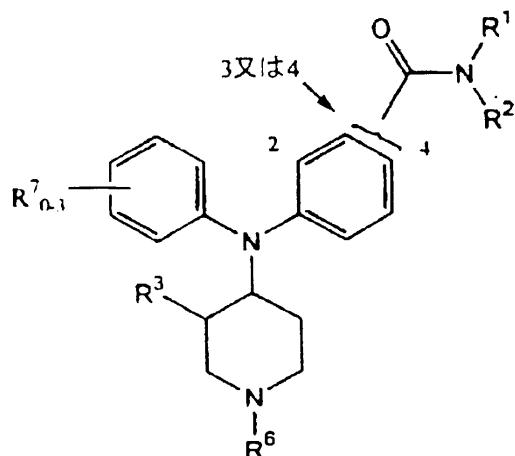
【請求項7】

R⁸が、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルより成る群から独立に選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

一般構造式：

【化6】



10

20

上式中、R¹、R²、R³、R⁶およびR⁷が：

【表1】

化合物番号	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	アミド置換	R ³
-------	----------------	----------------	----------------	----------------	-------	----------------

30

P1	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P2	なし	-CH ₂ —	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P3	3-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P4	3-OH	-CH ₂ —	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H

【表2】

P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P7	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P10	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	10
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P13	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P14	なし	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P15	なし	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P16	なし	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P17	3-F	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P18	3-F	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P19	3-F	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	20
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P22	3-OCH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P23	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P24	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P25	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P26	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P27	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	30
P28	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P29	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P30	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P31	4-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P32	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P33	4-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P34	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P35	2-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P36	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	40

【表3】

P37	2-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P38	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P39	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P40	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P41	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P42	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P43	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	10
P44	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P45	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P46	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P47	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P48	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P49	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P50	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P51	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	20
P52	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P53	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P54	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P55	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P56	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P57	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P58	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P59	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P60	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	30
P61	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P62	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P63	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P64	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P65	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P66	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P67	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P68	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	40

【表4】

P69	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P70	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P71	なし	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P72	なし	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P73	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P74	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	10
P75	3-OCH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P76	3-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P77	3-OCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P79	なし	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P80	なし	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P81	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P82	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	20
P83	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P84	なし	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H	
P85	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	3	H	
P86	なし	-nC ₃ H ₇		-(CH ₂) ₅ -	3	H	
P87	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	H	
	CH=CHCH=CH-						
P88	* 2,3-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
	CH=CHCH=CH-						30
P89	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P90	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P91	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P92	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P93	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P94	m-F		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	40

【表 5】

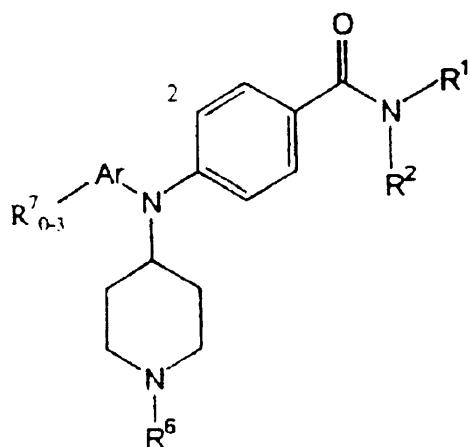
P95	m-sCH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P96	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P97	m-oCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P98	m-OH		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P102	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P103	p-OH		-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H
P104	p-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	tr-Me
P108	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P109	m-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P110	2, 3-oCH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H

より成る群から他に従属的に選択される、
を有する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

一般構造式：

【化 7】



上式中、R¹、R²、R⁶およびR⁷ - Ar が：

【表6】

化合物番号	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ¹	R ²	
C1	3-CH ₃ O-Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	
C2	3-HO-Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	
C3	Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	
C4	Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	メチル	Ph	
C5	3-Cl-Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	10
C6	3-Cl-Ph	1-フ [°] ヒ ^ル		-(CH ₂) ₄ -	
C7	2-CH ₃ O-Ph	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	
C8	1-ナフチル	1-フ [°] ヒ ^ル	エチル	エチル	
C9	1-ナフチル	1-フ [°] ヒ ^ル		-(CH ₂) ₄ -	
C10	Ph	メチル	エチル	エチル	
C11	Ph	メチル	1-フ [°] ヒ ^ル	1-フ [°] ヒ ^ル	
C12	Ph	メチル	メチル	エチル	
C13	Ph	メチル	2-フ [°] ヒ ^ル	2-フ [°] ヒ ^ル	20
C14	Ph	メチル		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	
C15	Ph	メチル		-(CH ₂) ₅ -	
C16	Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	

【表7】

C17	3-CH ₃ O-Ph	メチル	エチル	エチル	
C18	3-CH ₃ O-Ph	メチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	
C19	3-CH ₃ O-Ph	メチル	メチル	エチル	
C20	3-CH ₃ O-Ph	メチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	
C21	3-CH ₃ O-Ph	メチル	-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -		
C22	3-CH ₃ O-Ph	メチル		-(CH ₂) ₅ -	10
C23	3-CH ₃ O-Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	
C24	3-F-Ph	メチル	エチル	エチル	
C25	3-F-Ph	メチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	
C26	3-F-Ph	メチル	メチル	エチル	
C27	3-F-Ph	メチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	
C28	3-F-Ph	メチル	-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -		
C29	3-F-Ph	メチル		-(CH ₂) ₅ -	
C30	3-F-Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	
C31	Ph	エチル	エチル	エチル	20
C32	Ph	エチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	
C33	Ph	エチル	メチル	エチル	
C34	Ph	エチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	
C35	Ph	エチル	-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -		
C36	Ph	エチル		-(CH ₂) ₅ -	
C37	Ph	エチル		-(CH ₂) ₄ -	
C38	3-F-Ph	エチル	エチル	エチル	
C39	3-F-Ph	エチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	30
C40	3-F-Ph	エチル	メチル	エチル	
C41	3-F-Ph	エチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	
C42	3-F-Ph	エチル	-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ -		
C43	3-F-Ph	エチル		-(CH ₂) ₅ -	
C44	3-F-Ph	エチル		-(CH ₂) ₄ -	

より成る群から他に従属的に選択される、
を有する請求項1の化合物。

【請求項10】

有効な鎮痛薬である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

有効な免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療のための作用物質、薬物およびアルコール濫用のための医薬、胃炎および下痢を治療するための作用物質、心血管系作用物質、ならびに呼吸器疾患の治療のための作用物質である、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

哺乳動物における痛みの治療用医薬の製造のための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項13】

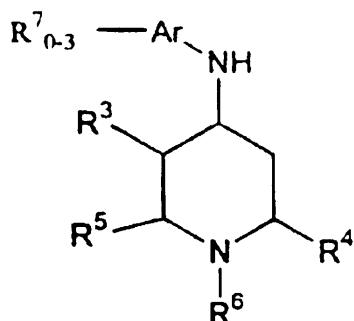
請求項1記載の化合物有効成分とする免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療剤、薬物およびアルコールの濫用を防止するための医薬、胃炎および下痢の治療剤、心血管系作用剤

