

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5000495号
(P5000495)

(45) 発行日 平成24年8月15日 (2012. 8. 15)

(24) 登録日 平成24年5月25日 (2012. 5. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/416 (2006. 01)

C O 7 D 207/416

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06 C S P

A 6 1 K 31/4025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/4525 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 14 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-517080 (P2007-517080)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月17日 (2005. 5. 17)
 (65) 公表番号 特表2007-538039 (P2007-538039A)
 (43) 公表日 平成19年12月27日 (2007. 12. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/005403
 (87) 国際公開番号 W02005/113497
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005. 12. 1)
 審査請求日 平成20年5月12日 (2008. 5. 12)
 (31) 優先権主張番号 102004024772. 2
 (32) 優先日 平成16年5月17日 (2004. 5. 17)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 502231188
 グリューネンター・ゲゼルシャフト・ミ
 ット・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 7
 8, ツィーグラースシュトラッセ 6
 (74) 代理人 100084308
 弁理士 岩見谷 周志
 (72) 発明者 メルラ, ベアトリクス
 ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 7
 8, ボーデルシュヴィングシュトラッセ
 3 6
 (72) 発明者 ズンデルマン, コリンナ
 ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 7
 4, アルテ・ファールゼル・シュトラ
 セ 4 0 ベー

最終頁に続く

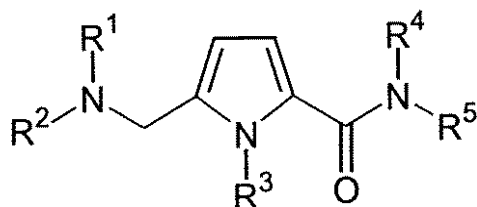
(54) 【発明の名称】 置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド:

【化 1】



I

(式中、

R¹とR²は、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピロリジニル、ピペリジニル
、又はアゼパニル残基を形成し、これらの残基はメチル、エトキシカルボニル及びベンジ
ルから成る群から選ばれる同じ若しくは異なる置換基で一若しくは多置換されていてもよ
く、

R³は、メチル基を示し、R⁴は、メチル、イソ-プロピル、シクロヘキシル、又はベンジル基を示し、

R⁵は、メチル、イソ-プロピル、シクロヘキシル、又はベンジル基を示すか、
 或いは、

R⁴及びR⁵は、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピロリジニル又はピペリジニル残基を形成する)

であって、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、それらのラセミ体、又は立体異性体の混合物、又は各場合、対応する塩の形態、又は各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい上記の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド。

【請求項2】

前記立体異性体がエナンチオマー又はジアステレオマーであり、前記立体異性体の混合物がエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

下記から成る群から選ばれる請求項1又は2記載の化合物：

1-メチル-5-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド、

(5-アゼパン-1-イルメチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-ピロリジン-1-イルメタノン、

、

[1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピロリジン-1-イルメタノン、

1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド

、

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド、

1-(5-ジベンジルカルバモイル-1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、

5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド、

[5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン、

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルイソプロピルアミド、及び

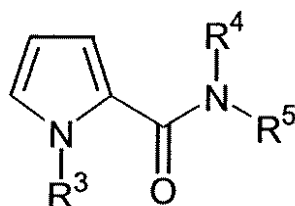
[1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン、

ここで、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、それらのラセミ体、又は立体異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態、又は各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドの製造法であって、一般式IIの置換1H-ピロール-2-カルボン酸アミド：

【化2】

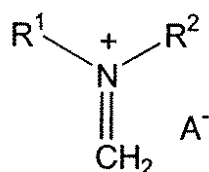


II

(式中、残基R³、R⁴及びR⁵は請求項1に記載の意味を有する)を、一般式IIIのイミニウ

△塩：

【化 3】



III

10

〔式中、 R^1 ないし R^2 は請求項 1 に記載の意味を有し、そして A^- は Cl^- 、 AlCl_4^- 、 Br^- 、 I^- 又は $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$ （トリフレートアニオン）を示す〕と反応させて、得られた化合物を場合によっては精製し、そして場合によっては単離することを特徴とする製造法。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物、及び場合によっては 1 種又はそれ以上の生理学的に許容される補助物質を含む薬学的製剤。

【請求項 6】

5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取を調節するための請求項 5 に記載の薬学的製剤。

【請求項 7】

ノルアドレナリン(NA)摂取を調節するための請求項 5 に記載の薬学的製剤。

20

【請求項 8】

オピオイド受容体の調節用の請求項 5 に記載の薬学的製剤。

【請求項 9】

痛みを治療するための請求項 5 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的製剤。

【請求項 10】

慢性疼痛、急性疼痛及び神経因性疼痛から成る群から選ばれる痛みを治療するための請求項 9 に記載の薬学的製剤。

【請求項 11】

5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取を調節するための薬学的製剤の製造への、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物の使用。

30

【請求項 12】

ノルアドレナリン(NA)摂取を調節するための薬学的製剤の製造への、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物の使用。

【請求項 13】

オピオイド受容体の調節用の薬学的製剤の製造への、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物の使用。

【請求項 14】

痛みの治療用の薬学的製剤の製造への、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は置換された5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類、その製造法、これらの化合物を含む薬学的製剤、及びこれらの化合物の、薬学的製剤の製造への使用に関する。

【背景技術】

【0002】

痛みは基本的な臨床的症状である。有効な痛みの治療に対して世界的規模の要求がある。慢性及び非慢性の痛みの個々に応じた標的治療を与える治療方法への要求の緊急性は、患者の立場から有効且つ満足な痛みの治療を意味すると理解されているが、応用無痛覚症

50

、及び最近現れた基本的な侵害受容研究に関する多くの科学論文から明らかである。

【 0 0 0 3 】

例えばモルヒネのような従来のオピオイド類は、激しい痛みから非常に激しい痛みの治療に有効であるが、例えば呼吸障害、嘔吐、鎮静又は便秘のような望ましくない付随する症状を示す。他の痛み緩和剤への研究が世界的になされている。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

従って本発明の目的は、薬学的製剤、好ましくは痛みを治療するための薬学的製剤、に使用するための薬理学的活性成分として特に適した新規な活性成分を提供することである。

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

この目的は、下記一般式 I の本発明による置換 5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類を提供することにより達成される。

【 0 0 0 6 】

驚くべきことに、下記一般式 I の本発明による置換 5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類はオピオイド受容体、特に μ オピオイド受容体に対して高い親和性を示し、従ってこれらの受容体を調節するのに適することが見いだされた。

20

【 0 0 0 7 】

下記一般式 I の本発明による置換 5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類は更に、ノルアドレナリン (NA) 摂取の調節、好ましくは阻害、及び 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 摂取の調節、好ましくは阻害に適する。

