

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4417108号
(P4417108)

(45) 発行日 平成22年2月17日 (2010.2.17)

(24) 登録日 平成21年12月4日 (2009.12.4)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4	(2006. 01)	C O 7 D 4 0 1 / 0 4	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	
A 6 1 P 1 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 P 1 / 0 0	

請求項の数 11 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-536226 (P2003-536226)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月10日 (2002.10.10)
 (65) 公表番号 特表2005-505625 (P2005-505625A)
 (43) 公表日 平成17年2月24日 (2005.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011372
 (87) 国際公開番号 W02003/033486
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)
 審査請求日 平成17年9月28日 (2005.9.28)
 (31) 優先権主張番号 01203926.9
 (32) 優先日 平成13年10月15日 (2001.10.15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナム
 ローゼ・フェンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ジヤンセン, フラン・エドゥアール
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・トウ
 ルンホウトセベーク30・ジヤンセン・フ
 アーマシューチカ・ナムローゼ・フェン
 ノートシャツプ

最終頁に続く

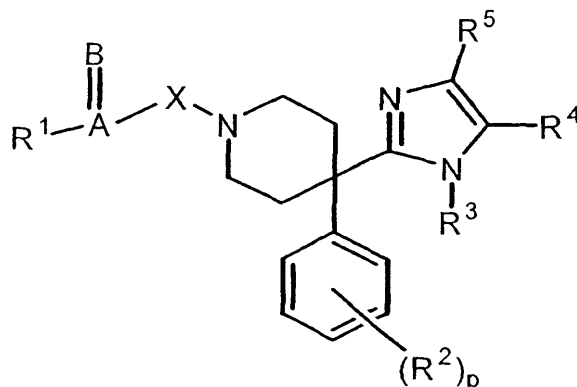
(54) 【発明の名称】 新規な置換された4-フェニル-4-[1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン誘導体および選択的非ペプチドデルタオピオイドアゴニストとしてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



(I)

10

【式中】

A = BはC = O、C = N - R⁶ (ここで、R⁶は水素もしくはシアノである)、C = S、S = O、SO₂およびC = CR⁷R⁸ (ここで、R⁷およびR⁸は各々独立して水素、ニトロもしくはアルキルである) の群から選択され;

20

Xは共有結合もしくは $-CH_2$ であり；

R^1 はアルキルオキシ、Ar-アルキルオキシ、アルキル、ポリハロアルキル、アルキルオキシアルキル、Ar-アルキル、Het-アルキル、Ar、ピペラジニル、ピロリル、チアゾリル、ピロリジニルおよび NR^9R^{10} （ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立して水素、アルキル、Ar、Ar-アルキル、ピリジニルもしくはアルキルオキシカルボニルアルキルである）の群から選択されるか；またはA=Bおよび R^1 は一緒になってベンゾキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリルおよびピリミジニルの群から選択される基を形成し；

R^2 はアルキルオキシもしくはハロであり；

R^3 はアルキル、Ar、Ar-アルキル、Ar-アルケニル、Het、Het-アルキルもしくはHet-アルケニルであり；

R^4 、 R^5 は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロもしくはヒドロキシアルキルであり；

pは0、1、2もしくは3に等しい整数であり；

アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基であるか；または3～7個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素（シクロアルキル）基であるか；または1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基に結合した3～7個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素基であり；ここで、各炭素原子は場合によりアミノ、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ホルミルもしくはカルボキシで置換されていてもよく；

アルケニルは1個もしくはそれ以上の二重結合を有する上記で定義したとおりのアルキル基であり；

Arは、各置換基がヒドロキシ、メチルオキシ、エチルオキシ、フェニルオキシ、トリハロメチルオキシ、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、クロロホルミル、カルボキシ、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、フェニル、ニトロ、メチルチオまたは SO_2-C_{1-3} アルキルの群から独立して選択される、1個もしくはそれ以上の置換基で各々場合により置換されていてもよい、フェニルもしくはナフチルであり；

ハロはフルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードの群から選択される置換基であり；

ポリハロアルキルは、1個もしくはそれ以上の炭素原子が1個もしくはそれ以上のハロ原子で置換されている、1～6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基または3～7個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素基であり；

Hetは Het^1 、 Het^2 および Het^3 の群から選択される複素環式基であり、

Het^1 はピロリジニル、ジオキサリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ジオキシル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびテトラヒドロフランニルの群から選択される脂肪族単環式複素環式基であり；

Het^2 は2H-ピロリル、ピロリニル、イミダゾリニルおよびピラゾリニルの群から選択される単環式複素環式基であり；

Het^3 はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルの群から選択される芳香族単環式複素環式基；もしくはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフランニルおよびベンゾチエニルの群から選択される芳香族二環式複素環式基であり；各単環式および二環式複素環式基は、場合により、炭素および/もしくはヘテロ原子上で、ハロ、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキル、Ar、Ar-アルキルもしくはピリジニルで置換されていてもよい]

の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体もしくはその互変異性体、または[4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル-ピペリジン-1-イル]酢酸；4-(1-ベンジル-1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボアルデヒド ; もしくは 4 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - N - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド。

【請求項 2】

X が共有結合であることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R³ が、ハロ、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ヒドロキシ、メチルオキシ、エチルオキシおよびジエチルアミノカルボニルの群から選択される少なくとも 1 個の置換基で各々独立して置換されている、フェニルアルキルおよびナフチルの群から選択されることを特徴とする請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

A = B が C = O もしくは SO₂ であり、R¹ がアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、Ar もしくは NR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹ および R¹⁰ は各々独立して水素もしくは Ar である) であるか ; または A = B および R¹ が一緒になってベンゾキサゾリル基を形成し ; p が 0 であり ; R³ が場合によりヒドロキシ、アルキルもしくはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいベンジルであり、そして R⁴ および R⁵ が各々水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

1 - エトキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

20

1 - プロピルオキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

1 - エトキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

1 - エトキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

1 - イソプロピルオキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

1 - エトキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - [[4 - (メトキシカルボニル) フェニル] メチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

30

1 - ベンゾイル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

1 - (メトキシアセチル) - 4 - フェニル - 4 - [1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

4 - [[2 - (1 - ベンゾイル - 4 - フェニル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] - メチルベンゾエート ;

4 - [[2 - [1 - (2 - ベンゾキサゾリル) - 4 - フェニル - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] メチル] - メチルベンゾエート ;

1 - ベンゾイル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;

40

1 - エトキシカルボニル - 4 - フェニル - 4 - [1 - [1 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] エチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン ; および

N, 4 - ジフェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 1 - ピペリジンスルホンアミド

の群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

薬剤としての使用のための請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

製薬学的に許容しうる担体および請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の化合物の治療的に有効な量を有効成分として含んでなる製薬学的組成物。

50

【請求項 8】

中枢的に媒介される疼痛 (centrally mediated pain)、末梢的に媒介される疼痛 (peripherally mediated pain)、構造組織もしくは軟組織損傷に関連する疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛および急性の疼痛および慢性の疼痛の群から選択される疼痛症状、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、脳卒中後疼痛症候群、群発性頭痛もしくは片頭痛、関節炎、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、呼吸機能障害、機能性下痢、非潰瘍誘発性 (non-ulcerogenic) 消化不良、失禁および過敏性腸症候群 (IBS) の処置において用いるための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくは請求項 7 に記載の製薬学的組成物の使用。

10

【請求項 9】

疼痛症状が中枢的に媒介される疼痛 (centrally mediated pain)、末梢的に媒介される疼痛 (peripherally mediated pain)、構造組織もしくは軟組織損傷に関連する疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛、急性の疼痛および慢性の疼痛から選択される請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

急性の疼痛症状が急性損傷、外傷もしくは手術により引き起こされ、そして慢性の疼痛症状が神経障害性症状により引き起こされる請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物を活性化化合物もしくは請求項 7 に記載の製薬学的組成物として含有することを特徴とする疼痛症状の処置剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 4 - フェニル - 4 - [1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン誘導体、それらの製造方法および特に選択的非ペプチド - オピオイドアゴニストとしての薬剤におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、少なくとも 3 集団のオピオイド受容体 (ミュー (μ)、デルタ (δ) および kappa (κ) 受容体として一般に知られている) の存在が確立し、立証されており、そして 3 集団全てが、ヒトを包含する多数の種の中核および末梢神経系に存在するようである (非特許文献 1)。

30

【0003】

これらのオピオイド受容体サブタイプの 1 つもしくはそれ以上の調節は、動物モデルにおいて認められる様々な効果を引き起こすことができ、各受容体の独特の薬理学的プロファイルをもたらしている。例えば、 δ - アゴニストは、マウス、ラット、げっ歯類、霊長類においてそしてヒトにおいてさえ異なる疼痛症状における鎮痛効果 (脊柱および脊柱上の両方) を与え (非特許文献 2)、成長ホルモンの放出を増加し、そしてドーパミン放出を抑制するようであり、一方、 μ - アンタゴニストは鎮痛効果がなく、そして成長ホルモンの放出を減少する (非特許文献 3)。

40

【0004】

いくつかの実験はまた、 μ - 鎮痛薬が、 μ - および δ - 受容体活性化と関連する通常の副作用も欠き得ることも示唆する (非特許文献 4)。

【0005】

動物モデルはまた、 μ - オピオイド受容体アゴニストが胃腸管 (例えば、止痢効果) および気道 (例えば、呼吸活動への刺激効果) に直接効果を与え得ることも実証している。さらに、 μ - オピオイド受容体アゴニストは、様々な薬理学的効果において相乗作用的役割を果たし得ることが示されている。実際、それらは、 μ - アゴニストの中核 (central) 痛覚抑制および鎮咳活性を正に調節し、これらの麻酔薬に関連する都合の悪い副

50

作用を遅らせる減少した用量の療法をもたらす。興味深いことに、ある μ -オピオイド受容体アゴニストの免疫刺激活性は、ヒトにおける免疫不全疾患の治療戦略の開発において有益であり得る（非特許文献5）。

【0006】

それらの重要な薬理的価値を考慮すると、アゴニストとしてのそれらの作用において（弱いアンタゴニスト作用を示すかもしくは示さない）そして μ -受容体に対して（ μ -もしくは δ -オピオイド受容体サブタイプに弱い選択を示すかもしくは示さない）両方で選択的である μ -オピオイド受容体アゴニストの必要性がある。さらに、そのような化合物は、全身経路による投与には不安定であるので、そのような μ -オピオイド受容体アゴニストは事実上ペプチド性であるべきではない。