、もしくは呼吸器疾患の治療剤。

【請求項 14】

式：

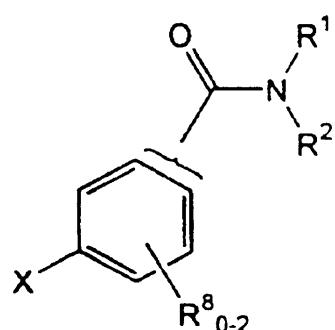
【化 8】



10

の化合物を、パラジウム触媒、ホスフィン配位子および塩基の存在下で、式：

【化 9】



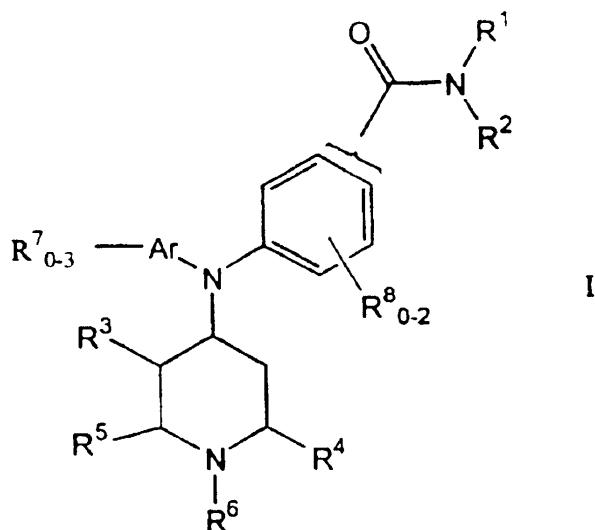
20

上式中、

Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、それぞれ請求項 1において定義したのと同義である、

の化合物を用いてアリール化する段階を含んで成る、式：

【化 10】



30

40

の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は - オピオイドレセプターagonist / antagonistに関する。より具体的には、本発明は、鎮痛薬として有用な - オピオイドレセプターagonistである 4 - [ア

50

リール(ピペリジン-4-イル)】アミノベンズアミドに関する。

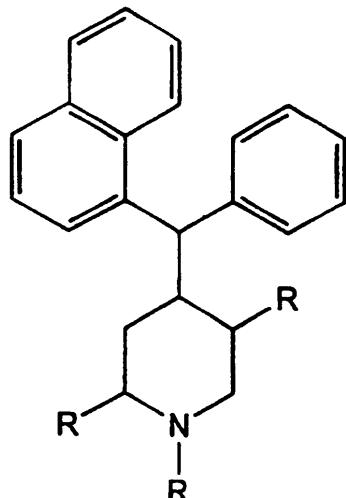
【0002】

(発明の背景)

プロベック(Plöbeck N.)らへのWO9723466は、 μ -オピオイドアンタゴニストである、式：

【0003】

【化7】



【0004】

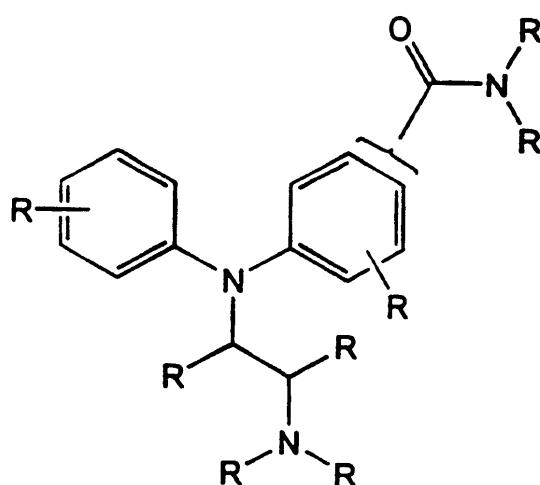
の化合物(近似するものとして)を開示する。

【0005】

ドンディオ(Dondio G.)へのWO9636620は、 δ -オピオイドアゴニスト/アンタゴニストである、式：

【0006】

【化8】



【0007】

の化合物(最も適切なものとして)を開示する。

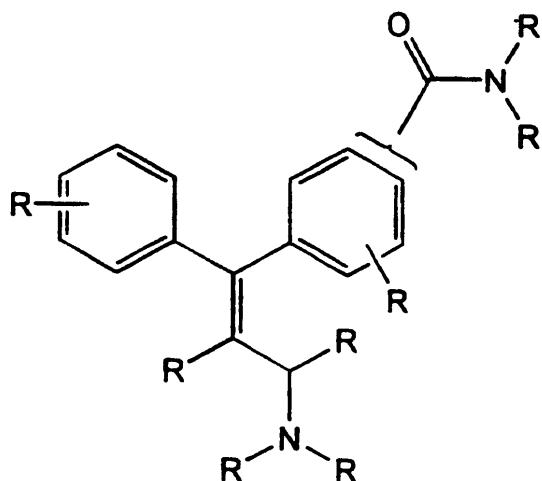
【0008】

ドンディオ(Dondio G.)らへのWO9710230は、 δ -オピオイド、 μ -オピオイドおよび μ -オピオイドレセプターアゴニスト/アンタゴニストである、式：

【0009】

50

【化9】



10

【0010】

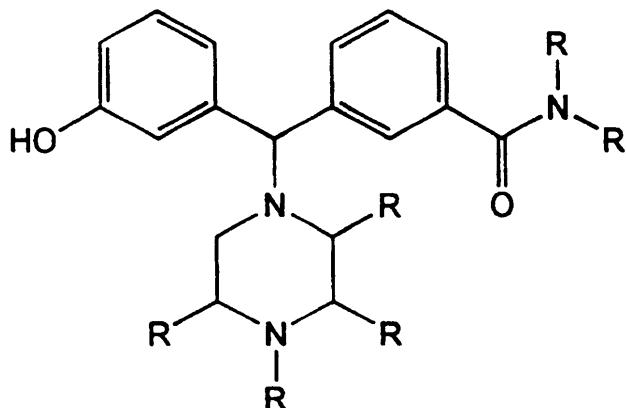
の化合物（最も適切なものとして）を開示する。

【0011】

チャング（Chang K.）らへのWO9315062は、-オピオイドおよびμ-オピオイドレセプターagonistである、式：

【0012】

【化10】



30

【0013】

の化合物（近似するものとして）を開示する。

【0014】

鎮痛薬として -オピオイドレセプターagonistを提供することが、本発明の一目的である。

40

【0015】

低下された副作用を有する鎮痛薬として -オピオイドレセプターの選択的アゴニストを提供することが、本発明の別の目的である。

【0016】

免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療のための作用物質、薬物およびアルコール濫用のための医薬、胃炎および下痢を治療するための作用物質、心血管系作用物質、ならびに呼吸器疾患の治療のための作用物質として -オピオイドレセプターagonist / antagonistを提供することが、本発明の別の目的である。

【0017】

低下された副作用を有する、免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療のための作用物質、薬

50

物およびアルコール濫用のための医薬、胃炎および下痢を治療するための作用物質、心血管系作用物質、ならびに呼吸器疾患の治療のための作用物質として、-オピオイドセプターの選択的アゴニスト／アンタゴニストを提供することが、本発明の別の目的である。

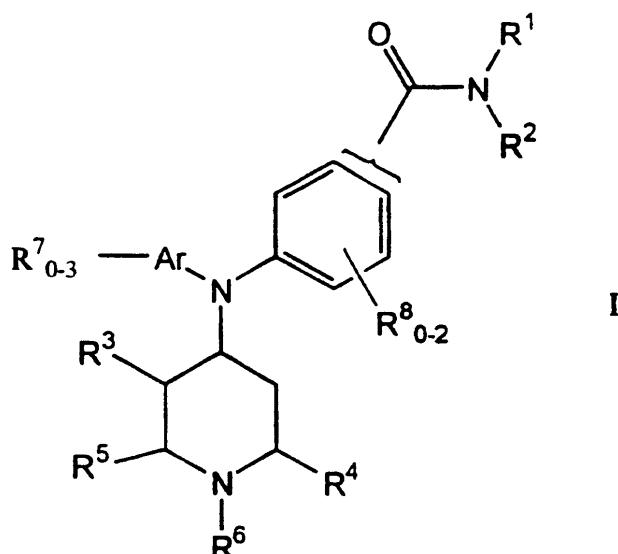
【0018】

(発明の要約)