【 0 0 0 8 】

従って、本発明による下記一般式 I の置換 5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類は、上記の受容体又は過程に関連した障害又は疾病の予防及び / 又は治療用の薬学的製剤中の薬理学的活性成分として特に使用し得る。

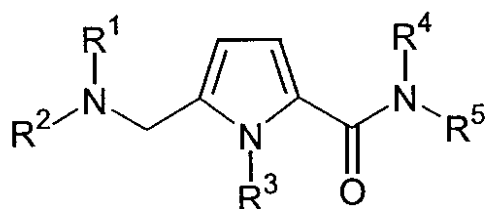
【 0 0 0 9 】

従って、本発明は一般式 I の置換 5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類：

【 0 0 1 0 】

30

【 化 1 】



I

40

【 0 0 1 1 】

(式中、

R^1 と R^2 は、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む該脂環式残基を形成し、

【 0 0 1 2 】

R^3 は直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂肪族残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含んでもよく、直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は

50

非置換若しくは少なくとも一置換されたアリール若しくはヘテロアリール残基であって、直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合されていてもよい該アリール若しくはヘテロアリール残基を示し、

【0013】

R⁴は水素残基；直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の非置換脂肪族残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含んでもよく、直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合された非置換若しくは少なくとも一置換されたアリール若しくはヘテロアリール残基を示し、

10

【0014】

R⁵は直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の非置換脂肪族残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含んでもよく、直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を介して結合された非置換若しくは少なくとも一置換されたアリール若しくはヘテロアリール残基を示すか、

【0015】

或いは、

R⁴及びR⁵は、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む該脂環式残基を形成する)

20

【0016】

を提供し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態若しくは各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい。

【0017】

一般式Iの化合物で、

- R¹及びR²が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、R³がメチル残基を示し、R⁴が水素残基を示し、そしてR⁵がイソ-プロピル残基を示し、フマル酸塩の形態の化合物、

30

- R¹及びR²が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、R³がメチル残基を示し、R⁴が水素残基を示し、そしてR⁵がメチル残基を示し、フマル酸塩の形態の化合物、

- R¹及びR²が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、R³がメチル残基を示し、そしてR⁴及びR⁵が、それらを結合する窒素原子と共にピペリジニル残基を形成し、塩酸塩の水和物の形態の化合物、

40

- R¹及びR²が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(メトキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、R³がメチル残基を示し、R⁴が水素残基を示し、そしてR⁵がメチル残基を示し、フマル酸塩の形態の化合物、

が好ましくは除外される。

【0018】

一般式Iの化合物で、

- R¹及びR²が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペ

50

ラジニル残基を形成し、 R^3 がメチル残基を示し、 R^4 が水素残基を示し、そして R^5 がイソ-プロピル残基を示す化合物、

- R^1 及び R^2 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、 R^3 がメチル残基を示し、 R^4 が水素残基を示し、そして R^5 がメチル残基を示す化合物、

- R^1 及び R^2 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(イソ-プロピルオキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、 R^3 がメチル残基を示し、そして R^4 及び R^5 が、それらを結合する窒素原子と共にピペリジニル残基を形成する化合物、

- R^1 及び R^2 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、ピペラジニル残基であって、4位の他の窒素原子上でo-(メトキシ)-フェニル残基で置換されたピペラジニル残基を形成し、 R^3 がメチル残基を示し、 R^4 が水素残基を示し、そして R^5 がメチル残基を示す化合物、

並びに各場合、その対応する塩、及び各場合、その対応する水和物が特に好ましくは除外される。

【0019】

本発明の一般式Iの好ましい置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類は、残基 R^1 及び R^2 が、

それらを環部員として結合する窒素原子と共に、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む該脂環式残基を形成し、

【0020】

それらを環部員として結合する窒素原子と共に、好ましくは飽和若しくは不飽和の、4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては窒素、酸素及びイオウから成る群から選ばれる少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む脂環式残基を形成し、該脂環式残基は C_{1-5} -アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、Cl、F、Br、I、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選ばれる同じ若しくは異なる置換基(ここで、環式置換基はそれ自体が非置換か若しくは少なくとも一置換されてもよい)で一若しくは多置換されてもよく、

【0021】

それらを環部員として結合する窒素原子と共に、特に好ましくはイミダゾリジニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル残基を形成し、これらの残基は C_{1-5} -アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $O-C_{1-5}$ -アルキル、Cl、F、Br、I、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選ばれる同じ若しくは異なる置換基(ここで、環式置換基はそれ自体が非置換か若しくは少なくとも一置換されてもよい)で一若しくは多置換されてもよく、

【0022】

そして、各場合に、残基 R^3 ないし R^5 は上記の意味を有し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態又は各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい化合物である。

【0023】

更に好ましい本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミ

10

20

30

40

50

ド類は、残基 R^3 が、直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含み、直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は非置換若しくは少なくとも一置換された5-ないし14-員のアリーール若しくはヘテロアリーール残基であって、直鎖若しくは分岐鎖 C_{1-3} アルキレン基を介して結合されていてもよい該アリーール若しくはヘテロアリーール残基を示し、

【0024】

好ましくは直鎖若しくは分岐鎖の非置換若しくは少なくとも一置換された C_{1-5} アルキル残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は非置換若しくは少なくとも一置換された5-若しくは6-員のアリーール若しくはヘテロアリーール残基であって、直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合されていてもよい該アリーール若しくはヘテロアリーール残基を示し、

【0025】

特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルから成る群から選ばれるアルキル残基を示し、

そして各場合に、残基 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は上記の意味を有し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態、又は各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい化合物である。

【0026】

更に好ましい本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類は、 R^4 が、水素残基；直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の非置換脂肪族 C_{1-10} 残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含み、直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合された、非置換若しくは少なくとも一置換された5-ないし14-員のアリーール若しくはヘテロアリーール残基を示し、

【0027】

好ましくは水素残基；直鎖若しくは分岐鎖の非置換 C_{1-5} アルキル残基；不飽和若しくは飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} アルキレン基を介して結合された、非置換若しくは少なくとも一置換されたフェニル残基を示し、

【0028】

特に好ましくは水素残基；メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルから成る群から選ばれるアルキル残基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル若しくはシクロオクチル残基；又は非置換若しくは少なくとも一置換されたベンジル残基を示し、そして各場合、残基 R^1 ないし R^3 及び R^5 、及び R^4 と R^5 は共に上記の意味を有し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態若しくは各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい化合物である。

【0029】

更に好ましい本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミ

10

20

30

40

50

ド類は、 R^5 が、直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の非置換脂肪族 C_{1-10} 残基；飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子を環部員として含み、直鎖若しくは分岐鎖の C_{1-3} -アルキレン基を介して結合されていてもよい該脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖 C_{1-3} アルキレン基を介して結合された非置換若しくは少なくとも一置換された5-ないし14-員のアリール若しくはヘテロアリール残基を示し、