10

【0007】

現在既知の非ペプチド性デルタオピオイド受容体アゴニストは、インドロ - およびベンゾフラノモルフィナン（Searle & Coによる特許文献1、Astra ABによる特許文献2）、オクタヒドロイソキノリン（例えば、特許文献3に公開された、Tory Inc.によるTAN-67およびSmithkline Beecham SPAによる特許文献4）、ピペラジン誘導体（例えば、特許文献5に公開された、Wellcome FoundationによるBW373U86およびSNC80）、ピロオクタヒドロイソキノリン（Smithkline Beecham SPAによる特許文献6）、エチルアミン誘導体（Nippon Shinyaku Co. Ltd.による特許文献7）、トリアザスピロデカノン（Meiji Seika Kaisha Ltd.による特許文献8）ならびに置換されたアミノ誘導体（Grüenthal GmbHにより特許文献9）を含んでなる。

20

【0008】

Astra ABによる特許文献10および特許文献11は、鎮痛活性を有するピペリジン誘導体を開示している。該化合物は、本発明の化合物に構造的に関係しない。

【0009】

Pfizer Products Inc.による特許文献12は、オピオイド受容体リガンドとしてある種の4-フェニル-4-ヘテロアリアルピペリジン誘導体を開示している。該化合物は、とりわけ、2価の結合基置換を欠く、ピペリジニル窒素置換の性質において現在の出願におけるものと構造的に異なる。

30

【0010】

Janssen Pharmaceutica N.V.による特許文献13において、本発明に記載のいくつかの化合物を用いる抗ヒスタミン性スピロ化合物の合成の経路が一般的に開示されている。しかしながら、該化合物は、先行技術出願において例示されておらず、また、それらが μ -オピオイド受容体アゴニスト特性を有するかもしれないという示唆もない。

【非特許文献1】Lord, J. A. H. et al., Nature 1977, 267, 495

【非特許文献2】Moulin et al. Pain, 1985, 23, 213

【非特許文献3】Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill, 1996, 525

40

【非特許文献4】Galligan et al., J. Pharm. Exp. Ther. 1984, 229, 641

【非特許文献5】Dondio et al. Review: Non-peptide μ -opioid agonists and antagonists, Exp. Opin. Ther. Patents, 1997, 10, 1075

【特許文献1】US-5354863 (1994) 明細書

【特許文献2】WO-9531464 (1995) 明細書

【特許文献3】JP-4275288 (1992) 明細書

50

- 【特許文献4】WO - 9 7 1 0 2 1 6 (1 9 9 7) 明細書
 【特許文献5】WO - 9 3 1 5 0 6 2 (1 9 9 3) 明細書
 【特許文献6】WO - 9 5 0 4 7 3 4 (1 9 9 5) 明細書
 【特許文献7】WO - 9 6 2 2 2 7 6 (1 9 9 6) 明細書
 【特許文献8】WO - 0 1 4 6 1 9 2 (2 0 0 1) 明細書
 【特許文献9】EP - 8 6 4 5 5 9 (1 9 9 8) 明細書
 【特許文献10】WO - 9 8 2 8 2 7 0 (1 9 9 8) 明細書
 【特許文献11】WO - 9 8 2 8 2 7 5 (1 9 9 8) 明細書
 【特許文献12】EP 1 0 3 8 8 7 2 A 1 (2 0 0 0) 明細書
 【特許文献13】WO 0 0 / 3 7 4 7 0 (2 0 0 0) 明細書

10

【発明の開示】

【0011】

ピペリジン部分に基づく、新規なクラスの非常に選択的な μ -オピオイド受容体アゴニストを提供することは本発明の目的である。減少した副作用を有する鎮痛薬として有用な μ -オピオイド受容体アゴニストを提供することは本発明の別の目的である。 μ -オピオイド受容体を介した疾患に有効な μ -オピオイド受容体アゴニストを提供することは本発明のさらなる目的である。

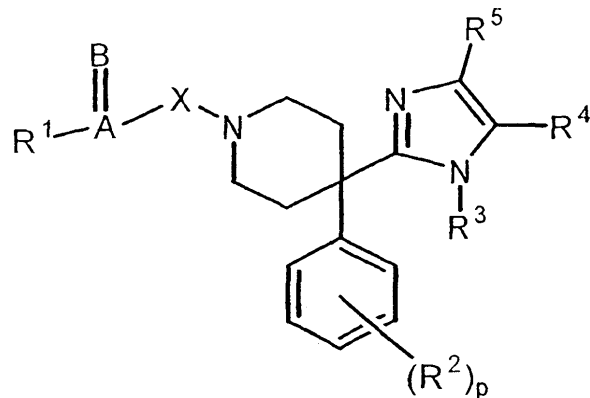
【0012】

本発明は一般式 (I)

【0013】

【化1】

20



(I)

30

【0014】

[式中:]

A = B は 2 価の 結合基であり;

X は 共有結合、 $-CH_2-$ もしくは CH_2CH_2- であり;

R^1 は 水素、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、Ar-オキシ、Het-オキシ、Ar-カルボニルオキシ、Het-カルボニルオキシ、Ar-アルキルオキシ、Het-アルキルオキシ、アルキル、ポリハロアルキル、アルキルオキシアルキル、Ar-アルキル、Het-アルキル、Ar、Het、チオ、アルキルチオ、Ar-チオ、Het-チオもしくは NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は 各々 独立して 水素、アルキル、Ar、Ar-アルキル、Het、Het-アルキル、Ar-カルボニル、Het-カルボニルもしくはアルキルオキシカルボニルアルキルである) であるか; または A = B および R^1 は 一緒になって 場合により 置換 されて いても よい 半芳香族 もしくは 芳香族 炭素 環式 もしくは 複素 環式 基 Het² もしくは Het³ を 形成 して;

40

R^2 は ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、フェニルオキシ、フェニルカルボニルオキシ、ハロ、シアノ、アルキル、ポリハロアルキル、アルキルオキシアルキル、ホルミル、カルボキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジアルキルアミノカルボニル、フェニル、ニトロ、アミ

50

ノ、モノ - もしくはジアルキル - アミノ、チオまたはアルキルチオであり；

R^3 はアルキル、Ar、Ar - アルキル、Ar - アルケニル、Ar - カルボニル、Het、Het - アルキル、Het - アルケニルもしくはHet - カルボニルであり；

R^4 、 R^5 は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロもしくはヒドロキシアルキルであり；

p は 0、1、2 もしくは 3 に等しい整数である；

に記載の新規な置換された 4 - フェニル - 4 - [1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ペリジン誘導体、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびその N - オキシド形態に関する。

【 0 0 1 5 】

本願の構成において、アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基であるか；または 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素（シクロアルキル）基であるか；または 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基に結合した 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素基であり；ここで、各炭素原子は場合によりアミノ、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ホルミルもしくはカルボキシで置換されていてもよい。好ましくは、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチルである。

【 0 0 1 6 】

本願の構成において、アルケニルは 1 個もしくはそれ以上の二重結合を有する上記に定義するようなアルキル基である。好ましくは、アルケニルはエテニルおよびプロベニルである。

【 0 0 1 7 】

本願の構成において、Ar は、各置換基がヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、フェニルオキシ、フェニルカルボニルオキシ、ハロ、シアノ、アルキル、ポリハロアルキル、アルキルオキシアルキル、ホルミル、ハロホルミル、カルボキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジアルキルアミノカルボニル、フェニルアルキル、フェニル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジアルキル - アミノ、チオ、アルキルチオまたは $SO_2 - CH_3$ の群から独立して選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基で各々場合により置換されていてもよい、フェニルおよびナフチルの群から選択される同素環である。好ましくは、Ar は、ヒドロキシ、メチルオキシ、エチルオキシ、フェニルオキシ、トリハロメチルオキシ、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、クロロホルミル、カルボキシ、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、フェニル、ニトロ、メチルチオ、トリフルオロメチルオキシもしくは $SO_2 - C_{1-3}$ アルキルで各々場合により置換されていてもよい、ナフチルもしくはフェニルである。

【 0 0 1 8 】

本願の構成において、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの群から選択される置換基であり、そしてポリハロアルキルは、1 個もしくはそれ以上の炭素原子が 1 個もしくはそれ以上のハロ原子で置換されている、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和した炭化水素基または 3 ~ 7 個の炭素原子を有する環式の飽和した炭化水素基である。好ましくは、ハロはブロモ、フルオロもしくはクロロであり、そして好ましくは、ポリハロアルキルはトリフルオロメチルである。

【 0 0 1 9 】

本願の構成において、Het は Het^1 、 Het^2 および Het^3 の群から選択される複素環式基である。 Het^1 はピロリジニル、ジオキサリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキシリル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびテトラヒドロフリルの群から選択される脂肪族単環式複素環式基である。 Het^2 は 2 H - ピロリル、ピロリニル、イミダゾリニルおよびピラゾリニルの群か

10

20

30

40

50

ら選択される半芳香族単環式複素環式基である。Het³はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルもしくはトリアジニルの群から選択される芳香族単環式複素環式基；またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾフラニルおよびベンゾチエニルの群から選択される芳香族二環式複素環式基であり；各単環式および二環式複素環式基は場合により、炭素および/もしくはヘテロ原子上でハロ、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキル、Ar、Ar-アルキルもしくはピリジニルで置換されていてもよい、

化合物の興味深い群は、A = BがC = O、C = N - R⁶（ここで、R⁶は水素もしくはシアノである）、C = S、S = O、SO₂およびC = C R⁷ R⁸（ここで、R⁷およびR⁸は各々独立して水素、ニトロもしくはアルキルである）の群から選択される式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。

【0020】

化合物の別の興味深い群は、R¹がアルキルオキシ、Ar-アルキルオキシ、アルキル、ポリハロアルキル、アルキルオキシアルキル、Ar-アルキル、Het-アルキル、Ar、ピペラジニル、ピロリル、チアゾリル、ピロリジニルおよびNR⁹R¹⁰（ここで、R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素、アルキル、Ar、Ar-アルキル、ピリジニルもしくはアルキルオキシカルボニルアルキルである）の群から選択される式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。

【0021】

化合物の別の興味深い群は、A = BおよびR¹が一緒になってHet²およびHet³の群から選択される基を形成する式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。さらに好ましくは、A = BおよびR¹は一緒になってベンゾキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリルおよびピリミジニルの群から選択される基を形成する。

【0022】

化合物のさらに別の興味深い群は、Xが共有結合もしくは-CH₂-部分である式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。好ましくは、Xは共有結合である。

【0023】

化合物のさらに別の興味深い群は、R²がアルキルオキシもしくはハロである式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。

【0024】

化合物のさらに別の興味深い群は、R³が、ハロ、アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ、アルキルオキシおよびジアルキルアミノカルボニルの群から選択される少なくとも1個の置換基で各々独立して置換される、フェニルアルキルおよびナフチルの群から選択される式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN - オキシド形態である。

