

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-263379

(P2009-263379A)

(43) 公開日 平成21年11月12日(2009.11.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 29/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 有 請求項の数 24 O L (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-150369 (P2009-150369)	(71) 出願人	599108792 ユーローセルティーク エス. エイ. ルクセンブルグ国 エルー 1 6 5 3 ルク センブルグ, アベニュー チャールズ ド ゴール, 2
(22) 出願日	平成21年6月24日 (2009. 6. 24)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(62) 分割の表示	特願2002-582930 (P2002-582930) の分割	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
原出願日	平成14年4月18日 (2002. 4. 18)	(74) 代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(31) 優先権主張番号	60/284, 666	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成13年4月18日 (2001. 4. 18)	(74) 代理人	100110663 弁理士 杉山 共永
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/284, 667		
(32) 優先日	平成13年4月18日 (2001. 4. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/284, 668		
(32) 優先日	平成13年4月18日 (2001. 4. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

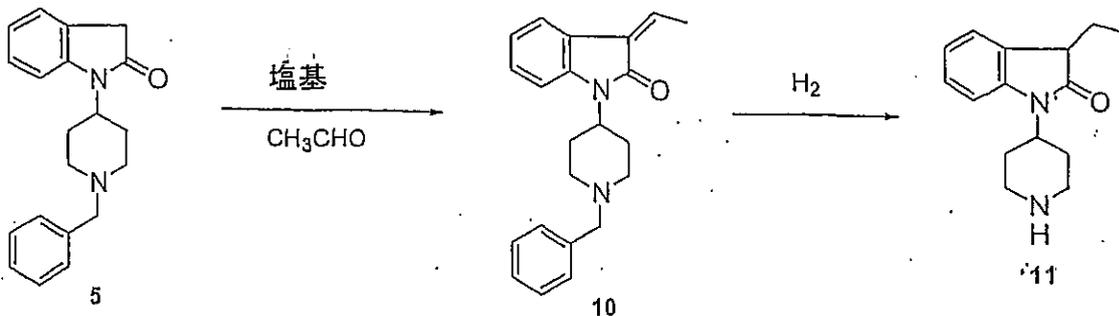
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ノシセプチン類似体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 オピオイド受容体 (O R L 1) に親和性を示し、鎮痛薬等に有用な新規化合物、及び該化合物を含有する薬学的組成物の提供。

【解決手段】 下式の化合物 (11) で代表される 1 - [ 1 - 置換 - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン誘導体、及び該化合物を含有する薬学的組成物。



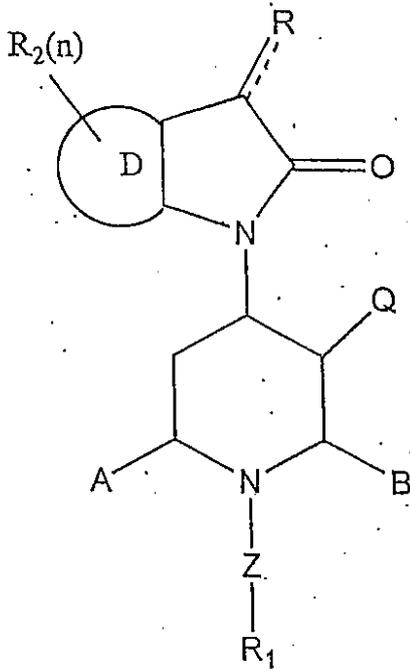
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 ( I I ) で示される化合物：

## 【化 1】



10

20

## (II)

(式中)

破線は任意に二重結合を示し；

30

R は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル -、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ -、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキリデン、オキソ、1 ~ 3 個のハロゲンで置換された $C_{1-10}$ アルキル、1 ~ 3 個のハロゲンで置換された $C_{3-12}$ シクロアルキル、1 ~ 3 個のハロゲンで置換された $C_{3-12}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル -、1 ~ 3 個のハロゲンで置換された $C_{1-10}$ アルコキシ、1 ~ 3 個のハロゲンで置換された $C_{3-12}$ シクロアルコキシ -、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2N(V_1)_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-10}$ アルキル -、ヒドロキシ $C_{3-10}$ シクロアルキル -、シアノ $C_{1-10}$ アルキル -、シアノ $C_{3-10}$ シクロアルキル -、 $-CON(V_1)_2$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$ アルキル -、 $NH_2SOC_{1-4}$ アルキル -、スルホニルアミノ $C_{1-10}$ アルキル -、ジアミノアルキル -、 $-スルホニルC_{1-10}$ アルキル、6 員ヘテロ環、6 員ヘテロ芳香族環、6 員ヘテロ環 $C_{1-4}$ アルキル -、6 員ヘテロ芳香族 $C_{1-4}$ アルキル -、6 員芳香族環、6 員芳香族 $C_{1-4}$ アルキル -、オキソまたはチオで任意に置換される 5 員ヘテロ環、5 員ヘテロ芳香族環、オキソまたはチオで任意に置換される 5 員ヘテロ環 $C_{1-4}$ アルキル -、5 員ヘテロ芳香族 $C_{1-4}$ アルキル -、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}(=NH)W_1$ 、 $-C_{1-5}NH C(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 、ここで $W_1$ は水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ -、 $-CH_2OH$ 、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ -、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ -、または 1 ~ 3 個の低級アルキルで任意に置換される 5 員ヘテロ芳香族環であり；