【0030】

好ましくは直鎖若しくは分岐鎖の、非置換 C_{1-5} アルキル残基；不飽和若しくは飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員脂環式残基；又は直鎖若しくは分岐鎖 C_{1-3} アルキレン基を介して結合された非置換若しくは少なくとも一置換されたフェニル残基を示し、

【0031】

特に好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルから成る群から選ばれるアルキル残基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル若しくはシクロオクチル残基；又は非置換若しくは少なくとも一置換されたベンジル残基を示し、そして各場合に残基 R^1 ないし R^4 、及び R^4 と R^5 とは一緒に上記の意味を有し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態若しくは各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい化合物である。

【0032】

同様に好ましい本発明の一般式の置換5-アミノメチル-1*H*-ピロール-2-カルボン酸アミド類は、 R^4 及び R^5 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、飽和若しくは不飽和の、非置換若しくは少なくとも一置換された4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む該脂環式残基を形成し、

【0033】

それらを環部員として結合する窒素原子と共に、好ましくは飽和若しくは不飽和の4-, 5-, 6-, 7-, 8-若しくは9-員の脂環式残基であって、場合によっては窒素、酸素及びイオウから成る群から選ばれる少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む該脂環式残基を形成し、該脂環式残基は C_{1-5} アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、Cl、F、Br、I、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選ばれる同じ若しくは異なる置換基（ここで、環式置換基はそれ自体が非置換か若しくは少なくとも一置換されてもよい）で一若しくは多置換されてもよく、

【0034】

それらを環部員として結合する窒素原子と共に、特に好ましくはイミダゾリジニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニル残基を形成し、これらは C_{1-5} アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、Cl、F、Br、I、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選ばれる同じ若しくは異なる置換基（ここで、環式置換基はそれ自体が非置換か若しくは少なくとも一置換されてもよい）で一若しくは多置換されてもよく、そして各場合に残基 R^1 ないし R^3 、 R^4 及び R^5 が互いに独立して上記の意味を有し、各場合に、場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジ

10

20

30

40

50

アステレオマー及び／又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態若しくは各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい化合物である。

【 0 0 3 5 】

R³が直鎖若しくは分岐鎖の、飽和若しくは不飽和の脂肪族残基、即ち、直鎖若しくは分岐鎖のアルキル、アルケニル若しくはアルキニル残基であって、これらが一若しくは多置換された場合、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された場合、その置換基は互いに独立して好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、C₁₋₅アルコキシ、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、及び場合によっては少なくとも一置換されたフェニルから成る群から選び得、特に好ましくはF、Cl、Br及びヒドロキシから成る群から選び得る。該フェニル置換基自体が一若しくは多置換された場合、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された場合、その置換基は互いに独立して好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから成る群から選び得る。

【 0 0 3 6 】

一若しくは多置換されてもよい、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよい、適当なアルキル、アルケニル及びアルキニル残基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、1-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、-C(H)(C₂H₅)₂、-C(H)(n-C₃H₇)₂、-CH₂-CH₂-C(H)(CH₃)-(CH₂)₃-CH₃、ビニル、エチニル、プロペニル、アリル、プロピニル、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、ヘキシニルである。

【 0 0 3 7 】

R¹及びR²を環部員として結合する窒素原子と共にR¹及びR²によって形成される、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む単環式脂環式残基は、飽和若しくは不飽和であるが芳香族ではない。該残基は同じ又は異なる置換基で一若しくは多置換されてもよく、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、ここで該置換基は互いに独立して好ましくはC₁₋₅アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-O-C₁₋₅-アルキル、Cl、F、Br、I、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-C₁₋₅-アルキル、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、フラニル、チオフェニル、フェニル、ピリジニル及びベンジルから成る群から選び得、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-(n-C₃H₇)、-C(=O)-O-(イソ-C₃H₇)、及び場合によっては、-(CH₂)₂基を介して結合したフェニルから成る群から選び得る。それぞれフラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル又はベンジル置換基は、それ自体、環系において一若しくは多置換されてもよく、場合によっては一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、ここで該置換基は互いに独立して、好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから成る群から選び得る。

【 0 0 3 8 】

残基R⁴及びR⁵が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む脂環式残基を形成する場合、この単環式残基は飽和若しくは不飽和であってよいが、芳香族ではない。該残基は同じ又は異なる置換基で一若しくは多置換されてもよく、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、ここで該置換基は互いに独立して好ましくはC₁₋₅アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-O-C₁₋₅-アルキル、Cl、F、Br、I、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-C₁₋₅-アルキル、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選び得、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、-C(=O)-O-CH₃

、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-(n-C_3H_7)$ 、 $-C(=O)-O-(\text{イソ}-C_3H_7)$ 、及び場合によっては $-(CH_2)$ 基を介して結合されたフェニルから成る群から選び得る。それぞれのフラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル又はベンジル置換基は、それ自体、一若しくは多置換されてもよく、場合によっては一-、二-、三-、四-若しくは五置換されてもよく、ここでその置換基は好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 C_{1-5} アルキル及び C_{1-5} アルコキシから成る群から選び得る。

【0039】

残基 R^1 と R^2 及び/又は残基 R^4 と R^5 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、1個又はそれ以上、例えば1、2又は3個のヘテロ原子を環部員として含む脂環式残基を形成する場合、該ヘテロ原子は他に記載がない限り、互いに独立して好ましくは酸素、窒素及びイオウから成る群から選び得る。

10

【0040】

残基 R^1 と R^2 及び/又は残基 R^4 と R^5 が、それらを環部員として結合する窒素原子と共に、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む脂環式残基を形成する場合、該脂環式残基は一若しくは多置換されてもよく、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、該残基は好ましくはイミダゾリジニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルから成る群から選び得る。

20

【0041】

上記の残基 R^3 ないし R^5 の1つ又はそれ以上が、場合によっては少なくとも1個の更なるヘテロ原子を環部員として含む飽和若しくは不飽和の脂環式残基を示す場合、又は同じ若しくは異なる置換基で一若しくは多置換された、場合によっては一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された、脂環式残基を含む場合、対応する置換基は、互いに独立して、好ましくは C_{1-5} アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、Cl、F、Br、I、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル及びベンジルから成る群から選び得、特に好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-(n-C_3H_7)$ 、 $-C(=O)-O-(\text{イソ}-C_3H_7)$ 、及び場合によっては $-(CH_2)$ 基を介して結合されたフェニルから成る群から選び得る。該フラニル、チオフェニル、ピリジニル、フェニル又はベンジル置換基がそれ自体一若しくは多置換された場合、場合によっては一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された場合、その置換基は互いに独立して、好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 C_{1-5} アルキル及び C_{1-5} アルコキシから成る群から選び得る。他に記載がない限り、該ヘテロ原子は互いに独立して好ましくは酸素、窒素及びイオウから成る群から選び得る。上記の脂環式残基1又は2は好ましくは更なるヘテロ原子を環部員として含み得る。