【0025】

R³がアルキルである場合、優先的に、アルキルはシクロヘキシルメチルである。

【0026】

化合物のさらに別の興味深い群は、A = BがC = OもしくはSO₂であり、R¹がアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、ArもしくはNR⁹R¹⁰（ここで、R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素もしくはArである）であるか；またはA = BおよびR¹が一

10

20

30

40

50

緒になってベンゾキサゾリル基を形成し；pが0であり；R³が場合によりヒドロキシ、アルキルもしくはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいベンジルであり、そしてR⁴およびR⁵が各々水素である式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN-オキシド形態である。

【0027】

さらに特に、以下の化合物は最も好ましい化合物である：

1-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-プロピルオキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-イソプロピルオキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-ベンゾイル-4-フェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-(メトキシアセチル)-4-フェニル-4-[1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

4-[[2-(1-ベンゾイル-4-フェニル-4-ピペリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-メチルベンゾエート；

4-[[2-[1-(2-ベンゾキサゾリル)-4-フェニル-4-ピペリジニル]-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-メチルベンゾエート；

1-ベンゾイル-4-フェニル-4-[1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン；

1-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-[1-[1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジンおよび

N,4-ジフェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピペリジンスルホンアミド。

【0028】

製薬学的に許容しうる酸付加塩は、式(I)に記載の化合物が形成することができる治療的に有効な無毒の酸付加塩形態を含んでなると定義する。該酸付加塩は、式(I)に記載の化合物の塩基形態を適切な酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、特に、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸；有機酸、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸 p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸およびパモ酸で処理することにより得ることができる。

【0029】

酸性プロトンを含む式(I)に記載の化合物はまた、適切な有機および無機塩基での処理によりそれらの治療的に有効な無毒の塩基付加塩に転化することもできる。適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、特に、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム塩、有機塩基との塩、例えば、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒブラミン(hybramine)塩、ならびにアミノ酸、例えばアルギニンおよびリシンの塩を含んでなる。

【0030】

10

20

30

40

50

逆に、該酸もしくは塩基付加塩形態は、適切な塩基もしくは酸での処理により遊離形態に転化することができる。

【0031】

本願の構成において用いる場合、付加塩という用語はまた、式(I)に記載の化合物ならびにその塩が形成することができる溶媒和物も含んでなる。そのような溶媒和物は、例えば、水和物およびアルコールである。

【0032】

「立体化学的異性体」という用語は、本明細書において用いる場合、式(I)の化合物が有することのできる全ての可能な異性体を定義する。他に記載するかもしくは示さない限り、化合物の化学名称は、全ての可能な立体化学的異性体の混合物を意味し、該混合物は基本分子構造の全てのジアステレオマーおよび鏡像異性体を含有する。さらに特に、ステレオジェン中心はRもしくはS立体配置を有することができ；2価の環式の(部分的に)飽和した基上の置換基は、シスもしくはトランス立体配置のいずれかを有することができる。式(I)の化合物の立体化学的異性体は、明らかに本発明の範囲内に包含されるものとする。

10

【0033】

CAS命名法の慣例に従って、既知の絶対立体配置の2個のステレオジェン中心が分子に存在する場合、RもしくはS記述子が、最も低い番号が付けられたキラル中心、参照中心(reference center)に割り当てられる(カーン-インゴールド-プレローグ順位付け規則に基づく)。第二のステレオジェン中心の立体配置は、相対的記述子[R*, R*]もしくは[R*, S*]を用いて示され、ここで、R*はいつも参照中心として特定され、そして[R*, R*]は同じキラリティーを有する中心を示し、そして[R*, S*]は異なっているキラリティーの中心を示す。例えば、分子における最も低い番号が付けられたキラル中心がS立体配置を有し、そして第二の中心がRである場合、立体記述子はS-[R*, S*]と特定される。「」および「」が用いられる場合：最も低い環番号を有する環系における不斉炭素原子上の最優先置換基の位置は、任意にいつも、環系により決定される平均平面の「」位置にある。参照原子上の最優先置換基の位置に対する環系における他の不斉炭素原子上の最優先置換基の位置は、それが環系により決定される平均平面の同じ側である場合には「」、もしくはそれが環系により決定される平均平面の反対側である場合には「」と命名される。

20

30

【0034】

ピペリジニル部分における4位の置換された炭素原子はアキラル原子であることに留意し；従って、式(I)の化合物は、キラル置換基R¹、R²、R³、R⁴もしくはR⁵によってそれらの構造に少なくとも1個のステレオジェン中心を有することのみできる。

【0035】

式(I)の化合物の互変異性体は、例えばエノール基がケト基に転化される(ケト-エノール互変異性)式(I)の化合物を含んでなるものとする。

【0036】

式(I)に記載の化合物のN-オキシド形態は、1個もしくは数個の窒素原子がいわゆるN-オキシド、特にピペリジン部分および/もしくはイミダゾール部分の窒素が酸化されるN-オキシドに酸化される式(I)の化合物を含んでなるものとする。

40

【0037】

以下に記述する方法において製造されるような式(I)の化合物は、鏡像異性体のラセミ混合物の形態で合成することができ、それらを当該技術分野で既知の分割方法に従って相互から分離することができる。式(I)のラセミ化合物は、適当なキラル酸との反応により対応するジアステレオマー塩形態に転化することができる。次に、該ジアステレオマー塩形態を例えば選択もしくは分別結晶化により分離し、そして鏡像異性体をアルカリによりそれから遊離させる。式(I)の化合物の鏡像異性体を分離する代わりに方法には、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーが含まれる。該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発材料の対応する純粋な立体化

50

学的異性体から得ることもできる。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、該化合物は、立体特異的製造方法によって合成される。これらの方法は、鏡像異性的に純粋な出発材料を都合よく用いる。

【0038】

本発明はまた、本発明に記載の化合物を生成せしめるようにインビボにおいて分解される、本発明に記載の薬理的に有効な化合物の誘導体化合物（通常、「プロドラッグ」と呼ばれる）も含んでなる。プロドラッグは、通常（しかし、常にとは限らない）、それらが分解される化合物より標的受容体で効能が低い。プロドラッグは、所望の化合物が、その投与を困難もしくは非効率的にする化学的もしくは物理的性質を有する場合に特に有用である。例えば、所望の化合物は不十分にしか溶解できない可能性があり、粘膜上皮を越えて不十分に輸送される可能性があり、もしくは望ましくない短い血漿半減期を有する可能性がある。プロドラッグに関するさらなる説明は、Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112 - 176、および Drugs, 1985, 29, pp. 455 - 473に見出すことができる。

10

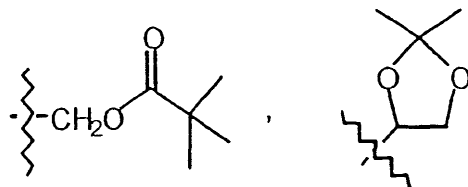
【0039】

本発明に記載の薬理的に有効な化合物のプロドラッグ形態は、一般に、エステル化もしくはアミド化される酸性基を有する、式(I)に記載の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN-オキシド形態である。そのようなエステル化される酸性基に含まれるのは、式 -COOR^x の基であり、ここで、R^x は C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジルもしくは以下の基：

20

【0040】

【化2】



30

【0041】

の一つである。アミド化される基には、式 -CONR^yR^z の基が包まれ、ここで、R^y は H、C₁₋₆ アルキル、フェニルもしくはベンジルであり、そして R^z は -OH、H、C₁₋₆ アルキル、フェニルもしくはベンジルである。

【0042】

アミノ基を有する本発明に記載の化合物は、マンニヒ塩基を生成せしめるためにケトンもしくはホルムアルデヒドのようなアルデヒドで誘導体化することができる。この塩基は、水溶液中で一次速度式で加水分解する。

【0043】

意外にも、本発明に記載の化合物は治療において、特に、様々な疼痛症状、例えばそして特に中枢的に媒介される疼痛、末梢的に媒介される疼痛、構造組織もしくは軟組織損傷に関連する疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛、ならびに急性損傷、外傷もしくは手術により引き起こされるような急性の疼痛、ならびに神経障害性症状、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、脳卒中後疼痛症候群および群発性頭痛もしくは片頭痛により引き起こされるような慢性の疼痛の処置に有用であることが示されている。

40

【0044】

本発明に記載の化合物はまた、関節炎、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、呼吸機能障害、機能性下痢、非潰瘍誘発性消化不良および失禁の処置にも有用であることができる。そのような使用はまた、WO/9852929 (Pfizer Ltd, 1998)にも文書化

50

されている。

【0045】

ヒト結腸上のデルタオピオイド受容体の存在はまた、放射性リガンド結合およびオートラジオグラフィ研究の両方によっても実証されている。結合の最大密度(80-90%)は、輪状および縦走平滑筋層間に位置する筋層間神経叢のニューロンに位置づけられており、低密度の受容体は、平滑筋層上に位置する。機能研究において、デルタ-オピオイドアゴニストは、ヒト結腸におけるコリン作動性および非コリン作動性興奮性神経伝達の両方を抑制することができる。これらの結果に基づき、デルタ-オピオイド受容体アゴニストは、ヒトにおける結腸運動性を抑制すると考えられる。また、末梢的に作用する選択的デルタ-オピオイドアゴニストUK-321130は、前臨床モデルにおいて結腸運動性の強力な用量に依存する抑制を示したことも明らかにされている。従って、本発明の化合物はまた、過敏性腸症候群(IBS)の処置に対しても請求される。

10

【0046】

従って、本発明は、薬剤としての使用のための上記に定義するような式(I)の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN-オキシド形態に関する。

【0047】

インビトロ受容体および神経伝達物質シグナル伝達研究は、本願においてさらに記述するように、デルタ、ミューおよびカッパオピオイド受容体アゴニスト活性を評価するために用いることができる。

20

【0048】

本発明はまた、製薬学的に許容しうる担体および本発明に記載の化合物の治療的に有効な量を有効成分として含んでなる組成物にも関する。本発明に記載の化合物は、投与目的のために様々な製薬学的形態に調合することができる。適切な組成物として、薬剤を全身的に投与するのに通常用いられる全ての組成物を挙げることができる。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、場合により付加塩形態の、特定の化合物の有効量を製薬学的に許容しうる担体とよく混合して合わせ、この担体は、投与に所望される製剤の形態により多種多様な形態をとることができる。これらの製薬学的組成物は、特に、非経口注射もしくは注入による投与に適切な、単位剤形が望ましい、例えば、組成物を製造することにおいて、通常の製薬学的媒質のいずれも用いることができる。非経口組成物では、担体は、例えば溶解性を促進するために他の成分を含むことができるが、通常、少なくとも大部分で滅菌水を含んでなる。例えば、注入可能な溶液を製造することができ、ここで、担体は食塩水溶液、グルコース溶液もしくは食塩水とグルコース溶液との混合物を含んでなる。注入可能な懸濁液もまた製造することができ、この場合、適切な液体担体、沈殿防止剤などを用いることができる。また包含されるのは、使用直前に液体形態製剤に転化されることを目的とする固体形態製剤である。