本発明によれば、一般式：

【0019】

【化11】



10

20

【0020】

上式中

A _r は、それぞれ 1 ないし 3 個の R ⁷ で場合によっては置換されるフェニル、1-ナフチルもしくは 2-ナフチルであり；

R ¹ および R ² は、水素、C ₁₋₈ アルキル；ハロ、C ₁₋₆ アルキル、C ₁₋₆ アルコキシもしくはトリフルオロメチルで場合によっては一、二もしくは三置換されるフェニル；またはハロ、C ₁₋₆ アルキル、C ₁₋₆ アルコキシもしくはトリフルオロメチルで場合によっては一、二もしくは三置換されるベンジルより成る群から独立に選択されるか、あるいは代わりに、R ¹ および R ² はそれらの結合する N と一緒にになって、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびヘキサメチレンイミニルより成る群から選択される環を形成し、各前記環は 1 ないし 4 個のメチル基で場合によっては置換されていてもよく；

R ³、R ⁴ および R ⁵ は水素および C ₁₋₄ アルキルから独立に選択され；

R ⁶ は、水素；C ₁₋₈ アルキル；C ₃₋₆ シクロアルキル C ₁₋₃ アルキル、C ₃₋₆ アルケニル；C ₁₋₆ アルコキシ C ₁₋₃ アルキル；4-C ₁₋₄ アルキル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-トレトラゾル-1-イル C ₁₋₄ アルキル；チエン-2-イル C ₁₋₄ アルキル；チエン-3-イル C ₁₋₄ アルキル；フラン-2-イル C ₁₋₄ アルキル；フラン-3-イル C ₁₋₄ アルキル；ピロル-2-イル C ₁₋₄ アルキル；ピロル-3-イル C ₁₋₄ アルキル；ピリジン-2-イル C ₁₋₄ アルキル；ピリジン-3-イル C ₁₋₄ アルキル；ピリジン-4-イル C ₁₋₄ アルキル；ピラジニル C ₁₋₄ アルキル；ピリミジン-2-イル C ₁₋₄ アルキル；ピリミジン-4-イル C ₁₋₄ アルキル；ピリミジン-5-イル C ₁₋₄ アルキル；チアゾル-2-イル C ₁₋₄ アルキル；チアゾル-4-イル C ₁₋₄ アルキル；チアゾル-5-イル C ₁₋₄ アルキル；オキサゾル-2-イル C ₁₋₄ アルキル；オキサゾル-4-イル C ₁₋₄ アルキル；オキサゾル-5-イル C ₁₋₄ アルキルおよびフェニル C ₁₋₄ アルキルより成る群から選択され、ここで前述のチエニル、フラニル、ピロリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは非縮合の R ⁷ で場合によっては一、二もしくは三置換され、また、前述のピリジニル、ピラジニル、ピリ

30

40

50

ミジニルおよびフェニルは R⁷ で場合によっては一、二もしくは三置換され； R⁷ は、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アシル、C₁₋₃アシルオキシ、シアノ、アミノ、C₁₋₃アシルアミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₃アルキルスルホニル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシより成る群から独立に選択され、また、2 個の R⁷ は、Ar の隣接する炭素原子に結合された - (CH₂)₃₋₅ - および - O (CH₂)₁₋₃ O - より成る群から選択される单一の縮合された部分を一緒に形成することができ；そして

R⁸ は、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびトリフルオロメチルより成る群から独立に選択される、

の - オピオイドレセプターのアゴニスト / アンタゴニストが提供される。 10

【0021】

- オピオイドレセプターアゴニストとして、こうした化合物は鎮痛薬として有用である。それらのアゴニスト / アンタゴニスト効果に依存して、こうした化合物はまた有用な免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療のための作用物質、薬物およびアルコール濫用のための医薬、胃炎および下痢を治療するための作用物質、心血管系作用物質ならびに呼吸器疾患の治療のための作用物質でもありうる。

【0022】

(発明の詳細な記述)

本発明の化合物の中心(core)構造は 2 段階の方法で製造され得る。本方法は、多様な置換基を得るのに使用される戦略により必要とされるように修飾されなければならない。第一の戦略においては、出発原料は、最終置換基で所望のように置換され、また、置換基もしくはそれらの保護された形態が反応条件に対し安定である場合には、中心構造はその後 2 段階の方法により製造されうる。第二の戦略において最終的な中心構造が得られ、そして、中心構造が改変する反応条件に対し安定である場合は、置換基が所望のように改変される。変形は、中間体上の置換基を改変すること、もしくは完成された中心構造上の前駆体置換基を置き換えることを包含しうる。 20

【0023】

スキーム A は全般として本発明の化合物の製造法を記述する。スキーム A の第一段階は、N - アリールピペリジンアミン A 3 を製造するためのピペリドン A 1 およびアミン A 2 の還元的アルキル化である。還元的アルキル化は、必要とされるように冷却もしくは加熱される反応混合物を形成するようなケトン A 1 、アミン A 2 、および適切な溶媒 / 還元剤の組み合わせを組み合わせることにより実施される。適する溶媒 / 還元剤の組み合わせは、1, 2 - ジクロロエタンもしくはアセトニトリル / NaBH(OAc)₃ + 酸触媒；メタノール / NaBH₃CN + 酸触媒；メタノールもしくはエタノールもしくはイソプロパノール / NaBH₄；またはアルコール性溶媒 / H₂ + 貴金属触媒を包含する。1, 2 - ジクロロエタンもしくはアセトニトリル / NaBH(OAc)₃ + 酸触媒の組み合わせの使用が、アブデル・マジッド (Abdel-Magid, A. F.) ら、J. Org. Chem. 、Vol. 61、pp 3849 - 3862 (1996) によりさらに記述される。スキーム A の第二の段階においては、N - アリールピペリジンアミン A 3 が、パラジウム触媒、ホスフィン配位子および塩基の存在下にプロモ、ヨードもしくはトリフルオロメタンスルホニルオキシで置換されたベンズアミド A 4 と反応されて (N - アリール、N - ピペリジン - 4 - イル) アミノベンズアミドを与える。好ましいパラジウム触媒は、PdC₁ + ホスフィン配位子、Pd₂(dba)₃ + ホスフィン配位子であるトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) 、Pd(OAc)₂ + ホスフィン配位子および Pd (Ph₃P)₄ (0) を包含する。適するホスフィン配位子は BINAP およびトリ(ο - ト��イルホスフィン)を包含する。適する塩基は NaOtBu および Cs₂CO₃ を包含する。第二段階の反応はブッファルト (Buchwald, S. L.) 、J. Org. Chem. 、Vol. 61、p 1133 (1996) によりさらに記述されるアリール化である。スキーム A についての多様な出発原料の製造は当業者の熟練内に十分にある。 40