30

【0042】

一若しくは多置換されてもよく、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、そして例により述べることができる適当な脂環式残基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルである。

40

【0043】

1個又はそれ以上のヘテロ原子を環部員として含む脂環式残基であって、一若しくは多置換されてもよい、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されてもよく、そして例により述べることができる適当な該脂環式残基は、イミダゾリジニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、テ

50

トラヒドロフラニル(テトラヒドロフリル)、モルホリニル、及びチオモルホリニルである。

【 0 0 4 4 】

上記の残基 R^3 ないし R^5 の1個又はそれ以上が一若しくは多置換された、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されたアリール残基を含む場合、対応する置換基は、各場合に互いに独立して、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NO₂、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、及び場合によっては少なくとも一置換されたフェニルから成る群から選び得、特に好ましくはF、Cl、Br、ヒドロキシ、-OCH₃及び-CH₃から成る群から選び得る。該フェニル置換基がそれ自体一若しくは多置換された、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された場合、その置換基は好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから成る群から選び得る。

10

【 0 0 4 5 】

一若しくは多置換されてもよく、そして例により述べる事ができる適当なアリール残基は、フェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルである。

【 0 0 4 6 】

上記の残基 R^3 ないし R^5 の1個又はそれ以上が一若しくは多置換された、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換されたヘテロアリール残基を含む場合、対応する置換基は各場合、互いに独立して、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NO₂、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルコキシ、及び場合によっては少なくとも一置換されたフェニルから成る群から選び得、特に好ましくはF、Cl、Br、ヒドロキシ、-OCH₃及び-CH₃から成る群から選び得る。該フェニル置換基自体が一若しくは多置換された場合、例えば一-、二-、三-、四-若しくは五-置換された場合、その置換基は好ましくはヒドロキシ、F、Cl、Br、I、-NH₂、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NO₂、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、C₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシから成る群から選び得る。該ヘテロアリール残基は好ましくは単環式であり、そして酸素、イオウ及び窒素から成る群から選ばれる1、2、又は3個のヘテロ原子を含む。

20

30

【 0 0 4 7 】

述べる事ができる適当なヘテロアリール残基は、例えば、ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾ[b]フラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾ[b]チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル及びキナゾリニルである。

【 0 0 4 8 】

上記のC₁₋₅アルキル及びC₁₋₅アルコキシ残基は、各場合、直鎖若しくは分岐鎖であり得る。該C₁₋₅アルキル残基は残基メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル及びネオペンチルを含み、該C₁₋₅アルコキシ残基は残基メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソ-ペントキシ及びネオペントキシを含む。

40

【 0 0 4 9 】

本発明による非常に特に好ましい置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類は、下記から成る群から選ばれたものである：

1-メチル-5-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド、

50

(5-アゼパン-1-イルメチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-ピロリジン-1-イルメタノン、

[1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピロリジン-1-イルメタノン、

1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルアミド、

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル-メチルアミド、

1-(5-ジベンジルカルバモイル-1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、

5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド、

[5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン、

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルイソプロピルアミド、及び

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン、

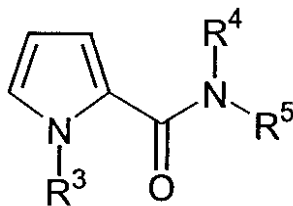
ここで、各場合、場合によっては場合によってはそれらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、それらのラセミ体、いかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩の形態若しくは各場合、対応する溶媒和物の形態であってもよい。

【0050】

本発明はまた、本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類の製造法を提供し、その製造法によると、一般式IIの置換1H-ピロール-2-カルボン酸アミド：

【0051】

【化2】



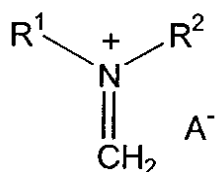
II

【0052】

(式中、残基R³、R⁴及びR⁵は上記の意味を有する)を、当業者に知られた慣用の方法を用いて、好ましくは適当な溶媒、例えばCH₂Cl₂、CH₃CN、ジメチルホルムアミド(DMF)、又はこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物、の中で室温(約20-25℃)で、一般式IIIのイミニウム塩：

【0053】

【化3】



III

【0054】

10

〔式中、 R^1 ないし R^2 は上記の意味を有し、そして A^- は適当なアニオン、好ましくは Cl^- 、 A^- ICl_4^- 、 Br^- 、 I^- 又は $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$ (トリフレートアニオン)を示す〕と反応させて、本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドを生成し、そしてこの後者の化合物を場合によっては当業者に知られた慣用の方法を用いて、好ましくは抽出により精製し、そして場合によっては単離する。

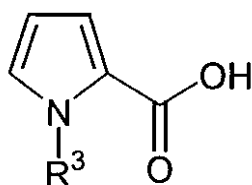
【0055】

一般式IIの化合物は、当業者に知られた慣用の方法を用いて、例えばA.J. Carpenter、D.J. Chadwick, Journal of Organic Chemistry, 1985, 50, 4362-4368頁、及びT.J. Donohoe, P. M. Guyo, Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 7664-7665頁に記載されたような、例えば一般式IVの市販の試薬：

20

【0056】

【化4】



IV

30

【0057】

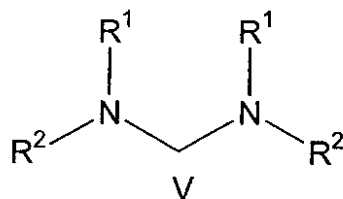
から製造し得る。対応する文献の記述を参照用に本願に導入し、そして本願開示の一部とみなす。

【0058】

一般式IIIのイミニウム塩も同様に、当業者に知られた慣用の方法を用いて、例えばH. Heaney, Tetrahedron 1997, 53, 2941-2958頁、及び H. Heaney, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2377-2380頁に記載されたように、例えば下記一般式Vの対応するアミナル類：

【0059】

【化5】



40

【0060】

〔式中、残基 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する〕から得られ得る。対応する文献の記述を参照用に本願に導入し、そして本願開示の一部とみなす。

【0061】

50

一般式Vのアミナル類はまた、例えばH. Heaney, Tetrahedron 1997, 53, 2941-2958頁及びH. Heaney, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2377-2380頁に記載されたように、文献から知られた方法を用いて製造し得る。対応する文献の記述を参照用に本願に導入し、そして本願開示の一部とみなす。

【0062】

本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体は、その遊離塩基又は遊離酸の形態ばかりでなく、対応する塩、特に生理的に許容される塩の形態でも単離し得る。