30

【0049】

投与の形態により、製薬学的組成物は、好ましくは0.05~99重量%、より好ましくは0.1~70重量%の有効成分、および1~99.95重量%、より好ましくは30~99.9重量%の製薬学的に許容しうる担体を含んでなり、全てのパーセンテージは全組成物に基づく。

40

【0050】

製薬学的組成物は、さらに、当該技術分野において既知である様々な他の成分、例えば、安定剤、緩衝剤、乳化剤、粘性調節剤(viscosity-regulating agents)、界面活性剤もしくは防腐剤を含有することができる。

【0051】

さらに、本発明はまた、様々な疼痛症状、例えばそして特に中枢的に媒介される疼痛、末梢的に媒介される疼痛、構造組織もしくは軟組織損傷に関連する疼痛、進行性疾患に関連する疼痛、神経障害性疼痛、および急性損傷、外傷もしくは手術により引き起こされるような急性の疼痛、および神経障害性症状、糖尿病性末梢神経障害、ヘルペス後神経痛、

50

三叉神経痛、脳卒中後疼痛症候群、群発性頭痛もしくは片頭痛により引き起こされるような慢性の疼痛、関節炎、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、呼吸機能障害、機能性下痢、非潰瘍誘発性消化不良、失禁および過敏性腸症候群（IBS）の処置用の薬剤の製造のための式（I）の化合物、その製薬学的に許容しうる酸もしくは塩基付加塩、その立体化学的異性体、その互変異性体およびそのN-オキシド形態、ならびにその上記の製薬学的組成物のいずれかの使用にも関する。

【0052】

従って、別の態様として、本発明は、本発明に記載の化合物の治療的に有効な量もしくは製薬学的組成物をそのような処置を必要とするヒトに投与することを含んでなる、上記の症状のいずれかを患っているヒトを処置する方法を提供する。

10

【0053】

同位体標識形態の本発明の化合物は、診断用薬として有用である。従って、本発明はまた、同位体標識した化合物、ならびに本発明に記載の同位体標識した化合物を用いる診断法にも関する。

【0054】

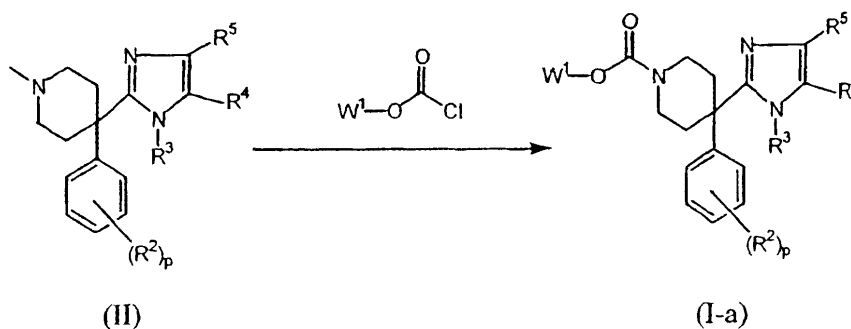
本発明に記載の化合物は、一般に、一連の工程により製造することができ、これらの各々は当業者に既知である。特に、式（I-a）に記載の化合物は、トリエチルアミンのような適当な塩基の存在下で、トルエンのような適当な反応不活性溶媒中で実施する反応である反応スキーム（1）に従って式（II）の中間体を反応させることにより製造することができる。反応スキーム（1）において、全ての変数は式（I）におけるように定義され、そして W^1 はそれが結合している部分と一緒に R^1 に等しく； W^1 の例はアルキル、ArもしくはHetである。 $W^1OC(=O)Cl$ の例はクロロホルミエート（chloroformiate）である。

20

【0055】

【化3】

スキーム1



30

【0056】

式（I-a）、（I-b）、（I-c）、（I-d）、（I-e）、（I-f）、（I-g）および（I-h）に記載の化合物もまた、反応スキーム（2）に示す反応のいずれかに従って式（III）の中間体を反応させることにより製造することができる。該反応において、全ての変数は式（I）におけるように定義され、そして W^1 はそれが結合している部分と一緒に R^1 に等しく； W^1 の例はアルキル、ArもしくはHetである。

40

【0057】

反応（a）は、ジクロロエタンのような適当な溶媒中でそして BOC_2O を用いて行う。該反応は、還流下で数時間都合よく実施する。

【0058】

反応（b）は、THFのような適当な溶媒中で行う。該反応は、室温で1～数時間都合よく実施する。

50

【 0 0 5 9 】

反応 (c) は、 Et_3N のような適当な塩基の存在下でジクロロメタンのような適当な溶媒中で室温で1時間行う。

【 0 0 6 0 】

反応 (d) は、塩基の必要なしに THF もしくは DMF のような適当な溶媒中で室温で数時間行う。

【 0 0 6 1 】

反応 (e) は、炭酸カリウムのような適当な塩基の存在下で還流するアセトン中もしくは DMF 中のいずれかで行い、そして 80 で都合よく実施することができる。

【 0 0 6 2 】

反応 (f) は、トリエチルアミンのような適当な塩基の存在下でジクロロメタンのような適当な溶媒中でそして室温で約 30 ~ 120 分間行う。

【 0 0 6 3 】

反応 (g) は、還流下でアセトニトリルのような適当な溶媒中で 24 時間行う。

【 0 0 6 4 】

反応 (h) は、 R^1 により異なる条件下で行い；例えば、 $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ の場合、該反応はジクロロメタン中トリエチルアミンの存在下で -78 で1時間行う。 $\text{R}^1 = \text{NH}_2$ では、該反応はジオキササン中還流温度で12時間行う。 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ では、該反応はトリエチルアミンの存在下でジクロロメタン中で室温で3時間行う。

【 0 0 6 5 】

反応 (i) は、イソプロパノールのような適当な溶媒中で還流温度で12 ~ 36 時間行う。

【 0 0 6 6 】

反応 (j) は、アセトニトリルのような適当な溶媒中で還流温度で24時間行う。

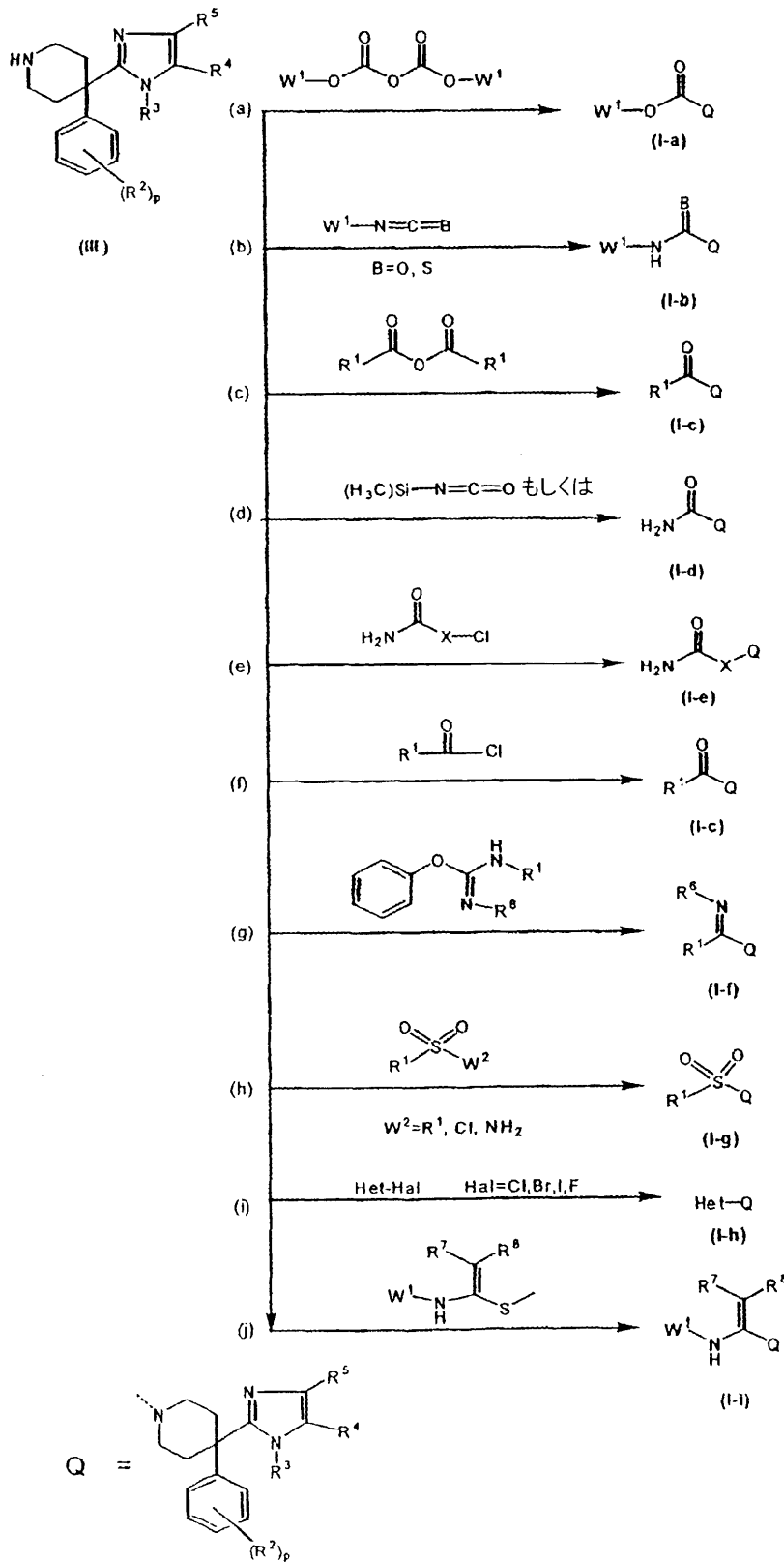
【 0 0 6 7 】

10

20

【化4】

スキーム2



10

20

30

40

【0068】

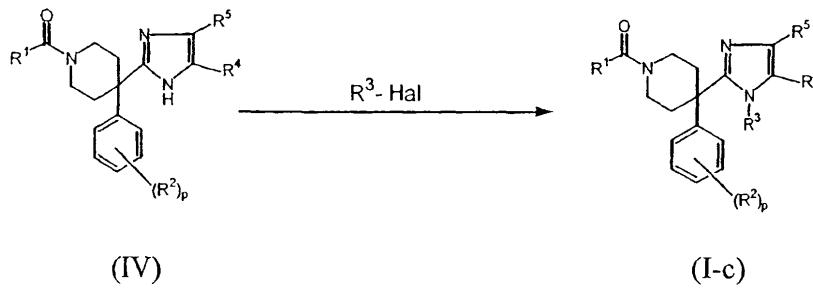
式 (I - c) に記載の化合物もまた、式 (IV) の中間体をハロゲン化物と反応させることにより製造することができる。該反応において、全ての変数は式 (I) におけるように定義される。反応は、NaH (鉱油中 60%) のような塩基とそして DMF もしくは T