【0024】

10

20

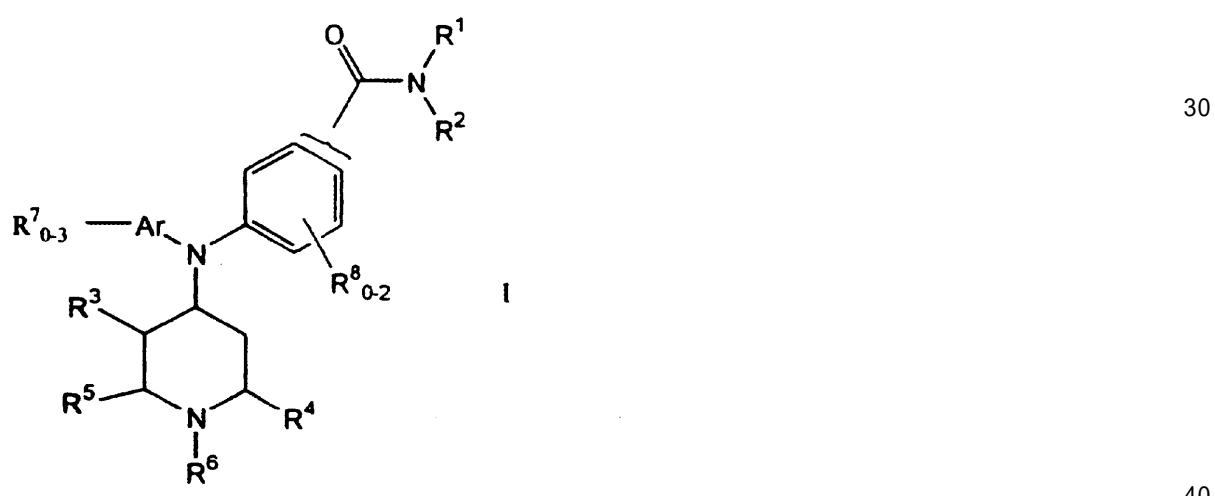
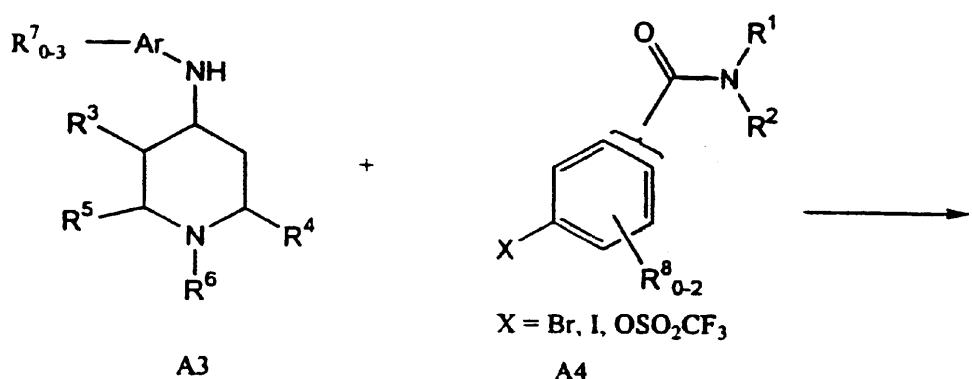
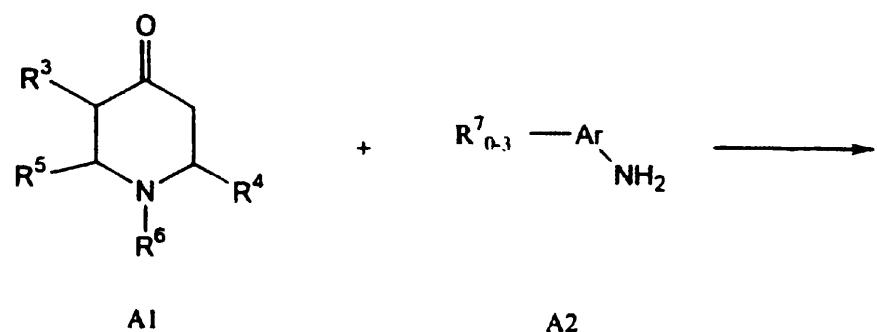
30

40

50

【化12】

Δ≠ΔA



【0025】

好みしいArはフェニルである。

【0026】

好みしいR¹およびR²は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、i-ブチル、フェニル、p-クロロフェニル、p-フルオロフェニル、p-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、ベンジル、p-クロロベンジル、p-フルオロベンジル、p-メチルベンジルおよびp-トリフルオロメチルベンジルより成る群から独立に選択されるか、または、あるいは、好みしいR¹およびR²は、それらの結合するNと一緒にピロリジニルおよびピペリジニルより成る群から選択される環を形成する。

【0027】

好ましい R^3 、 R^4 および R^5 は、水素、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピルおよび t - プチルから独立に選択される。

【0028】

好ましい R^6 は、水素、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピル、 n - プチル、 i - プチル、 t - プチル、シクロプロピルメチル、エテニル、アリル、メトキシメチル、ベンジル、 p - クロロベンジル、 p - フルオロベンジル、 p - メチルベンジル、 p - トリフルオロメチルベンジル、 p - アミノベンジル、チエン - 2 - イル CH_2CH_2 - 、チエン - 3 - イル CH_2CH_2 - 、ピリジン - 3 - イル CH_2CH_2 - 、ピリジン - 4 - イル CH_2CH_2 - 、チアゾル - 2 - イル CH_2CH_2 - およびフェニル CH_2CH_2 - より成る群から選択され、そのいずれかが上に教示されるとおり R^7 置換されうる。それがフェニルもしくはヘテロ芳香族基を含有する場合にそのフェニルもしくはヘテロ芳香族基をピペリジニル部分に連結する部分が最低 2 個の炭素原子長さであることが R^6 の好ましい一態様である。従って、この連結部分は、フェニルもしくはヘテロ芳香族基で置換されるエチルもしくはプロピル、または置換されるプロピルでありうる。10

【0029】

好ましい R^7 は、ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピル、 n - プチル、 i - プチル、 t - プチル、メトキシ、エトキシ、ホルミル、アシル、アセトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミド、メチルアミノ、 N , N - メチルアミノ、メチルチオ、メチルスルホニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチル、ならびに、2 個の R^7 が一緒にプロピレン、ブチレンおよび $-OCH_2O-$ より成る群から選択される単一の部分を形成する好ましい部分より成る群から独立に選択される。20

【0030】

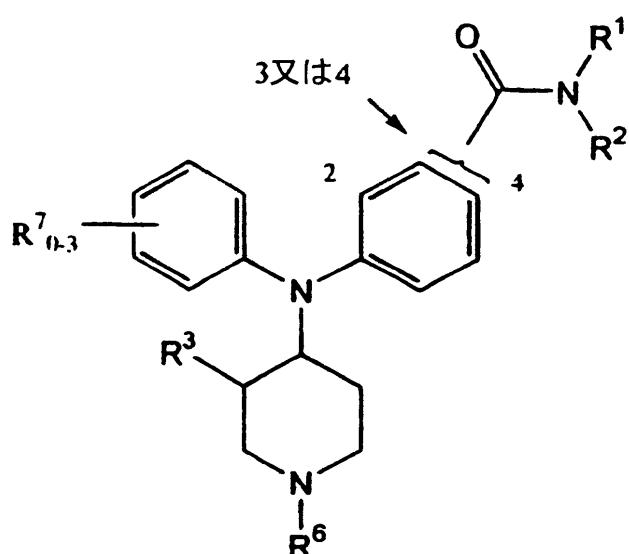
好ましい R^8 は、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピル、 t - プチル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルより成る群から独立に選択される。

【0031】

本発明の好ましい化合物は、一般構造：

【0032】

【化13】



【0033】

上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 が：

【0034】

30

40

50

【表8】

化合物番号	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	アミド置換	R ³
P1	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P2	なし	-CH ₂ — 	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P3	3-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P4	3-OH	-CH ₂ — 	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P7	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P10	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P13	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P14	なし	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P15	なし	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P16	なし	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P17	3-F	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P18	3-F	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P19	3-F	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P22	3-OCH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P23	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P24	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P25	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P26	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P27	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P28	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H

【0035】

【表9】

P29	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P30	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P31	4-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P32	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P33	4-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P34	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P35	2-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	10
P36	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P37	2-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P38	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P39	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P40	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P41	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P42	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P43	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	20
P44	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P45	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P46	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P47	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P48	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P49	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P50	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P51	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	30
P52	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P53	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P54	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P55	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P56	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P57	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P58	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P59	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	40
P60	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	