【0063】

本発明の一般式Iの5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体のそれぞれの遊離塩基は例えば、無機酸又は有機酸、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸又はアスパラギン酸、との反応により対応する塩、好ましくは生理的に許容される塩に変換し得る。

10

【0064】

本発明の一般式Iの5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体のそれぞれの遊離塩基は、好ましくは遊離塩基として一般式Iの化合物又は対応する立体異性体を適当な有機溶媒、例えばブタン-2-オン(メチルエチルケトン)に溶解して、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)と合わせることで対応する塩酸塩に変換し得る。

20

【0065】

一般式Iの5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体のそれぞれの遊離塩基は同様に、遊離酸又は糖代用品の塩、例えばサッカリン、チクロ又はアセスルファムの塩、との対応する生理的許容塩に変換し得る。

【0066】

一般式Iの5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体のそれぞれの遊離酸は、適当な塩基との反応により、それに応じて対応する塩、特に生理的許容塩に変換し得る。

【0067】

本発明の一般式Iの5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体は場合によっては、これらの化合物の対応する酸、対応する塩基又は塩と同様に、当業者に知られた慣用の方法により、その溶媒和物、好ましくはその水和物の形態に変換し得る。

30

【0068】

本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類がその製造後、その立体異性体の形態、好ましくはそのラセミ体又はいろいろなエナンチオマー及び/又はジアステレオマー及び/又は回転異性体の他の混合物の形態で得られた場合、これらは当業者に知られた慣用の方法により、分離及び場合によっては単離し得る。述べることができる例はクロマトグラフィー分離法、特に標準圧又は高圧下での液相クロマトグラフィー法、好ましくはMPLC及びHPLC法、及び分別結晶法である。個々のエナンチオマー、例えばキラル固定相上のHPLCにより又はキラル酸、例えば(+)-酒石酸、(-)-酒石酸又は(+)-10-カンファースルホン酸、を用いた結晶化により形成されたジアステレオマー塩、は本願では特に互いに分離され得る。

40

【0069】

本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類及び対応する立体異性体、並びに各場合に対応する酸、塩基、塩及び溶媒和物は毒物学的に安全であり、従って薬学的製剤の薬学的活性成分として適当である。

【0070】

従って本発明は更に、本発明の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボ

50

ン酸アミドの少なくとも1種を、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体の一つ、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回轉異性体の混合物の形態、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、特に好ましくは塩酸塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物と、場合によっては生理的に許容される補助物質とを含む薬学的製剤を提供する。

【0071】

本発明のこれらの薬学的製剤は、オピオイド受容体の調節、好ましくは μ オピオイド受容体の調節、ノルアドレナリン(NA)摂取の調節、好ましくはノルアドレナリン(NA)摂取の阻害、及び5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取の調節、好ましくは5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取の阻害、に特に適する。

10

【0072】

本発明の薬学的製剤は同様に、好ましくは少なくとも部分的にオピオイド受容体、特に μ オピオイド受容体、及び/又はノルアドレナリン(NA)受容体及び/又は5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)受容体が媒介する障害又は疾病の予防及び/又は治療に適する。

【0073】

本発明の薬学的製剤は同様に、好ましくは痛みの治療、好ましくは慢性疼痛、急性疼痛及び神経因性疼痛から選ばれる痛みの治療；禁断症状、記憶障害、神経変性疾患、好ましくはパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、及び多発性硬化症から成る群から選ばれるもの、てんかん、心臓血管障害、保水症(water retention conditions)、腸運動(下痢)、尿失禁、食欲不振、耳鳴り、痒み、鬱病、性機能不全、好ましくは勃起不全、又は気道疾患の予防及び/又は治療；食物摂取障害、好ましくは肥満症、過食症、拒食症、悪液質及びII型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)から成る群から選ばれるもの、の予防及び/又は治療；又は不安緩和；利尿；排尿反射の抑制；オピオイド中毒、好ましくはモルヒネ中毒、の可能性の低減；自発運動の調節；心臓血管系への作用、好ましくは動脈の血管拡張；又は電解質バランスの調節に適する。

20

【0074】

本発明の薬学的製剤は、特に好ましくは痛み、好ましくは慢性疼痛、急性疼痛及び神経因性疼痛から成る群から選ばれる痛みの治療に適する。

【0075】

30

本発明はまた、1種若しくはそれ以上の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドであって、場合によってはその純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回轉異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、特に好ましくは塩酸塩、又は各場合、対応する溶媒和物、特に水和物、の形態を含めた該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドの、オピオイド受容体の調節、好ましくは μ オピオイド受容体の調節、ノルアドレナリン(NA)摂取の調節、好ましくはノルアドレナリン(NA)摂取の阻害、又は5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取の調節、好ましくは5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)摂取の阻害、のための薬学的製剤の製造への使用を提供する。

40

【0076】

本発明はまた、1種若しくはそれ以上の一般式Iの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドであって、場合によってはその純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回轉異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、特に好ましくは塩酸塩、又は各場合、対応する溶媒和物、特に水和物、の形態を含めた該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドを、痛みの治療、好ましくは慢性疼痛、急性疼痛及び神経因性疼痛から選ばれる痛みの治療；禁断症状、記憶障害、神経変性疾患、好ましくはパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、及び/又は多発性硬化症から成る群から選ばれるもの、てんか

50

ん、心臓血管障害、保水症(water retention conditions)、腸運動(下痢)、尿失禁、食欲不振、耳鳴り、痒み、鬱病、性機能不全、好ましくは勃起不全、又は気道疾患の予防及び／又は治療；食物摂取障害、好ましくは肥満症、過食症、拒食症、悪液質及びII型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）から成る群から選ばれるもの、の予防及び／又は治療；又は不安緩和；利尿；排尿反射の抑制；オピオイド中毒、好ましくはモルヒネ中毒、の可能性の低減；自発運動の調節；心臓血管系への作用、好ましくは動脈の血管拡張；又は電解質バランスの調節のための薬学的製剤の製造に使用することを提供する。

【 0 0 7 7 】

本発明の薬学的製剤は、液体、半固体又は固体の投与形態、例えば注射用の溶液、ドロップ、液剤(succi)、シロップ、スプレー、懸濁液、錠剤、パッチ、カプセル、包帯剤(dressings)、座薬、軟膏、クリーム、ローション、ゲル、エマルジョン、エアゾール、又は多粒子形、例えば、場合によっては錠剤に加圧成形した、カプセル中に包装した、若しくは液体中に懸濁したペレット若しくは顆粒の形態、をとることができ、そしてそのまま投与することができる。