50

H F のような反応不活性溶媒中で行う。

【 0 0 6 9 】

【 化 5 】



10

【 0 0 7 0 】

式 (I I)、(I I I) および (I V) に記載の出発材料および中間体化合物は、市販されているかもしくは当該技術分野において一般に既知である通常の反応方法に従って製造することができる化合物である。

【 0 0 7 1 】

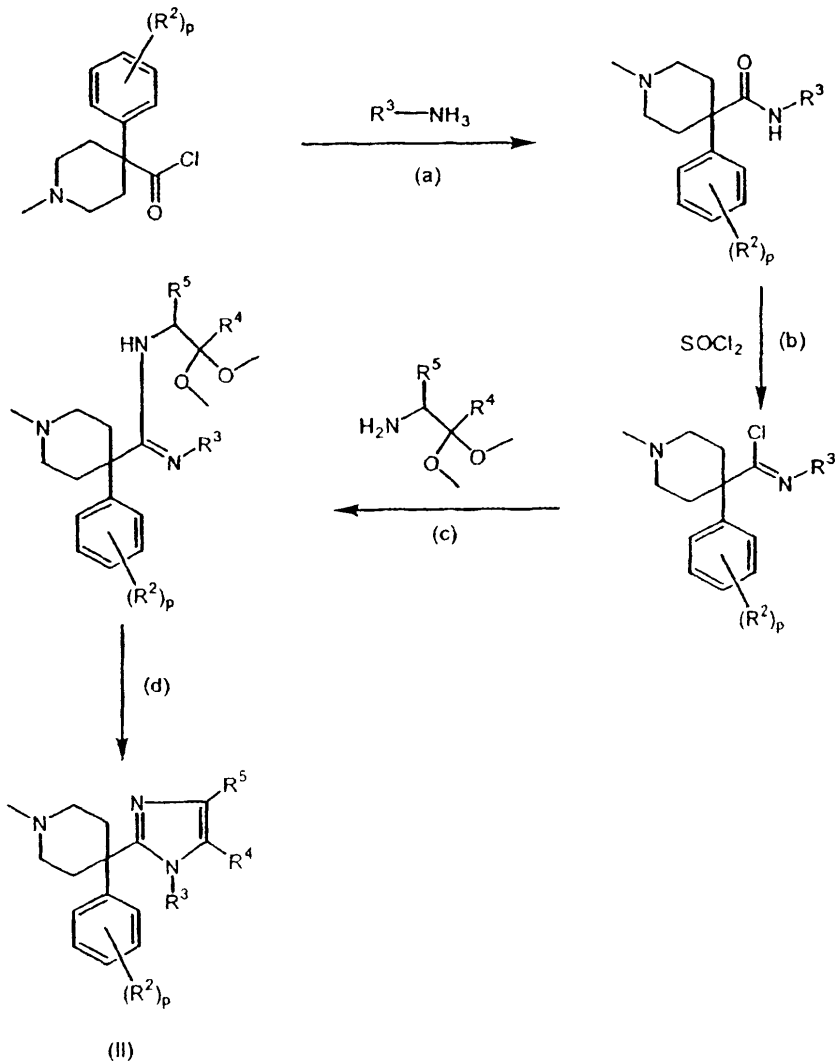
式 (I I) の中間体化合物は、以下の反応スキーム (4) に従って製造することができ、ここで、全ての変数は式 (I) におけるように定義される：

【 0 0 7 2 】

20

【化6】

スキーム4



10

20

30

【0073】

反応スキーム4は、 Et_3N のような適当な塩基の存在下でそしてジクロロメタンのような適当な反応不活性溶媒中で、示すタイプのアシルクロリドを置換された第一級アミン、例えばベンジルアミンと反応させる工程(a)を含んでなる。該反応は室温で都合よく実施することができる。次の工程(b)において、工程(a)において得られる付加物を SOCl_2 と還流させ、その後、得られる生成物を例えば室温で、DMFのような反応不活性溶媒中で、適切に置換された2,2-ジメトキシエチルアミンと反応させる(工程c)。工程(d)において、工程(c)において得られる付加物をHCにおいて環化して置換されたイミダゾリル部分を得る。

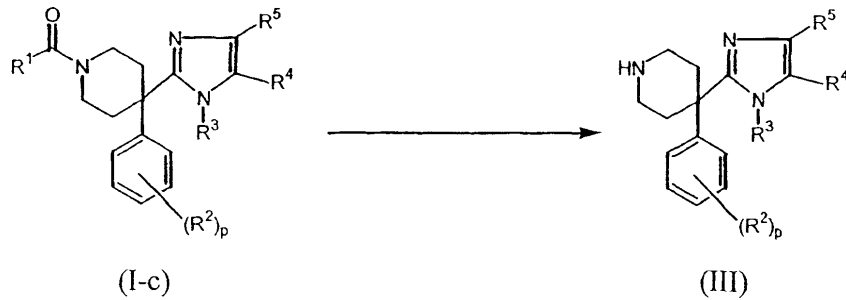
40

【0074】

式(III)の中間体化合物は、以下の反応に従ってピペリジニル部分のアルキルオキシカルボニル部分を選択的に還元することにより式(I-c)に記載の化合物から製造することができる：

【0075】

【化7】



10

【0076】

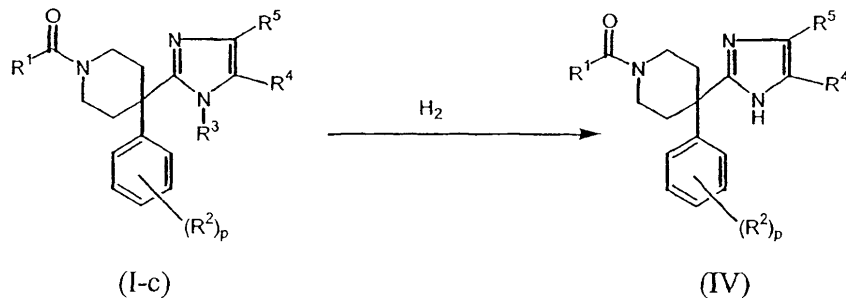
該反応は、2 - プロパノールのような適当な反応不活性溶媒中でそして還流温度で、KOHのような適当な塩基の存在下で行う。

【0077】

式 (IV) に記載の中間体化合物は、以下の反応に従って式 (I - c) に記載の化合物を水素化することにより製造することができる：

【0078】

【化8】



20

【0079】

ここで、全ての変数は式 (I) におけるように定義される。該反応は、適度に高温でメタノール中で Pd/C (10%) のような触媒の存在下で行う。

30

【0080】

上記および以下の反応において、反応生成物を反応媒質から単離しそして必要に応じて抽出、結晶化およびクロマトグラフィーのような当該技術分野において一般に既知である方法論に従ってさらに精製できることは明らかである。さらに、1種より多くの鏡像異性形態で存在する反応生成物を既知の技術、特に分取 HPLC のような分取クロマトグラフィーによりそれらの混合物から単離できることは明らかである。

【0081】

以下の実施例は、本発明をそれに限定することなく説明する。

【実施例】

【0082】

40

実験部分

いくつかの化合物のその中のステレオジェン炭素原子 (1個もしくは複数) の絶対立体化学配置は、実験で決定しなかった。これらの場合、実際の立体化学配置にさらに言及せずに、最初に単離された立体化学的異性体を「A」と、そして第二のものを「B」と称する。しかしながら、該「A」および「B」異性体は、例えば X 線回折のような当該技術分野で既知の方法を用いて、当業者により明らかに特性化することができる。単離方法を以下に詳細に記述する。

【0083】

以下、「DMF」は N,N - ジメチルホルムアミドと定義し、「THF」はテトラヒドロフランと定義し、そして「DIPE」はジイソプロピルエーテルと定義する。

50

A . 中間体化合物の製造

実施例 A 1

1 - メチル - 4 - フェニル - 4 - ピペリジンカルボニルクロリド (0 . 4 9 m o l) を CH_2Cl_2 (2 5 0 0 m l) 中のベンゼンメタンアミン (0 . 4 9 m o l) および N , N - ジエチルエタンアミン (1 . 2 2 3 m o l) の攪拌混合物に室温で少しずつ加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。 K_2CO_3 (1 5 0 g) および H_2O を加えた。混合物を攪拌し、そしてその層に分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量 : 1 4 4 g (9 5 %) の 1 - メチル - 4 - フェニル - N - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド (中間体 1) 。

10

実施例 A 2

SOCl_2 (7 5 0 m l) 中の中間体 1 (0 . 4 7 m o l) の混合物を攪拌し、そして1時間還流した。溶媒を蒸発させた。トルエンを2回加え、そして再び蒸発させた。収量 : 1 9 0 g (1 0 0 %) の N - [クロロ (1 - メチル - 4 - フェニル - 4 - ピペリジニル) メチレン] - ベンゼンメタンアミン塩酸塩 (中間体 2) 。

実施例 A 3

DMF (7 5 0 m l) 中の中間体 2 (0 . 4 7 m o l) の混合物を氷浴上で冷却した。DMF に溶解した 2 , 2 - ジメトキシエタンアミン (0 . 5 4 m o l) を滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。収量 : 2 1 0 g (1 0 0 %) の N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 1 - メチル - 4 - フェニル - N ' - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジンカルボキシミドアミド 2 塩酸塩 (中間体 3) 。

20

実施例 A 4

6 N HCl (1 5 0 0 m l) 中の中間体 3 (0 . 4 7 m o l) の混合物を濁った溶液になるまで攪拌し、次に CH_2Cl_2 (9 0 0 m l) で洗浄し、80 で1時間攪拌し、冷却し、NaOH 50% 溶液でアルカリ化し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を CH_3CN から結晶化した。沈殿物を濾過して分離し、そして乾燥させた。収量 : 3 8 . 3 g (2 5 %) の 1 - メチル - 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペリジン (中間体 4) 。