【 0 0 3 6 】

【表 10】

P61	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P62	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P63	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P64	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P65	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P66	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P67	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	10
P68	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P69	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P70	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P71	なし	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P72	なし	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P73	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P74	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P75	3-OCH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	20
P76	3-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P77	3-OCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P79	なし	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P80	なし	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P81	なし	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P82	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P83	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	30
P84	なし	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H	
P85	なし	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	3	H	
P86	なし	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅ -	3	H	
P87	* 2,3- CH=CHCH=CH-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	H	
P88	* 2,3- CH=CHCH=CH-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P89	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	40
P90	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	

【 0 0 3 7 】

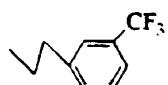
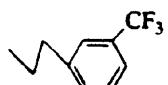
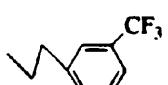
【表 1 1 】

P91	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P92	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P93	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P94	m-F		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P95	m-sCH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	10
P96	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P97	m-oCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P98	m-OH		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me	
P99	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	20
P100	o-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P101	o-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me	
P102	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P103	p-OH		-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H	30
P104	p-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	tr-Me	
P105	なし		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P106	m-sCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P107	m-oCF ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	ci-Me	40

【 0 0 3 8 】

【表12】

P108 なし

-CH₂CH₂, -CH₂CH₃ 4 HP109 m-CH₃-CH₃ -CH₂CH₃ 4 HP110 2, 3-oCH₃-CH₃ -nC₃H₇ 4 H

10

* Ar = ナフチルは便宜上 R' として描かれる

【0039】

より成る群から他に従属的に選択される、
を有する。

【0040】

本発明の化合物は、鎮痛性に有効な用量の投与によりヒトのような温血動物で軽度ないし中程度に重症の痛みを治療するのに使用されうる。投薬量範囲は、平均の(70kg)ヒトについて1日あたり約1から3000mgまで、とりわけ約10ないし1000mgもしくは約25ないし500mgの有効成分を1ないし4回であることができるが、とは言え、本発明の個々の化合物の活性は治療されている痛みにがそうであることができるよう変動することができる事が明らかである。免疫抑制剤、抗炎症剤、精神病の治療のための作用物質、薬物およびアルコール濫用のための医薬、胃炎および下痢を治療するための作用物質、心血管系作用物質ならびに呼吸器疾患の治療のための作用物質としてこれらの化合物の使用に関して、治療上有効な用量は確立された動物モデルの使用により当業者により決定され得る。こうした投薬量は、平均の(70kg)ヒトについて1日あたり約1から3000mgまでの有効成分1ないし4回の範囲にあることがありそうであることができる。本発明の製薬学的組成物は、とりわけ製薬学的に許容できる担体との混合状態で、上に定義されるような式(I)の化合物を含んで成る。

20

【0041】

本発明の製薬学的組成物を製造するために、有効成分としての1種もしくはそれ以上の本発明の化合物またはそれらの塩が、慣習的な製薬学的調合技術に従って製薬学的担体と緊密に混合され、この担体は投与、例えば経口もしくは筋肉内のような非経口に所望の製剤の形態に依存する広範な形態をとりうる。経口投薬形態の当該組成物の製造においては通常の製薬学的媒体のいずれかが使用されうる。従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤および溶液のような液体の経口製剤に関しては、適する担体および添加物は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを包含し、例えば散剤、カプセル剤および錠剤のような固体の経口製剤に関しては、適する担体および添加物はデンプン、糖類、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを包含する。投与でのそれらの容易さのため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口の投薬単位形態を代表し、この場合は固体の製薬学的担体が明らかに使用される。所望の場合は、錠剤は標準的技術により糖コーティングもしくは腸溶コーティングされうる。非経口製剤に関しては、担体は通常滅菌水を含むことができるが、とは言え、例えば溶解性を補助するような目的上もしくは保存のための他の成分が包含されうる。注入可能な懸濁剤もまた製造されることができ、この場合は適切な液体担体、沈殿防止剤などが使用されうる。本明細書の製薬学的組成物は、投薬単位、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ1杯などあたりに、上述されたような有効用量を送達させるのに必要な有効成分のある量を含有することができる。

30

【0042】

上に言及される製薬学的に許容できる塩は、一般に、その中でピペリジニル環の窒素が無機もしくは有機酸でプロトン化される形態をとる。代表的な有機もしくは無機酸は、塩酸

40

50

、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、パモン酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸もしくはサッカリン酸を包含する。

【0043】

以下の実施例は具体的な説明として、そして制限としてではなく提供される。

実施例

手順 A

N-(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミン、I 1。4.5mL (30mmol) のN-プロピル-4-ピペリドン、3.4mL (30mmol) のm-アニシジンおよび1.7mL (30mmol) の冰酢酸の溶液を120mLの1,2-ジクロロエタン (DCE) 中で攪拌し、そして9.49g (45mmol) のトリアセトキシホウ素化ナトリウムを添加した。この溶液を25°Cで3時間攪拌した。溶液をNaHCO₃溶液および塩水で洗浄した。それを乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。m-アニシジンの過剰を、100/0.05 Torrでクーゲルロア (Kugelrohr) 中で蒸留分離した。3.5g (47% 収率) のN-(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミンを固体物として得た。MS m/z = 249 (M⁺ + H)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃) 7.1 (t, 1H); 6.15 - 6.35 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.25 (m, 1H); 2.9 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 2.15 (m, 4H); 1.5 (m, 4H); 0.9 (t, 3H)。元素分析、C₁₅H₂₄N₂Oについての計算値: C、72.54; H、9.74; N、11.28。分析値: C、72.55; H、9.51; N、11.21。

実施例 1

N,N-ジエチル-4-[3-メトキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドフマル酸塩 [1:1]、C 1.25mLの無水トルエン中の3.5g (14.1mmol) のN-(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミン、3.61g (14.1mmol) のN,N-ジエチル-4-プロモベンズアミド、129mg (0.141mmol) のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂dba₃)、263mg (0.423mmol) の(R)-(+) - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(+BINAP) および1.89g (19.7mmol) のナトリウムt-ブトキシドの溶液を、加圧容器(pressure vessel)中でAr下110°Cで16時間加熱した。混合物を冷却し、そしてCH₂Cl₂とH₂Oとの間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(K₂CO₃)、そして溶媒を蒸発させた。残渣を、溶離液としてCH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH、92:8:0.8を使用するバイオテージ フラッシュ (Biotope Flash) 75ユニット上でクロマトグラフィー分離した。3.2g (53% 収率) のN,N-ジエチル-4-[3-メトキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドを固体物として得た。フマル酸塩を2-PrOHから製造した: 融点168-169°C。MS m/z = 424 (M⁺ + H)。300MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.3 (t, 1H); 7.2 (d, 2H); 6.8 (d, 1H); 6.6 (m, 4H); 6.5 (s, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.3 (q, 4H); 3.1 (d, 2H); 2.4 (m, 4H); 1.9 (d, 2H); 1.4 (m, 4H); 1.1 (t, 6H); 0.8 (t, 3H)。元素分析、C₂₆H₃₇N₃O₂·C₄H₄O₄についての計算値: C、66.77; H、7.65; N、7.78。分析値: C、66.69; H、7.76; N、7.68。

実施例 2

N,N-ジエチル-4-[3-ヒドロキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドシュウ酸塩水和物 [1.0:0.5:0.25]、C 2.5mL のCH₂Cl₂中の1.24g (2.93mmol) のN,N-ジエチル-4-[3-メト

キシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド、C 1 の溶液を A r 下に - 60 に冷却し、そして 17.58 mL (17.58 mmol) の CH_2Cl_2 中 1.0 M BBr_3 の溶液を一滴ずつ添加した。温度を 25 に上昇させ、そして混合物を 18 時間攪拌した。それを、 NaHCO_3 溶液と CH_2Cl_2 中 25% EtOH との間で分配した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4) そして溶媒を蒸発させた。残渣を、100 mL の飽和 NaHCO_3 溶液中で還流下に加熱した。溶液を冷却しそして CH_2Cl_2 で抽出した。溶液を乾燥し (Na_2SO_4) そして濃縮して 1.1 g (92% 収率) の N,N -ジエチル-4-[3-ヒドロキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドをガム状物として与えた。シュウ酸塩を CH_3CN 中で製造した、融点 196 - 197。MS $m/z = 410$ (M^{++}H)。300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.2 (m, 3H); 6.6 (m, 3H); 6.5 (d, 1H); 6.4 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.3 (q, 4H); 3.2 (m, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.1 (d, 2H); 1.5 (m, 4H); 1.1 (t, 6H); 0.8 (t, 3H)。元素分析、 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 68.03; H, 8.01; N, 9.15; H_2O , 0.98。分析値: C, 67.73; H, 7.73; N, 9.11; H_2O , 0.46。

実施例 3

N,N -ジエチル-4-[フェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドフマル酸塩 [1:1]、C 3。手順 A のプロトコルに従い、かつ、 m -アニシジンの代わりにアニリンを使用して、 N -フェニル-1-プロピル-4-ピペリジンアミンを固体物として得た: 融点 71 - 72。MS $m/z = 217$ (M^{++}H)。300 MHz ^1H NMR (CDCl₃) 7.1 (t, 2H); 6.65 - 6.5 (m, 3H); 3.5 (s, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 2.9 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 2.15 (m, 4H); 1.5 (m, 4H); 0.9 (t, 3H)。

【0044】

その後、実施例 1 の手順に従い、かつ、 N -(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミンの代わりに N -フェニル-1-プロピル-4-ピペリジンアミンを使用して、 N,N -ジエチル-4-[フェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドフマル酸塩を生成物として得た: 融点 152 - 154。MS $m/z = 394$ (M^{++}H)。300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.45 (t, 2H); 7.3 (t, 1H); 7.2 (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 6.55 (d, 2H); 6.5 (s, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.3 (q, 4H); 3.1 (d, 2H); 2.4 (m, 4H); 1.9 (d, 2H); 1.4 (m, 4H); 1.1 (t, 6H); 0.8 (t, 3H)。

実施例 4

N -メチル- N -フェニル-3-[フェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドフマル酸塩 [1:1.4]、C 4。実施例 1 の手順に従い、かつ、 N -(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミンの代わりに N -フェニル-1-プロピル-4-ピペリジンアミン、および N,N -ジエチル-4-プロモベンズアミドの代わりに 3-プロモ- N -メチルベンズアミドを使用して、 N,N -ジエチル-4-[フェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドフマル酸塩 [1:1.5] を生成物として得た: 融点 190 - 191。MS $m/z = 428$ (M^{++}H)。300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.35 (t, 4H); 7.2 - 6.9 (m, 4H); 6.55 (t, 2H); 6.5 (s, 2H); 3.85 (m, 1H); 3.3 (s, 3H); 2.9 (d, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.2 (d, 2H); 1.6 (d, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.1 (m, 2H); 0.8 (t, 3H)。

手順 B

手順 A のプロトコルに従い、かつ、 m -アニシジンの代わりに適切なアリールアミン、

10

20

30

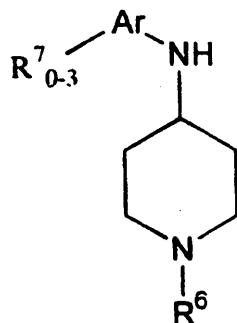
40

50

およびN-プロピルピペリジンの代わりに必須のN-置換ピペリジンを使用して、以下のN-アリール-1-置換-4-ピペリジンアミン I 2 ~ I 10 を製造した：

【0045】

【化14】



10

【0046】

上式中 R⁶ および R⁷ は、

【0047】

【表13】

化合物番号	R ⁷ -Ar	R ⁶	MS m/z (M ⁺ + H)	20
I1	3-CH ₃ O-Ph	1-プロピル	249	
I2	3-Cl-Ph	1-プロピル	253	
I3	2-CH ₃ O-Ph	1-プロピル	249	
I4	1-ナフチル	1-プロピル	269	
I5	Ph	メチル	191	
I6	3-CH ₃ O-Ph	メチル	221	
I7	3-F-Ph	メチル	209	30
I8	Ph	エチル	205	
I9	3-F-Ph	エチル	223	
I10	Ph	ベンジル	267	

【0048】

より成る群から他に従属的に選択される。

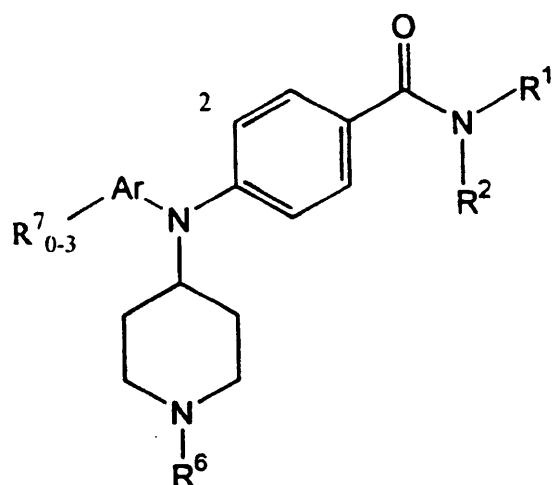
実施例5

実施例1の手順に従い、かつ、N-(3-メトキシフェニル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミンの代わりに適切なN-アリール-4-ピペリジンアミン、およびN,N-ジエチル-4-プロモベンズアミドの代わりに必須の4-プロモベンズアミドを使用して、以下の化合物 C 5 ~ C 45 を得た：

【0049】

【化15】

40



10

【0050】

上式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7-Ar は、

【0051】

【表14】

化合物番号	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ¹	R ²	MS	Isol'n
C5	3-Cl-Ph	1-フ'ロビ'ル	エチル	エチル	428	A
C6	3-Cl-Ph	1-フ'ロビ'ル		-(CH ₂) ₄ -	426	A
C7	2-CH ₃ O-Ph	1-フ'ロビ'ル	エチル	エチル	424	A
C8	1-ナフチル	1-フ'ロビ'ル	エチル	エチル	416	A
C9	1-ナフチル	1-フ'ロビ'ル		-(CH ₂) ₄ -	456	A
C10	Ph	メチル	エチル	エチル	366	B
C11	Ph	メチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	394	B
C12	Ph	メチル	メチル	エチル	352	B
C13	Ph	メチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	394	B
C14	Ph	メチル		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	380	B
C15	Ph	メチル		-(CH ₂) ₃ -	378	B
C16	Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	364	B
C17	3-CH ₃ O-Ph	メチル	エチル	エチル	396	B
C18	3-CH ₃ O-Ph	メチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	424	B
C19	3-CH ₃ O-Ph	メチル	メチル	エチル	382	B
C20	3-CH ₃ O-Ph	メチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	424	B
C21	3-CH ₃ O-Ph	メチル		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	410	B
C22	3-CH ₃ O-Ph	メチル		-(CH ₂) ₃ -	408	B
C23	3-CH ₃ O-Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	394	B
C24	3-F-Ph	メチル	エチル	エチル	384	B
C25	3-F-Ph	メチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	412	B
C26	3-F-Ph	メチル	メチル	エチル	370	B
C27	3-F-Ph	メチル	2-フ'ロビ'ル	2-フ'ロビ'ル	412	B
C28	3-F-Ph	メチル		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	398	B
C29	3-F-Ph	メチル		-(CH ₂) ₃ -	396	B
C30	3-F-Ph	メチル		-(CH ₂) ₄ -	382	B
C31	Ph	エチル	エチル	エチル	380	B
C32	Ph	エチル	1-フ'ロビ'ル	1-フ'ロビ'ル	408	B
C33	Ph	エチル	メチル	エチル	366	B