40

ここで、各 $V_1$ は、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジルお

50

よびフェニルより選択され；

$n$  は 0 ~ 3 の整数であり；

$D$  は、5 ~ 8 員シクロアルキル、5 ~ 8 員ヘテロ環式または 6 員芳香族もしくはヘテロ芳香族基であり；

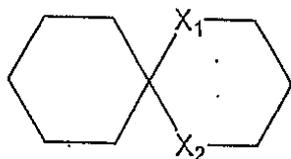
$n$  は 0 ~ 3 の整数であり；

$A$ 、 $B$  および  $Q$  は、独立して、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキリデン、オキソ、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2SO_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-10}$  アルキル -、アミノカルボニル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、アシルアミノ -、アシルアミノアルキル -、アミド、スルホニルアミノ  $C_{1-10}$  アルキル - であり、または  $A$  -  $B$  は一緒になって  $C_{2-6}$  橋を形成する、または  $B$  -  $Q$  は一緒になって  $C_{3-7}$  橋を形成する、または  $A$  -  $Q$  は一緒になって  $C_{1-5}$  橋を形成することができ；

$Z$  は、結合、直鎖または分岐  $C_{1-6}$  アルキレン、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、 $-O-$  および  $-HC=CH-$  からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、1 個または 2 個以上の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されていない；

$R_1$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノ -、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ、シアノ  $C_{1-10}$  アルキル -、シアノ  $C_{3-10}$  シクロアルキル -、 $-NH_2SO_2-$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$  アルキル、 $NH_2SOC_{1-4}$  アルキル -、アミノカルボニル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、ベンジル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル -、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および式 (V) で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

【化 2】



(V)

(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、 $NH$ 、 $O$ 、 $S$  および  $CH_2$  からなる群より選択され)；

ここで、前記  $R_1$  のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ  $C_{1-10}$  アルキル、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 、5 員ヘテロ芳香族  $C_{0-4}$  アルキル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式 (V) で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニ

10

20

30

40

50

ロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1～3個の置換基で置換され；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルまたはシクロアルキルは、任意に、オキソ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換される)

または薬学的に許容できるその塩またはその溶媒和物。

【請求項2】

Dがフェニルまたは、1～3個の窒素原子を含む6員ヘテロ芳香族基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Rが、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フラニルメチル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ 、フラニルカルボニル-、メチルピロリルカルボニル-、ジアゾールカルボニル-、アゾールメチル-、トリフルオロエチル、ヒドロキシエチル-、シアノメチル-、オキソ-オキサゾールメチル-およびジアゾールメチル-からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$ZR_1$ が、シクロヘキシルエチル-、シクロヘキシルメチル-、シクロペンチルメチル-、ジメチルシクロヘキシルメチル-、フェニルエチル-、ピロリルトリフルオロエチル-、チエニルトリフルオロエチル-、ピリジルエチル-、シクロペンチル-、シクロヘキシル-、メトキシシクロヘキシル-、テトラヒドロピラニル-、プロピルペリジニル-、インドリルメチル-、ピラゾイルペンチル-、チアゾリルエチル-、フェニルトリフルオロエチル-、ヒドロキシヘキシル-、メトキシヘキシル-、イソプロポキシブチル-、ヘキシル-およびオキソカニルプロピル-からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$ZR_1$ またはRの少なくとも一方が、 $-CH_2COOV_1$ 、テトラゾリルメチル-、シアノメチル-、 $NH_2SO_2$ メチル-、 $NH_2SO$ メチル-、アミノカルボニルメチル-、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルメチル-およびジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルメチル-からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$ZR_1$ が、プロピルの3位炭素において $-COOV_1$ 、テトラゾリル $C_{0-4}$ アルキル-、シアノ-、アミノカルボニル-、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-またはジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-で任意に置換される3,3-ジフェニルプロピルである請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