実施例 A 5

メタノール (2 5 0 m l) 中の化合物 1 (0 . 0 8 9 m o l) の混合物を Pd / C 10% (3 g) を触媒として50 で水素化した。水素 (1 当量) の取り込み後に、触媒を濾過して分離し、そして濾液を蒸発させた。残留物を CH_3CN から結晶化した。沈殿物を濾過して分離し、そして乾燥させた。収量 : 2 3 . 8 9 g (9 0 %) の 4 - フェニル - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジンカルボン酸エチル (中間体 5) 。

30

実施例 A 6

2 - プロパノール (1 5 0 m l) 中の中間体 5 (0 . 0 2 6 m o l) および KOH (0 . 2 6 m o l) の混合物を攪拌し、そして10時間還流した。溶媒を蒸発させた。残留物を H_2O に溶解し、そして混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量 : 9 . 4 g の 4 - フェニル - 4 - [1 - (フェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペリジン (中間体 6) 。

40

実施例 A 7

N_2 雰囲気下の反応。DMF (5 m l) および THF (5 m l) 中の中間体 5 (0 . 0 0 3 3 m o l) の混合物を、室温で攪拌した、THF (1 0 m l) 中の NaH、鉱油中 60% (0 . 0 0 4 m o l) の溶液に滴下して加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次に、THF 中の 4 - (アセチルオキシ) ベンゼンメタノール (0 . 0 0 4 m o l) の溶液を滴下して加え、そして得られる反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上で短いオープンカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤 : CH_2Cl_2 / (C

50

H₃O₂/NH₃) 95/5)。純粋画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。収量：1.33 gの4-フェニル-4-[1-(4-メチルカルボキシ)フェニルメチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピペリジンカルボン酸エチル(中間体7)。

B. 最終化合物の製造

実施例 B 1

トルエン(750 ml)中の中間体4(0.05 mol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(0.15 mol)の混合物を100 で攪拌した。クロロギ酸エチル(0.25 mol)を滴下して加え、そして反応混合物を攪拌し、そして1時間還流し、次に冷却した。混合物をK₂CO₃水溶液(35 gのK₂CO₃)に注ぎ出した。層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。分離した有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルターの上でシリカゲル上で精製した(溶離剤：CH₂Cl₂/C₂H₅OH 98/2)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残留物をCH₃CNから結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量：16.7 g(86%)の4-フェニル-4-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピペリジンカルボン酸エチル(化合物1)。

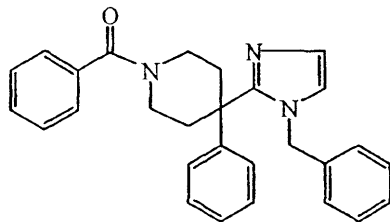
10

実施例 B 2

化合物2の製造

【0084】

【化9】



20

【0085】

室温で攪拌した、CH₂Cl₂(15 ml)中の中間体6(0.0019 mol)およびN,N-ジエチルエタンアミン(0.0024 mol)の混合物に塩化ベンゾイル(0.0023 mol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。水を加えた。層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上で短いオープンカラムクロマトグラフィーにより精製した(溶離剤：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2)。純粋画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残留物をn-ヘキサンから再結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量：0.42 g(52%)の化合物2；m.p. 122.7。

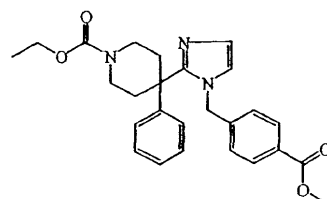
30

実施例 B 3

化合物3の製造

【0086】

【化10】



40

【0087】

N₂ 雰囲気下の反応。DMF(10 ml)およびTHF(10 ml)中の中間体5(0.0054 mol)の溶液をTHF(30 ml)中のNaH(0.00624 mol)に滴

50

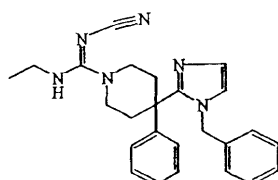
下して加え、そして混合物を室温で1時間攪拌した。次に、THF (5 ml) 中の4-(プロモメチル)-安息香酸メチル (0.00624 mol) を滴下して加え、そして反応混合物を60 で3時間攪拌した。水を加え、そして混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上で短いオープンカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤: CH₂Cl₂ / (CH₃OH / NH₃) 98 / 2)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残留物をDIPEから結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量: 1.7 g (70%) の化合物3; m.p. 149.1。

実施例 B 4

化合物4の製造

【0088】

【化11】

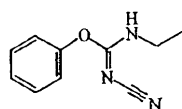


【0089】

CH₃CN (70 ml) 中の中間体6 (0.0059 mol) および

【0090】

【化12】



【0091】

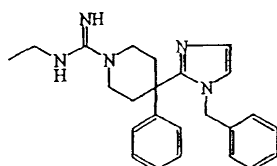
(0.0059 mol) の混合物を攪拌し、そして24時間還流した。溶媒を蒸発させた。水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄、無水)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をDIPEから結晶化し、濾過して分離し、そしてCH₃CNから再結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量: 0.33 g の化合物4; m.p. 84.2。

実施例 B 5

化合物5の製造

【0092】

【化13】



【0093】

HCl 6N (22.8 ml) 中の化合物4 (0.0001 mol) の混合物を攪拌し、そして4時間還流した。反応混合物をアルカリ化し、次にCH₂Cl₂で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄、無水)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をDIPEから再結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量: 0.24 g (62%) の化合物5。

実施例 B 6

化合物6の製造

10

20

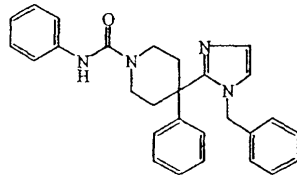
30

40

50

【0094】

【化14】



【0095】

THF (50 ml) 中の中間体 6 (0.0094 mol) にイソシアナトベンゼン (0.0094 mol) を滴下して加え、そして反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。水を加え、そしてこの混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。固体残留物を 2-プロパノンで洗浄し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量: 2.7 g (68%) の化合物 6。

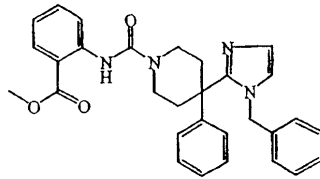
10

実施例 B 7

化合物 7 の製造

【0096】

【化15】



20

【0097】

THF (10 ml) 中の中間体 6 (0.0007 mol) に 2-イソシアナト安息香酸メチル (0.0007 mol) を加え、そして反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。水を加え、そしてこの混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物 (0.4 g) をシリカゲル上で HPLC により精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。収量: 0.2 g (66%) の化合物 7。

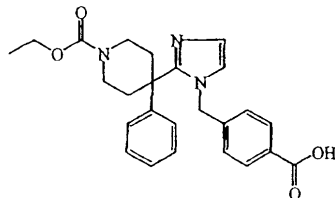
30

実施例 B 8

a) 化合物 8 の製造

【0098】

【化16】



40

【0099】

THF (11 ml) および H_2O (11 ml) 中の化合物 3 (0.002 mol) および LiOH (0.02 mol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。 H_2O を加えた。混合物を pH 6 にし、そして次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を CH_2Cl_2 で洗浄した。収量: 0.72 g (83%) の化合物 8; m.p. 251.6。

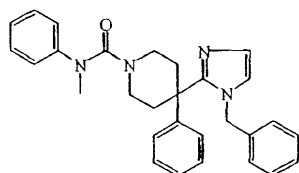
【0100】

b) 化合物 9 の製造

50

【0101】

【化17】



【0102】

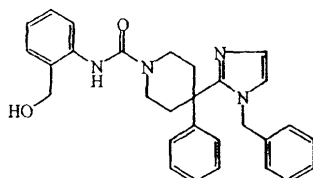
N_2 雰囲気下の反応。DMF (2 ml) 中の NaH 60% (0.000642 mol) の溶液を室温で攪拌した。DMF (8 ml) 中の化合物 6 (0.000642 mol) の溶液を滴下して加え、そして反応混合物を室温で1時間攪拌した。 CH_3I (0.001284 mol) を加え、そして反応混合物を Parr 圧力容器において 60 で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上で高速液体クロマトグラフィーにより精製した (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 98/2)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。収量: 0.14 g (49%) の化合物 9。

10

c) 化合物 10 の製造

【0103】

【化18】



20

【0104】

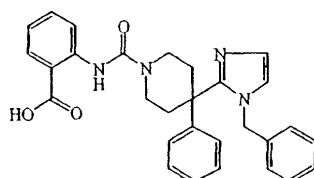
0 で攪拌した、THF (5 ml) 中の化合物 7 (0.000404 mol) の溶液に THF 中の $LiAlH_4$ 1M (0.000444 mol) を滴下して加えた。反応混合物を 0 で30分間攪拌した。混合物を 10% NH_4Cl 水溶液で処理し、そして EtOAc で抽出した。分離した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を Chromatotron 上で CC-TLC により精製した (溶離剤: CH_2Cl_2 / CH_3OH 96/4)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残留物を CH_3OH / H_2O から結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量: 0.020 g (10%) の化合物 10。

30

d) 化合物 11 の製造

【0105】

【化19】



40

【0106】

ジオキサン / H_2O 1/1 (6 ml) 中の化合物 7 (0.0006469 mol) の溶液に $LiOH$ (0.001423 mol) を少しずつ加えた。得られる懸濁液を室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を水に溶解し、そして EtOAc および 1-ブタノールの混合物で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物を 1N HCl に溶解し、次に EtOAc で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒

50

を蒸発させた。残留物を $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ から結晶化し、濾過して分離し、そして乾燥させた。収量：0.16 g (51%) の化合物 11。

実施例 B 9

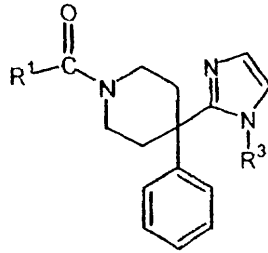
THF (10 ml) および H_2O (10 ml) 中の中間体 7 (0.0018 mol) の混合物に LiOH (0.018 mol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を加えた。 CH_2Cl_2 を加えた。反応混合物を抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。白色の固体残留物をメタノールおよび CH_2Cl_2 で洗浄し、次に乾燥させた。収量：0.54 g の 4 - フェニル - 4 [1 - (4 - ヒドロキシフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 1 - ピペリジンカルボン酸エチル (化合物 12)。

表 1 - 5 に記載するような以下の化合物を製造した：

【 0 1 0 7 】

【表 1】

表1:



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
110	B2	---H		
13	B1			
14	B3			m.p.=137
1	B1			
12	B9			
15	B3			
16	B3			m.p.=117
17	B3			m.p.=127
18	B3			m.p.=125
8	B6			m.p.=252