10

【 0 0 7 8 】

1種若しくはそれ以上の一般式Ⅰの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類であって、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び／又は回轉異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物、の形態にある該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類に加えて、本発明の薬学的製剤は、慣用的に更に、生理的に許容される薬学的補助物質であって、好ましくはマトリックス材料、充填剤、溶媒、希釈剤、表面活性剤、染料、保存料、崩壊剤、スリッパ剤、潤滑剤、芳香及び結合剤から成る群から選び得る補助物質を含む。

20

【 0 0 7 9 】

生理的に許容される補助物質の選択及びその使用量は、薬学的製剤を経口、皮下、非経口、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻内、頬内、直腸内、又は例えば皮膚、粘膜及び眼への感染により局部的に投与するかに依存する。

【 0 0 8 0 】

錠剤、被覆錠剤、カプセル、顆粒、ペレット、ドロップ、液剤及びシロップの形態の製剤は経口投与用に好ましく、一方、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥製剤及びスプレーは非経口、局部及び吸入投与用に好ましい。

30

【 0 0 8 1 】

一般式Ⅰの置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類であって、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び／又は回轉異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物、の形態にある該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類を、場合によっては皮膚浸透促進剤を添加して、溶解した形で貯蔵器(depot)中又は包帯剤(dressing)中に入れたものは、適当な経皮投与製剤である。

40

【 0 0 8 2 】

経口的又は経皮的に投与可能な製剤はまた、一般式Ⅰの特定の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類であって、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び／又は回轉異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物、の形態にある該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類を、遅延的に放出し得る。

【 0 0 8 3 】

本発明の薬学的製剤の製造は、当業者に知られた慣用の手段、器具、方法及び工程、例

50

えばA.R. Gennaro (編), "Remington's Pharmaceutical Sciences", 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 特に第8部、76~93章に記載された手段、器具、方法及び工程、の助けにより進行する。対応する文献の記述は本願に参照用に含められ、本願開示の一部とみなされる。

【0084】

患者に投与すべき、一般式Iの特定の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドであって、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー、ジアステレオマー及び/又は回転異性体の混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物、の形態にある該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドの量は変化し得、そして例えば患者の体重又は年齢、及び投与の態様、病気の兆候及び重症度に依存する。慣用的には、一般式Iの少なくとも1種の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドであって、場合によってはそのラセミ体、その純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、又はいかなる所望の混合比の立体異性体の混合物、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、又は各場合、対応する塩、特に生理的許容塩、又は対応する溶媒和物、特に水和物、の形態にある該置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドを0.05~500mg/kg(患者の体重)、好ましくは0.05~50mg/kg(患者の体重)投与する。

【0085】

薬理学的方法：

a) ヒト μ オピオイド受容体に対する親和性の決定方法

ヒト μ オピオイド受容体に対する親和性を、マイクロタイタープレート内の均質バッチ中で決定する。このために、一般式Iのテストすべき特定の置換5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドの希釈系列を、室温で90分間、全容量250 μ l中で、ヒト μ オピオイド受容体(μ オピエート受容体)を発現するCHO-K1細胞の受容体膜調製物(インキュベーションバッチ250 μ l当たりタンパク質15-40 μ g)[ベルギー、ザベンテム(Zaventem)のNENからのRB-HOM受容体膜調製物]と共に、1nmol(ナノモル)/lの放射性リガンド[³H]-ナロキソン[NET719、ベルギー、ザベンテム(Zaventem)のNENから]及び1mgのWGA-SPAビーズ[小麦胚芽凝集素SPAビーズ、ドイツ、フライブルグ、アマーシャム/ファーマシア(Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany)から]の存在下でインキュベートする。使用したインキュベーションバッファは、0.05 wt. %のナトリウムアジド及び0.06 wt. %の牛血清アルブミンを補充した50mmol/lのトリス-HClである。25 μ mol/lのナロキソンを追加して添加して、非特異的結合を決定した。一旦90分間のインキュベーション時間が過ぎると、マイクロタイタープレートで20分間1000gで遠心分離し、そして放射活性を β -カウンター[Microbeta-Trilux、ドイツ、フライブルグのパークネルマーワラック(PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany)製]で測定した。放射性リガンドがその結合位置からヒト μ オピエート受容体に移動した百分率を、テストすべき化合物の濃度1 μ mol/lにて決定し、特異的結合の阻害パーセントとする。一般式Iのテストすべき化合物のいろいろな濃度による移動百分率(パーセント)に基づき、放射性リガンドの約50%の移動をもたらすIC₅₀阻害濃度を計算した。テスト物質についてのK_i値は、チェン-ブラソフ式(Cheng-Prusoff equation)を用いた変換により得ることができる。

【0086】

b) ノルアドレナリン及び5-HT摂取阻害の決定方法：

ラット脳領域からのシナプトソームを、生体外での研究用に、刊行物“The isolation of nerve endings from brain”, E.G. Gray及びV.P. Whittaker著, J. Anatomy 96, 79-88頁, 1962年に記載されたようにして、新たに単離する。対応する文献の記載は本願に参照用に導入され、そして本願開示の一部とみなされる。

【0087】

組織[ノルアドレナリン摂取阻害の決定用の視床下部、及び5-HT摂取阻害の決定用の骨髄及び脳橋(pons)]を、氷冷0.32Mスクロース(組織100mg/1ml)中で、テフロン(登録商標

乳棒を有するガラス製ホモゲナイザー中で、840回転/分にて5回の完全な上下ストロークを用いて均質化する。

【0088】

均質化物を4で1000gにて10分間遠心分離する。引き続き17000gにて55分間遠心分離した後、シナプトソーム(P_2 フラクション)が得られ、それを0.32Mグルコースに再懸濁する〔0.5ml/100mg(元の重量)〕。

【0089】

特定の摂取を96穴マイクロタイタープレートで測定する。容量は250 μ lであり、そしてインキュベーションは室温(ほぼ20-25)にて O_2 雰囲気で行う。

【0090】

インキュベーション時間は、 $[^3H]$ -NAについては7.5分、そして $[^3H]$ -5-HTについては5分である。96個のサンプルを次にUnifilter GF/B(登録商標)マイクロタイタープレート(パッカード)を通してろ過し、そして"Brabdel MPXRI-96T細胞採取器(Cell-Harvester)"を用いて、インキュベートしたバッファ200mlで洗う。該Unifilter GF/Bプレートを1時間55で乾燥する。次に該プレートをBack seal(登録商標)(パッカード)で密封し、そして1穴当りシンチレーション流体35 μ lを加える〔Ultima Gold(登録商標)、パッカード〕。top seal(登録商標)(パッカード)で密封しそして平衡を確立した(約5時間)後、放射性を"トリラックス1450マイクロベータ(Trilux 1450 Microbeta)"〔ワラック(Wallac)〕中で決定する。

【0091】

上記の決定で使用したタンパク質の量は、例えば"Protein measurement with the folin phenol reagent", Lowry et al., J. Biol. Chem., 193, 265-275頁, 1951年に記載されたように、文献から知られた値に対応する。