【0052】

【表15】

C34	Ph	イソル	2-フ'ル	2-フ'ル	408	B
C35	Ph	イソル	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		394	B
C36	Ph	イソル	-(CH ₂) ₅ -		392	B
C37	Ph	イソル	-(CH ₂) ₄ -		378	B
C38	3-F-Ph	イソル	イソル	イソル	398	B
C39	3-F-Ph	イソル	1-フ'ル	1-フ'ル	426	B
C40	3-F-Ph	イソル	メチル	イソル	384	B
C41	3-F-Ph	イソル	2-フ'ル	2-フ'ル	426	B
C42	3-F-Ph	イソル	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		412	B
C43	3-F-Ph	イソル	-(CH ₂) ₅ -		410	B
C44	3-F-Ph	イソル	-(CH ₂) ₄ -		396	B
C45	Ph	ベンジル	イソル	イソル	442	A

【0053】

より成る群から他に従属的に選択される。

【0054】

単離、方法A: CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH; 95 / 5 / 0.5を用いるSiO₂でのクロマトグラフィー。

方法B: YMC J'球体(sphere)H80(20 / 80 MeCN / 0.1%水性TFAないし90 / 10 MeCN / 0.1%水性TFA)での逆相HPLC。

実施例6

N,N-ジエチル-4-[3-アセトキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩[1:1]、C46.0.96g(2.3mmol)のN,N-ジエチル-4-[3-ヒドロキシフェニル(1-プロピルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドの溶液を20mLのCH₂Cl₂中で攪拌し、そして0.17mLの塩化アセチルを添加した。混合物を2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を2-PrOHから再結晶して、0.7g(62%収率)の表題化合物を白色結晶性固体として与えた:融点218-219。MS m/z = 452(M⁺+H)。300MHz ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.3(d, 2H); 7.2(m, 1H); 6.9(d, 2H); 6.7(m, 2H); 4.1(t, 3H); 3.6(d, 2H); 3.4(m, 4H); 2.8(m, 4H); 2.4(m, 2H); 2.2(s, 3H); 2.1(d, 2H); 1.9(m, 2H); 1.2(t, 6H); 1.0(t, 3H)。元素分析、C₂₇H₃₇N₃O₃·HClについての計算値: C, 66.45; H, 7.45; N, 8.61。分析値: C, 66.07; H, 7.83; N, 8.32。

生物学的試験

上の化合物の-およびμ-オピオイドレセプター結合を以下の手順に従って測定し、そして以下の結果を得た。

1) -オピオイドレセプター結合についての高スループットスクリーニングアッセイ
 材料: これは、放射リガンド [³H]ブレマゾシン(S.A. = 25.5 Ci / mmol)、デュポン(Dupont) / NEN、マサチューセッツ州ケンブリッジ)に対するオピオイドレセプターでの試験化合物の競争的結合を検出するためのレセプターを基礎とするスクリーニングである。レセプターは哺乳動物のCHO細胞で発現されたクローニングされたヒトcDNAである。これらの細胞から調製された膜をレセプターバイオロジー(Receptor Biology)、メリーランド州ボルティモアから購入する。反応緩衝液は以下、すなわちHEPES(最終50mM)、MgCl₂·6H₂O(最終5mM)、o-フェナントロリン(20mg / l)、アプロチニン(10mg / l)、ペファブ

10

20

30

40

50

ロック (Pefabloc) SC (250 mg / l)、ロイペプチド (0.5 mg / l)、ペプスタチンA (0.7 mg / l)、トリプシンインヒビター (25 mg / l)、キモスタチン (10 mg / l)、pH = 7.2 のように構成される。ナロキソン (10 μM) を、非特異的結合を定義するのに使用する。当該アッセイはレセプターおよび結合されたリガンドを捕捉するのに濾過を使用する。

手順：レセプター（膜）調製物 (28 μg タンパク質) を、平衡が達せられるまで (> 2 時間) 96 穴プレート中でオピオイドレセプター放射リガンド ([³H] ブレマゾシン、2.4 nM) とともにインキュベーションさせる。23 での放射リガンドとのインキュベーション後、ウェルの内容物を、パックカード (Packard) 細胞収穫器 (harvester) を使用して 96 穴ワットマン (Whatman) GF/C フィルタープレート上に濾過する。レセプターに結合された放射リガンドもまたフィルター上にとどまる。フィルターを、0.5 mL の生理学的生理的食塩水 (0.9% NaCl) で 3 回すすいでいかなる結合されない放射リガンドもフィルターから除去する。フィルターを乾燥し、そしてシンチレーション液をその後フィルターに添加し、これはフィルター上の放射活性の量に比例して光を発し、これをパックカード トップカウント (Packard Topcount) シンチレーション計数器を使用して測定する。

原理：放射リガンドとして同一のレセプターに結合する、インキュベーションに包含される未知の薬物がレセプターについて競争することができ、そしてレセプターに結合する放射リガンドの量を低下させることができる。これが、その特定のインキュベーションからの減少されたシンチレーションシグナルとして検出される。未知のものがレセプターについてより良好に競争するほどレセプターに結合された放射リガンドでの観察される減少がより大きくなり；従ってこのアッセイは阻害研究の形式にある。データを対照結合の阻害パーセントとして報告する。

結果：以下の化合物を以下の結果とともに試験した。

【0055】

【表16】

10

20

化合物番号	%I @ 25 μM	化合物番号	%I @ 25 μM
C1	97	C11	101
C3	94	C12	95
C4	41	C13	100
C5	102	C14	93
C6	101	C15	68
C7	100	C16	81
C8	69	C17	98
C9	103	C18	100
C10	100	C19	95
C20	98	C34	100
C21	70	C35	64
C22	89	C36	92
C23	91	C37	88
C24	97	C38	98
C25	100	C39	101
C26	96	C40	97
C27	97	C41	88
C28	77	C42	64
C29	85	C43	89
C30	85	C44	87
C31	100	C45	99
C32	100	C46	100
C33	98		

【 0 0 5 6 】

2) - および μ - オピオイドレセプター結合についての人的組織スクリーニングアッセイ

A) ラット脳の - オピオイドレセプター結合アッセイ

手順 : 雄性ウィスター (W i s t a r) ラット (1 5 0 ~ 2 5 0 g, V A F, チャールズ
リバー (C h a r l e s R i v e r) 、ニューヨーク州キングストン) を頸部脱臼により殺し、そしてそれらの脳を取り出しあつ直ちに氷冷トリス H C 1 緩衝液 (5 0 m M, pH 7.4) 中に置く。前脳を、小丘で背側で開始しあつ中脳 - 橋接合部を通って腹側に進む冠状離断により脳の残部から分離する。解離後、前脳をテフロン [T e f l o n] (商標) - ガラスホモジエナイザー中でトリス緩衝液中でホモジエナイズする。ホモジエネートを、1 0 0 m L トリス緩衝液あたり 1 g の前脳組織の濃度に希釈し、そして 3 9 , 0 0 0 \times G で 1 0 分間遠心分離する。ペレットを、ポリトロン (P o l y t r o n) ホモジエナイザーからの数回の短いパルスを用いて同一体積のトリス緩衝液に再懸濁する。この微粒子調製物を - オピオイド結合アッセイに使用する。2 5 での - 選択的ペプチドリガンド [3 H] D P D P E とのインキュベーション後に、チューブ内容物を、ワットマ