【 0 1 0 8 】

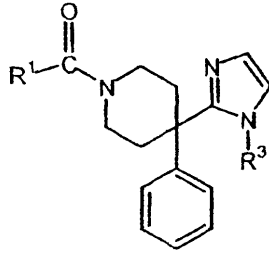
10

20

30

40

【表 2】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
3	B3			m.p.=149
19	B3			
20	B3			
21	B3			
22	B3			
23	B3			m.p.=199
112	B3			m.p.=128
24	B1			m.p.=130
25	B1			m.p.=160
26	B2			m.p.=133

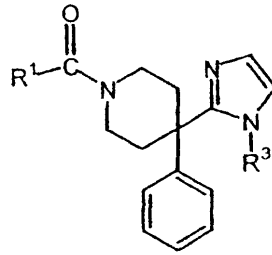
10

20

30

40

【表 3】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
27	B1			m.p.=80
28	B1			m.p.=215
29	B2			m.p.=111
30	B3			
31	B3			
32	B1			
33	B2	CH ₃ ---		m.p.=183
34	B2	CH ₃ CH ₂ ---		m.p.=133
35	B2	イソプロピル---		m.p.=107
36	B2			m.p.=111
37	B2	tert-ブチル---		m.p.=165

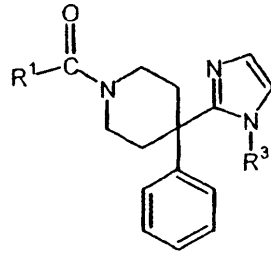
10

20

30

40

【表4】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
2	B2			m.p.=123
38	B3			
39	B3			
40	B3			
41	B3			
42	B2			m.p.=151
43	B2			m.p.=79
44	B2			m.p.=149
45	B2			

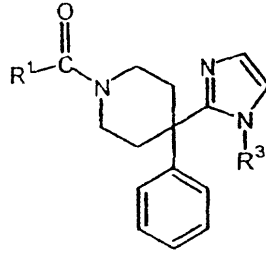
10

20

30

40

【表 5】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
46	B2	NH ₂ ---		m.p.=208
47	B2			m.p.=144
48	B2			
49	B2			
50	B2			
51	B2			
6	B6			
52	B3			
53	B3			
54	B3			

10

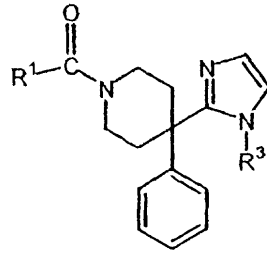
20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 6】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
55	B3			
56	B3			
57	B3			
58	B3			
59	B3			
60	B3			
61	B3			
62	B3			
63	B3			
64	B2			

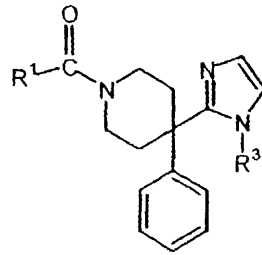
10

20

30

40

【表 7】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
65	B2			
66	B2			
67	B2			
68	B2			
7	B7			
69	B2			
7	B2			
70	B2			
71	B2			
72	B2			

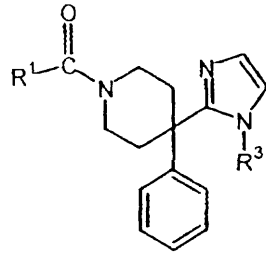
10

20

30

40

【表 8】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
73	B2			
74	B2			
10	B6			
75	B2			
76	B2			
77	B2			
11	B6			
78	B2			

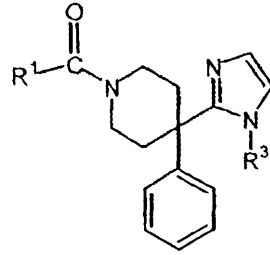
10

20

30

40

【表 9】



化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
79	B2			
9	B6			
80	B2			
81	B2			
113	B2			
82	B2			
83	B2			m.p.=74
84	B2			
85	B2			m.p.=165
86	B2			

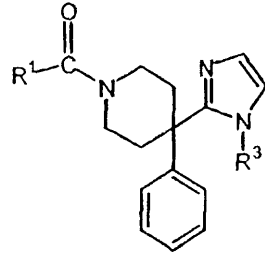
10

20

30

40

【表10】



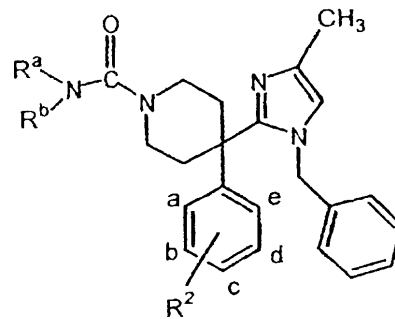
化合物番号	実験番号	R ¹ ---	R ³ ---	物理的性質
87	B2			

10

【0117】

【表11】

表2:



化合物番号	実験番号	R ^a ---	R ^b ---	R ² ---	R ² の位置	物理的データ
88	B3		H		c	
89	B3		H	-F	c	
90	B3		H	-F	a	
114	B3			-	-	
115	B3		H	-	-	

20

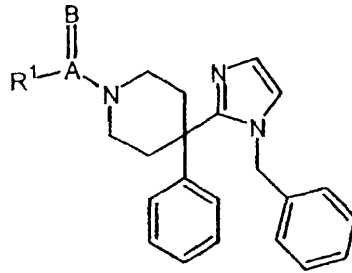
30

40

【0118】

【表 1 2】

表3:

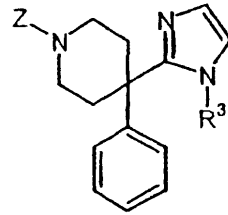


化合物 番号	実験 番号	A=B	R ¹	物理的データ
5	B5	C=NH		
91	B5	C=N-H		
4	B4	C=N-CN		m.p.=84
92	B4	C=N-CN		
93	B4	C=C-NO ₂		
95	B2	C=S		m.p.=172
96	B2	C=S		
94	B2	SO ₂	-CH ₃	m.p.=167
97	B2	SO ₂	-NH ₂	m.p.=212
111	B2	SO ₂	-CF ₃	m.p.=104
98	B2	SO ₂		

【 0 1 1 9 】

【表 13】

表4:



化合物番号	実験番号	Z(A=BおよびR ¹ 一緒に)	R ³ ...	物理的データ
99	B3			
100	B3			
101	B3			
102	B3			
103	B2			m.p.=204
104	B2			m.p.=181
105	B2			m.p.=190
106	B2			m.p.=107

10

20

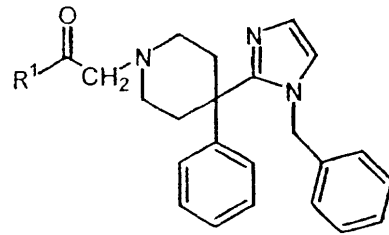
30

40

【0120】

【表 1 4】

表5:



化合物 番号	実験 番号	R ¹	物理的データ
107	B3	---OH	
108	B2		m.p.=105
109	B2	---NH ₂	m.p.=136

10

20

【 0 1 2 1】

B. 薬理学的実施例

薬理学的性質は、哺乳動物細胞系において発現される、クローン化されたヒト μ オピオイド受容体への選択した化合物の放射性リガンド結合ならびに GTP S 結合アッセイに関して調べた。二次メッセンジャーシグナル伝達は、[³⁵S]GTP S 結合の刺激によって膜調製物上で測定した。この機能アッセイにおいて、化合物のアゴニストおよびアンタゴニスト特性を調べた。

【 0 1 2 2】

DPDPE ((D-Pen^{2,5})エンケファリン)を オピオイド受容体の基準アゴニストとしてそしてナルトリンドールを基準アンタゴニストとして用い(Malatyńska E., Wang Y., Knapp R. J., Santoro G., Li X., Waite S., Roeske W. R., Yamamura H. I.: Human opioid receptor: a stable cell line for functional studies of opioids. Neuro Report 6, 613-616, 1995およびPortoghese P. S., Sultana M., Takemori A. E.: Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide opioid receptor antagonist. Eur. J. Pharmacol. 146, 185-186, 1988)、そしてU69593およびノル・ピナルトルフィミン(ノル-BNI)をそれぞれ オピオイド受容体の基準アゴニストおよびアンタゴニストとして用いた。 μ オピオイド受容体には、モルヒネを基準アゴニストとしてそしてナロキソンを基準アンタゴニストとして用いた(Alt A., Mansour A., Akil H., Medzihradsky F., Traynor J. R., Woods J. H.: Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[³⁵S]thio)triphosphate binding by endogenous opioids acting at a cloned Mu receptor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 282-288, 1988およびSmart D., Hirst R. A., Hirota K., Grandy D. K., Lambert D. G.: The effects of recombinant rat μ -opioid receptor activati

30

40

50

on in CHO cells on phospholipase C, $[Ca^{2+}]_i$ and adenyl cyclase. Br. J. Pharmacol. 120, 1165 - 1171, 1997)。

材料および方法

細胞培養

もしくは μ オピオイド受容体で永続的にトランスフェクションしたCHO細胞は、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清、ならびに100IU/mlのペニシリンG、100 μ g/mlの硫酸ストレプトマイシン、110 μ g/mlのピルビン酸および300 μ g/mlのL-グルタミンを含有する抗生物質溶液を補足したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)/栄養混合ハムF12(比率1:1)において培養した。オピオイド受容体で永続的にトランスフェクションしたC6神経膠腫細胞は、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清および上記のような抗生物質溶液で強化したDMEM培地を必要とした。

10

膜調製

膜は、全粒子状画分として調製した。全ての細胞系は、145mmペトリ皿上で90%の飽和密度まで培養し、そして収集の24時間前に5mMの酪酸ナトリウムで処理した。培養培地を取り除き、そして細胞をよく冷えたリン酸緩衝食塩水(PBS w/o Ca^{2+} および Mg^{2+})で洗浄し、50mM Tris-HClバッファー、pH7.4においてプレートから擦り取り、そして遠心分離(4で16,000RPMで10分)によって集めた。細胞ペレットを低張5mM Tris-HClバッファー、pH7.4に再懸濁し、そしてUltra Turraxホモジナイザーで再び均質化した。ホモジネートを4で18000RPMで20分間遠心分離した。最終ペレットを50mM Tris-HClバッファー、pH7.4に再懸濁し、そして分注して-70で保存した。

20

【0123】

タンパク質測定は、基準としてウシ血清アルブミン(BSA)を用いてBioradタンパク質アッセイ(ブラッドフォード)を使用して行った(Bradford, M.M.: A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochem. 72: 248 - 254, 1976)。