【0092】

上記方法の詳細な記述は更に文献、例えばM.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand及びB. Wilffert, (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036頁、に見られる。

【0093】

各場合の対応する文献の記述は本願に参照用を含められ、本願開示の一部とみなされる。

【0094】

下記の特性をNA又は5-HTトランスポーターについて決定した：

NA摂取： $K_m = 0.32 \pm 0.11 \mu M$

5HT摂取： $K_m = 0.084 \pm 0.011 \mu M$

【0095】

c) 苦悶テストによる鎮痛効能の研究

一般式Iの本発明の化合物の鎮痛効能についての研究を、I.C. Hendershot及びJ. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240に倣って修正したマウスにおけるフェニルキノン誘発苦悶により行う。対応する文献の記述は本願に参照用を含められ、本願開示の一部とみなされる。

【0096】

体重25~30gの雄NMRIマウスをこの目的に使用した。10匹の動物のグループは化合物投与量を受け取り、テストすべき化合物を静脈内投与してから10分後、フェニルキノンの0.02%水溶液(フェニルベンゾキノン、ドイツ、デーゼンホッフエンのシグマ社；エタノールを5%添加して調製し、そして45の水浴中に貯蔵した溶液)0.3ml/マウスを腹腔内投与する。該動物を個々に観察かごに入れる。フェニルキノン投与後、5-20分の間の痛みで誘発されたストレッチング運動(苦悶反応=後足を伸縮しながら胴体を真っ直ぐにすること)の回数を記録するためにプッシュボタンカウンターを使用する。対照は、生理的食塩溶液のみを与えた動物により提供した。全ての化合物は10mg/kgの標準投与量でテストした。

【 0 0 9 7 】

本発明を、実施例を参照して以下に説明する。これらの説明は単に例として挙げたにすぎず、本発明の一般的概念を限定するものではない。

【実施例】

【 0 0 9 8 】

NMRスペクトルを、300MHzスペクトルについてはBruker DPX 300機器で、そして600MHzスペクトルについてはBruker DRX 600機器で測定した。

特定の薬品及び溶媒は通常の製造業者から購入した。

【 0 0 9 9 】

A)

一般式IIの化合物を製造するための一般的合成法：

一般式IV(式中、 R^3 は各場合、メチル基を示す)の特定の1H-メチル-ピロール-2-カルボン酸(50mmol)をトルエン200ml中に懸濁した。次に、氷浴で冷却しながら、水素化ナトリウム(NaH)100mmolをゆっくり加え、そして混合物をほぼ10分間室温で攪拌した。塩化オキサリル200mmolを添加した後、反応混合物を15分間還流し、次に過剰の塩化オキサリル及び反応媒体を回転蒸発器で除去した。

得られた残留物をジエチルエーテル200mlに再溶解し、一般式 NHR^4R^5 の対応するアミン100mmolとゆっくり合わせ、得られた反応混合物を2時間還流した。冷却後、反応混合物を50ml部分の水で3回洗った。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして回転蒸発器で蒸発させた。得られた粗生成物を更に精製することなく次の合成工程に使用した。

【 0 1 0 0 】

上記の一般的合成法で製造した一般式IIの化合物を以下の表1に掲げる：

【 0 1 0 1 】

【表1】

[1]	R^4	R^5	R^3	収率 [%]
II-1	CH_2 -フェニル	CH_2 -フェニル	CH_3	90
II-2	$[-(CH_2)_5-]$		CH_3	82
II-3	$[-(CH_2)_4-]$		CH_3	74
II-4	CH_2 -フェニル	CH_3	CH_3	93
II-5	CH_2 -フェニル	$CH(CH_3)_2$	CH_3	93
II-6	シクロヘキシル	CH_3	CH_3	89

[1]: 一般式IIの化合物

【 0 1 0 2 】

化合物II-1～II-6の構造は各場合 1H -NMR分光法により決定した。選択した化合物の化学シフトを以下に示す。

【 0 1 0 3 】

II-1 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ジベンジルアミド

δ (DMSO, 300 MHz) = 3.73 (s, 3 H, NCH_3) ; 4.58 - 4.72 (m, 4 H, CH_2Ph) ; 5.95 (dd, 1 H, $J = 2.6$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $N(CH_3)-CHCHCHC-[]$) ; 6.23 - 6.29 (m, 1 H, $N(CH_3)-CHCHCHC-[]$) ; 6.88 - 6.93 (m, 1 H, $N(CH_3)-CHCHCHC-[]$) ; 7.16 - 7.42 (m, 10 H, Ph)。

【 0 1 0 4 】

II-2 (1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-ピペリジン-1-イルメタノン

δ (DMSO, 300 MHz) = 1.45 - 1.68 (m, 6 H, N-[(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₂-]); 3.51 - 3.62 (m, 4 H, N-[(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₂-]); 3.65 (s, 3 H, NCH₃); 5.97 - 6.03 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.21 - 6.25 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.79 - 6.84 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]。

【0105】

II-4 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド

δ (DMSO, 300 MHz) = 2.99 (br. s, 3 H, NCH₃Bn); 3.71 (s, 3 H, NCH₃); 4.65 - 4.75 (m, 2 H, CH₂Ph); 5.96 - 6.04 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.28 - 6.41 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.87 - 6.93 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 7.18 - 7.43 (m, 5 H, Ph)。

10

【0106】

II-5 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルイソプロピルアミド

δ (DMSO, 300 MHz) = 1.15 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); 3.67 (s, 3 H, NCH₃); 4.52 - 4.67 (m, 3 H, CH₂Ph, CH(CH₃)₂); 5.95 - 6.03 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.25 - 6.34 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.80 - 6.86 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 7.15 - 7.36 (m, 5 H, Ph)。

【0107】

II-6 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド

δ (DMSO, 300 MHz) = 0.88 - 1.36 (m, 4 H, N]-CH(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂-[]); 1.44 - 1.85 (m, 6 H, N]-CH(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂-[]); 2.88 (s, 3 H, N-CH₃); 3.64 (s, 3 H, NCH₃); 4.03 - 4.19 (m, 1 H, N]-CH(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂-[]); 5.97 - 6.04 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.19 - 6.29 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]; 6.79 - 6.85 (m, 1 H, N(CH₃)-)-CHCHCHC-[]。

20

【0108】

B)

本発明の一般式 I の化合物の自動合成のための一般的手順。合成はツィマーク (Zymark) 製の自動合成器で行った。

バッチ量 一般式 V のアミナール 300 μ mol

一般式 II のピロール 300 μ mol

30

塩化アセチル 600 μ mol

ピペット容量 アミナール溶液 1 ml

ピロール溶液 1 ml

塩化アセチル溶液 0.6 ml

原液 CH₃CN 中の 0.3M アミナール溶液 (溶液 I)