40

50

ン (Whatman) GF / B フィルターシートを通してプランデル (Brandel) 細胞収穫器上に濾過する。チューブおよびフィルターを 4 mL の 10 mM HEPES (pH 7.4) で 3 回すすぎ、そしてフィルター円に関連する放射活性を、フォーミュラ (Formula) 989 シンチレーション液 (ニューイングランド ヌクレア (New England Nuclear)、マサチューセッツ州ボストン) を使用してシンチレーション計数器中で測定する。

分析：このデータを使用して、対照の結合に比較された阻害% (単一濃度の試験化合物のみを評価する場合) もしくは K_i 値 (ある範囲の濃度を試験する場合) のいずれかを算出する。

【0057】

阻害% は、 $1 - (\text{試験化合物 dpm - 非特異的 dpm}) / (\text{総 dpm - 非特異的 dpm}) \times 100$

として算出する。

【0058】

K_i 値は、LIGAND (マンソン (Munson, P. J.) とロドバルド (Rodbard, D.)、Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) データ解析プログラムを使用して算出する。

B) ラット脳 μ - オピオイドレセプター結合アッセイ

手順：雄性ウイスター (Wistar) ラット (150 ~ 250 g、VAF、チャールズ リバー (Charles River)、ニューヨーク州キングストン) を頸部脱臼により殺し、そしてそれらの脳を取り出しあつ直ちに氷冷トリス HCl 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 中に置く。前脳を、小丘で背側で開始しあつ中脳 - 橋接合部を通って腹側に進む冠状離断により脳の残部から分離する。解離後、前脳をテフロン [Teflon] (商標) - ガラスホモジナイザー中でトリス緩衝液中でホモジナイズする。ホモジネートを、100 mL トリス緩衝液あたり 1 g の前脳組織の濃度に希釈し、そして 39,000 × G で 10 分間遠心分離する。ペレットを、ポリトロン (Polytron) ホモジナイザーからの数回の短いパルスを用いて同一体積のトリス緩衝液に再懸濁する。この微粒子調製物を μ - オピオイド結合アッセイに使用する。25 mg の m - 選択的ペチドリガンド [3 H] DAMGO とのインキュベーション後に、チューブ内容物を、ワットマン (Whatman) GF / B フィルターシートを通してプランデル (Brandel) 細胞収穫器上に濾過する。チューブおよびフィルターを 4 mL の 10 mM HEPES (pH 7.4) で 3 回すすぎ、そしてフィルター円に関連する放射活性を、フォーミュラ (Formula) 989 シンチレーション液 (ニューイングランド ヌクレア (New England Nuclear)、マサチューセッツ州ボストン) を使用してシンチレーション計数器中で測定する。

分析：このデータを使用して、対照の結合に比較された阻害% (単一濃度の試験化合物のみを評価する場合) もしくは K_i 値 (ある範囲の濃度を試験する場合) のいずれかを算出する。

【0059】

阻害% は、 $1 - (\text{試験化合物 dpm - 非特異的 dpm}) / (\text{総 dpm - 非特異的 dpm}) \times 100$

として算出する。

【0060】

K_i 値は、LIGAND (マンソン (Munson, P. J.) とロドバルド (Rodbard, D.)、Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) データ解析プログラムを使用して算出する。

結果：N, N - ジエチル - 4 - [フェニル (1 - プロピルペリジン - 4 - イル) アミノ] ベンズアミドフマル酸塩、C4 は、 μ - オピオイドレセプターへの結合で 25 nM の K_i 、および μ - オピオイドレセプターへの結合で 153 nM の K_i を表わした。N, N - ジエチル - 4 - [3 - ヒドロキシフェニル (1 - プロピルペリジン - 4 - イル) アミノ]

10

20

30

40

50

ベンズアミドフマル酸塩、C 2 は、 κ - オピオイドレセプターへの結合で 0.83 nM の K_i 、および μ - オピオイドレセプターへの結合で $2,762 \text{ nM}$ の K_i を表わした。

【0061】

鎮痛剤としての本発明の化合物の活性は、下述されるようなマウス臭化アセチルコリン誘発性収縮アッセイにより立証されうる。

C) マウス臭化アセチルコリン誘発性腹部収縮アッセイ

手順：小さな改変を伴う *Br it . J . Pharmacol . Chem . Ther .* 、 32 : 295 - 310 、 1968 にコリエル (Collier) らにより記述されたようなマウスアセチルコリン誘発性腹部収縮アッセイを使用して、式 (I) の化合物の鎮痛性の効力を評価した。試験薬物もしくは適切なベヒクルを経口で (p.o.) 投与し、そして 30 分後に動物は $5.5 \text{ mg} / \text{kg}$ の臭化アセチルコリン (マテソン、コールマン アンド ベル (Matheson, Coleman and Bell) 、ニュージャージー州イーストラザフォード) の腹腔内 (i.p.) 注入を受領した。マウスをその後 3 匹の群でガラス鐘中に入れ、そして腹部収縮応答 (軀幹のねじれにより随伴されかつ後肢の伸展により後に続かれる、腹壁に沿って尾側に進む収縮および伸長の波と定義される) の発生について 10 分の観察期間の間観察した。侵害刺激 (無痛覚 % に同等と見なされる) に対するこの応答の阻害パーセントを以下、すなわち、応答の阻害 % すなわち無痛覚 % が、応答する対照動物の数により割られた、対照動物の応答の数と薬物処理された動物の応答の数との間の差異 $\times 100$ に等しい、として算出した。

結果：N, N - ジエチル - 4 - [フェニル (1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ] ベンズアミドフマル酸塩、C 4 は、このアッセイで $4.2 \mu\text{mol} / \text{kg}$ の ED_{50} を表わした。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/4525	(2006.01)
A 6 1 K	31/4535	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
		A 6 1 K 31/445
		A 6 1 K 31/4525
		A 6 1 K 31/4535
		A 6 1 K 31/4545
		A 6 1 K 31/5377
		A 6 1 P 1/04
		A 6 1 P 1/12
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 11/00
		A 6 1 P 25/04
		A 6 1 P 25/18
		A 6 1 P 25/30
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 37/06

(72)発明者 カーモシン , リチャード・ジエイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18851 クエーカータウン・ウッドビュードライブ 122

(72)発明者 フィツパトリク , ルイス・ジエイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18964 スーダートン・ヘザーフィールドドライブ 204

(72)発明者 ライツ , アレン・ビー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19446 ランスデイル・グリーンプライアーロード 109

(72)発明者 ジエツター ,マイケル・シー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19403 ノリストウン・プランプリングレイン 3036

審査官 濑下 浩一

(56)参考文献 特表平07-503247 (JP, A)

特表平11-505237 (JP, A)

特表平11-512413 (JP, A)

特表2000-502679 (JP, A)

特開平02-300167 (JP, A)

特表2001-507021 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211/58

C07D 401/06

C07D 405/06

C07D 405/12

C07D 409/06

A61K 31/445

A61K 31/4525

A61K 31/4535

A61K 31/4545

A61K 31/5377

A61P 1/04

A61P 1/12

A61P 9/00

A61P 11/00
A61P 25/04
A61P 25/18
A61P 25/30
A61P 29/00
A61P 37/06
CAplus/REGISTRY(STN)