30

放射性リガンド結合

これらのオピオイド受容体サブタイプのそれらの対応する哺乳動物細胞膜における最適アッセイ条件を明らかにするために予備放射性リガンド結合実験を実施した。

【0124】

化合物による $[^3H]$ DPDPEの競合阻害は、2nMの放射性リガンド($K_d = 1.7$ nM)の濃度および pIC_{50} 値の前後の少なくとも3桁の大きさにわたる、化合物の単一体における様々な濃度で行った。および μ 受容体への競合結合では、 $[^3H]$ U69593($K_d = 0.4$ nM)および $[^3H]$ DAMGO($K_d = 0.6$ nM)をそれぞれ1nMの濃度で用いた。

【0125】

膜を氷上で融解し、そして50mM Tris-HClバッファー、pH7.4に希釈した。オピオイド受容体では、このインキュベーションバッファーに2mM $MgCl_2$ 、1mM EGTAおよび0.1% BSAを補足した。非特異的結合は、および μ オピオイド受容体でそれぞれ1 μ Mのナルトリンドール、スピラドリンおよびデキストロモラミドの存在下で特定した。25で1時間のインキュベーションは、3種の受容体サブタイプの全ての競合結合アッセイに最適であると判明した。アッセイは、500 μ lの最終容量で実施した、反応は、Filtermate 196(Packard)を用いて減圧下でUniFilterTM-96, GF/BTM上での急速濾過により終わらせた。フィルター装置上の結合した放射能の量は、フィルター乾燥およびシンチラント(scintillant)添加(Microscint-O; Packard)後に液

40

50

体シンチレーション計数により測定した。

【³⁵S】GTP S結合

Gタンパク質への【³⁵S】GTP S結合の測定は、Lazarenno (Lazarenno S.: Measurement of agonist-stimulated [³⁵S]GTP S binding to cell membranes. Meth. Molec. Biol. 106, 231-243, 1990) の改変方法で実施した。

【0126】

予備【³⁵S】GTP S結合実験において、アッセイ条件を最適化し、それは以下のバッファー： μ オピオイド受容体CHO膜には3 μ MのGDPおよび1 mMのMgCl₂を含有し、 μ オピオイド受容体C6神経膠腫細胞膜には10 μ MのGDPおよび1 mMのMgCl₂そしてオピオイド受容体CHO膜には10 μ MのGDPおよび0.3 mMのMgCl₂を含有する、100 mM NaClを有する20 mM Hepesの選択をもたらした。アッセイ混合物は、10 μ gの膜タンパク質を含有した。膜を通した【³⁵S】GTP S透過を最大にするためにさらに10 μ g/mlのサポニンを洗剤として希釈した膜に加えた。

10

【0127】

アゴニスト活性を試験するために、175 μ lの希釈した膜を225 μ lの総容量で25 μ lのバッファーおよび25 μ lの様々な濃度の化合物と一緒に上記のバッファーにおいてプレインキュベーションした。アンタゴニスト活性では、25 μ lのバッファー添加を基礎レベルを刺激するための基準アゴニストで置き換えた。3種全ての細胞系で、300 nMのDPDPE、U69593およびモルヒネの濃度をそれらの対応する受容体サブタイプに用いた。37 °Cで20分のプレインキュベーション期間の後に、25 μ lの【³⁵S】GTP Sを0.25 nMの最終濃度になるように加え、そしてアッセイ混合物を37 °Cで20分間さらにインキュベーションした。結合および遊離した【³⁵S】GTP Sは、Filtermate 196 (Packard)を用いて減圧下でUniFilter™-96, GF/B™上での急速濾過により分離した。フィルター装置上の結合した放射能の量は、フィルター乾燥およびシンチラント添加(Microscint-O; Packard)後に液体シンチレーション計数により測定した。

20

【0128】

基礎【³⁵S】GTP S結合は、化合物なしに測定した。アゴニストによる刺激は、基礎レベルより上のパーセンテージ増加として計算した。【³⁵S】GTP S結合の増加のS字形アゴニスト濃度応答曲線および基準アゴニストにより刺激される【³⁵S】GTP S結合の阻害のアンタゴニスト阻害曲線は、GraphPad Prismプログラムを用いて非線形回帰により解析した。データは、独立した実験から取り出し、そして異なる濃度点を二重反復で実施した。

30

【0129】

本発明による全ての化合物は、デルタオピオイド受容体には少なくとも6のpIC₅₀値を、そしてミューおよびカッパ受容体のいずれかは6以下のpIC₅₀値を示した。

【0130】

表6に記載する化合物は、デルタオピオイド受容体には7~8の間のpIC₅₀値を、そしてミューおよびカッパ受容体のいずれかは6以下のpIC₅₀値を示した。

40

【0131】

表7に記載する化合物は、デルタオピオイド受容体には8より上のpIC₅₀値を、そしてミューおよびカッパ受容体のいずれかは6以下のpIC₅₀値を示した。ミューオピオイド受容体よりデルタオピオイド受容体に対する選択性は、600程度高い。

【0132】

【表 15】

表6: デルタオピオイド受容体アゴニスト試験の pIC_{50} 値

化合物番号	pIC_{50}	化合物番号	pIC_{50}
43	7.9	22	7.3
17	7.9	87	7.3
30	7.9	45	7.3
105	7.9	51	7.3
78	7.9	4	7.3
101	7.8	55	7.3
28	7.8	71	7.3
11	7.8	99	7.3
29	7.8	34	7.2
67	7.8	72	7.2
7	7.7	81	7.2
9	7.7	64	7.2
52	7.7	18	7.2
103	7.7	42	7.2
26	7.7	10	7.2
27	7.7	33	7.1
15	7.6	37	7.1
69	7.6	80	7.1
50	7.6	90	7.1
32	7.6	56	7.1
93	7.5	47	7.1
65	7.5	43	7.1
84	7.5	48	7.1
66	7.5	79	7.0
75	7.4	111	7.0
13	7.4	7	7.0
76	7.4	68	7.0

10

20

30

40

【 0 1 3 3 】

【表 16】

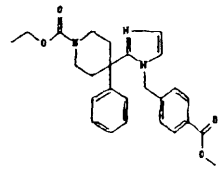
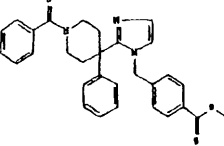
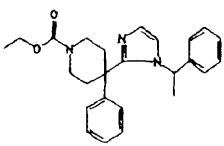
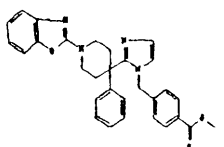
化合物番号	pIC ₅₀	化合物番号	pIC ₅₀
96	7.4	95	7.0
94	7.4	92	7.0
70	7.4	49	7.0
36	7.3	74	7.0

10

【 0 1 3 4 】

【表 17】

表7: アゴニスト受容体結合 (pIC₅₀) およびシグナル伝達結合 (pIC₅₀) 試験の結果
n.d.: 測定されない

化合物番号	式	アゴニスト受容体結合 (pIC ₅₀)			シグナル伝達結合 (pIC ₅₀)	
		デルタ	ミュー	カッパ	デルタ アゴニスト	デルタ アンタ ゴニスト
3		8.8	6	n.d.	7.3	5
38		8.7	6	n.d.	n.d.	n.d.
20		8.6	6	n.d.	7	5
102		8.5	6	n.d.	n.d.	n.d.

20

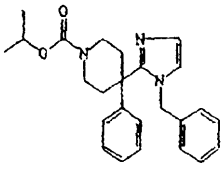
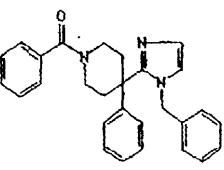
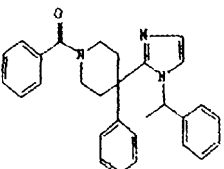
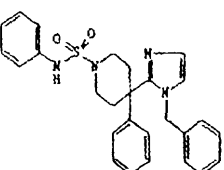
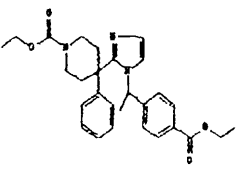
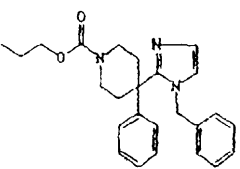
30

40

【 0 1 3 5 】

50

【表 18】

化合物番号	式	アゴニスト受容体結合 (pIC ₅₀)			シグナル伝達結合 (pIC ₅₀)	
		デルタ	ミュー	カッパ	デルタ アゴニスト	デルタ アンタ ゴニスト
25		8.4	6	n.d.	6.9	5
2		8.3	6	n.d.	6.8	5
41		8.3	6	n.d.	n.d.	n.d.
98		8.2	5.6	5.8	6.1	5
19		8.2	6	n.d.	6.5	5
24		8.2	6	n.d.	6.9	5

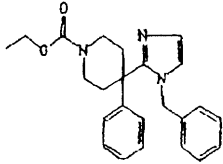
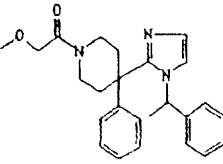
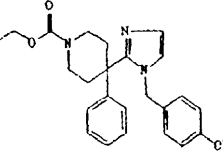
10

20

30

40

【表 19】

化合物番号	式	アゴニスト受容体結合 (pIC ₅₀)			シグナル伝達結合 (pIC ₅₀)	
		デルタ	ミュー	カッパ ^o	デルタ アゴニスト	デルタ アンタ ゴニスト
1		8.1	5	6.3	n.d.	5
31		8.1	6	n.d.	n.d.	n.d.
12		8.0	6	n.d.	7	5

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02 1 0 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14

- (72)発明者 レーネルツ, ヨゼフ・エリザベト
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセベーク 3 0・ジヤンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 フエルナンデス - ガデア, フランシスコ・ハビエル
スペイン・エス - 2 8 0 4 2 マドリッド・カンポデラスナシオネス・パセオデラスドセエストレラ
ス 5 - 7・エデイフィシオ・ジョンソン・アンド・ジョンソン・ジヤンセン - シラグ・エス・エイ
- (72)発明者 ゴメス - サンチエス, アントニオ
スペイン・エス - 2 8 0 4 2 マドリッド・カンポデラスナシオネス・パセオデラスドセエストレラ
ス 5 - 7・エデイフィシオ・ジョンソン・アンド・ジョンソン・ジヤンセン - シラグ・エス・エイ
- (72)発明者 メールト, テオ・フラン
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセベーク 3 0・ジヤンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 2 4 7 9 6 9 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 1 4 0 6 6 (W O , A 1)
国際公開第 0 0 / 0 3 7 4 7 0 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 401/04 -417/14
A61K 31/4545- 31/554
CA/REGISTRY(STN)