CH₃CN 中の 0.3M ピロール溶液 (溶液 II)

CH₃CN 中の 1M 塩化アセチル溶液 (溶液 III)

【0109】

合成の実行:

一般式 V のアミナール化合物 300 μ mol (溶液 I, 1ml) をまず、20 で隔膜キャップを有する乾燥したネジ切ガラス小瓶に導入し、そして塩化アセチル 600 μ mol (溶液 III, 0.6ml) と合わせた。1 時間後、一般式 II のピロール誘導体 300 μ mol (溶液 II, 1ml) をピペットで加えた。反応溶液を 24 時間 20 で攪拌した。HCl 溶液 2ml (0.1M) 及び CH₂Cl₂ 2 ml を次にクエンチステーションで加えた。得られた溶液を 30 分間回転反応器中で混ぜた。磁気攪拌棒を除きそして容器を 2ml の CH₂Cl₂ で洗浄した。

40

【0110】

合成ワークアップ (work-up):

下部の有機相を除きそして捨てた。CH₂Cl₂ 4ml を渦発生器 (vortexer) に加え、次に更に 10 分間回転反応器中で混ぜた。遠心分離後、有機相を再度除去しそして捨て、水性相をもう 1 度 CH₂Cl₂ 4ml と合わせ、そして 7.5% 濃度の NaHCO₃ 溶液 0.7ml で pH8-9 に調整した。

50

溶液を回転反応器中で激しく混ぜ、そして遠心分離後、有機相を分離しそして収集した。水性相をもう1度同様にしてCH₂Cl₂ 4mlで抽出した。合わせた有機相を次にMgSO₄カートリッジ上で乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。化合物の更なる精製は分取HPLCにより行った。

【 0 1 1 1 】

一般式Iの本発明の下記例の化合物をこの方法で製造した：

実施例1:

1-メチル-5-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル-メチルアミド

MS: (ESI) m/z = 339 [M⁺ + 1] ; 241。

10

【 0 1 1 2 】

実施例2:

5-アゼパン-1-イルメチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-ピロリジン-1-イルメタノン

MS: (ESI) m/z = 290 [M⁺ + 1] ; 219 ; 191。

【 0 1 1 3 】

実施例3:

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピロリジン-1-イルメタノン

MS: (ESI) m/z = 290 [M⁺ + 1] ; 191。

【 0 1 1 4 】

実施例4:

1-メチル-5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルアミド

MS: (ESI) m/z = 312 [M⁺ + 1] ; 241。

【 0 1 1 5 】

実施例5:

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル-メチルアミド

MS: (ESI) m/z = 340 [M⁺ +1] ; 241。

【 0 1 1 6 】

実施例6:

1-(5-ジベンジルカルバモイル-1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

MS: (ESI) m/z = 475 [M⁺ +1] ; 317 ; 198。

【 0 1 1 7 】

実施例7:

5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド

MS: (ESI) m/z = 409 [M⁺ +1] ; 233。

【 0 1 1 8 】

実施例8:

[5-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン

MS: (ESI) m/z = 381 [M⁺ +1] ; 205。

【 0 1 1 9 】

実施例9:

1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル-イソプロピルアミド

MS: (ESI) m/z = 368 [M⁺ +1] ; 269。

【 0 1 2 0 】

実施例10:

50

[1-メチル-5-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロール-2-イル]-ピペリジン-1-イルメタノン

MS: (ESI) $m/z = 304 [M^+ + 1]$; 205.

【 0 1 2 1 】

薬理学的研究：

a) μ 受容体に対する親和性

本発明の5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミドの μ 受容体に対する親和性を上記のようにして決定した。いくつかの選択した化合物の値を以下の表1に示す。

【 0 1 2 2 】

【表2】

実施例の化合物	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	OR μ 1ヒト ナロキソン阻害[%]
3	]- (CH ₂) ₅ - [-2-CH ₃		]- (CH ₂) ₄ - [		CH ₃	83
10	]- (CH ₂) ₅ - [-2-CH ₃		]- (CH ₂) ₅ - [		CH ₃	86

10

b) 5-HT摂取阻害及びノルアドレナリン(NA)摂取阻害

【 0 1 2 3 】

本発明の5-アミノメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド類の5-HT再摂取阻害及びノルアドレナリン再摂取阻害を上記のようにして決定した。いくつかの選択した化合物の値を以下の表2に示す。

【 0 1 2 4 】

【表3】

実施例の 化合物	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	5HT摂取 阻害 [2]	NA摂取 阻害 [3]
1	]- (CH ₂) ₅ - [-4-CH ₃		CH ₃	CH ₂ -フェニル	CH ₃	70	81
2	]- (CH ₂) ₆ - [		]- (CH ₂) ₄ - [		CH ₃	60	
3	]- (CH ₂) ₅ - [-2-CH ₃		]- (CH ₂) ₄ - [		CH ₃	52	
4	]- (CH ₂) ₄ - [		CH ₃	CH ₂ -フェニル	CH ₃		82
5	]- (CH ₂) ₅ - [-2-CH ₃		CH ₃	CH ₂ -フェニル	CH ₃		81
6	]- (CH ₂) ₅ - [-4-CO ₂ CH ₂ CH ₃		CH ₂ - フェニル	CH ₂ -フェニル	CH ₃		74
7	]- (CH ₂) ₅ - [-4- CH ₂ フェニル		CH ₃	シクロヘキシ ル	CH ₃		62
8	]- (CH ₂) ₅ - [-4- CH ₂ フェニル		]- (CH ₂) ₅ - [		CH ₃		61
9	]- (CH ₂) ₅ - [-2-CH ₃		CH ₂ - フェニル	CH(CH ₃) ₂	CH ₃		59

20

30

40

[2] 5-HT摂取、ラット、10 μ M、阻害%

[3] NA摂取、ラット、10 μ M、阻害%

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/12

(72)発明者 ヤグシュ, ウッツ - ペーター
ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 6 6, ビスマルクシュトラッセ 1 6 1

(72)発明者 エングルベルガー, ヴェルナー
ドイツ連邦共和国, シュトルベルク 5 2 2 2 3, ゾンネンヴェーク 1

(72)発明者 ヘンニース, ハーゲン - ハイน์リッヒ
ドイツ連邦共和国, ジンメラート 5 2 1 5 2, アイヒャーシャイド 5 6

(72)発明者 ケーゲル, パベッテ - イボンネ
ドイツ連邦共和国, ランゲル - ヴェーヘ - ハーミッヒ 5 2 3 7 9, アム・デンス 2 8

審査官 富永 保

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 1 5 9 0 4 (J P , A)
Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(21), 4198-210

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
CA/REGISTRY(STN)