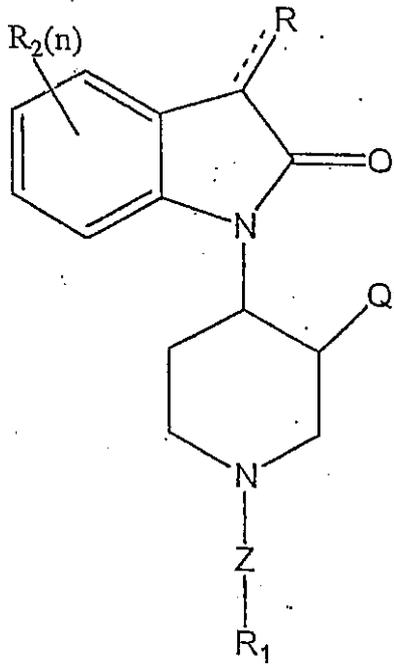
式(IIA)で示される化合物：

10

20

30

## 【化3】



(IIA)

(式中、

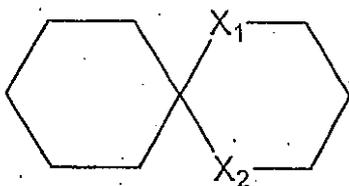
破線は、任意に二重結合を表し；

Zは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ および $-HC=CH-$ からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されていない；

RまたはQは、同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキリデン、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびオキソからなる群より選択され；

$R_1$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、二環式環系、および式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

## 【化4】



(V)

(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して、NH、O、Sおよび $CH_2$ からなる群より選択され)；

10

20

30

40

50

ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、

ここで、前記 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式(V)で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意にオキソ基で置換される)

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項8】

Qが水素またはメチルである請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Rが、水素、メチル、エチルまたはエチリデンである請求項7に記載の化合物。

【請求項10】

$R_1$ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルからなる群より選択されるアルキルである請求項7に記載の化合物。

【請求項11】

$R_1$ が、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルおよびノルボルニルからなる群より選択されるシクロアルキルである請求項7に記載の化合物。

【請求項12】

$R_1$ が、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチルまたはジベンゾシクロヘブチルである請求項7に記載の化合物。

【請求項13】

$R_1$ が、フェニルまたはベンジルである請求項7に記載の化合物。

【請求項14】

$R_1$ が二環式芳香族環である請求項7に記載の化合物。

【請求項15】

前記二環式芳香族環は、インデニル、キノリンまたはナフチルである請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Zが、結合、メチルまたはエチルである請求項7に記載の化合物。

【請求項17】

nが0である請求項7に記載の化合物。

【請求項18】

$X_1$ および $X_2$ がいずれも0である請求項7に記載の化合物。

【請求項19】

破線が二重結合である請求項7に記載の化合物。

【請求項20】

下記化合物からなる群より選択される化合物：

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン；

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] -

10

20

30

40

50

- 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 -  
 ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1, 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジ  
 ニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1  
 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 10  
 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 3, 3 - ジフェニルプロピル ) - 4 - ピペリジニル ] -  
 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 20  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ピペリ  
 ジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペ  
 リジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1, 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル 30  
 ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( ナフス - 1 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H 40  
 - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 3, 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -  
 インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ]  
 - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘキ - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 50

- 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( ベンジル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 4 - プロピル - シクロヘキシル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) シクロヘキシル ] - 3 - メチル - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

および薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤を含んでなる薬学的組成物。

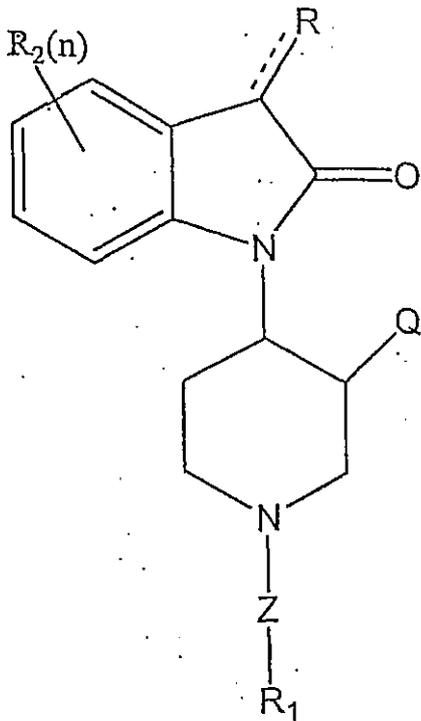
【請求項 2 2】

請求項 7 に記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤を含んでなる薬学的組成物。

【請求項 2 3】

下記式 ( I I A ) で示される化合物 :

## 【化5】



10

20

(IIA)

(式中、

破線は任意に二重結合を示し；

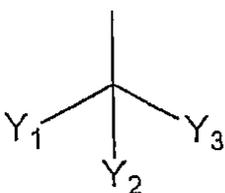
RおよびQは、同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキリデン、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびオキソからなる群より選択され；

30

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意にオキソ基で置換され；

Z  $R_1$ は下記式で示され；

## 【化6】



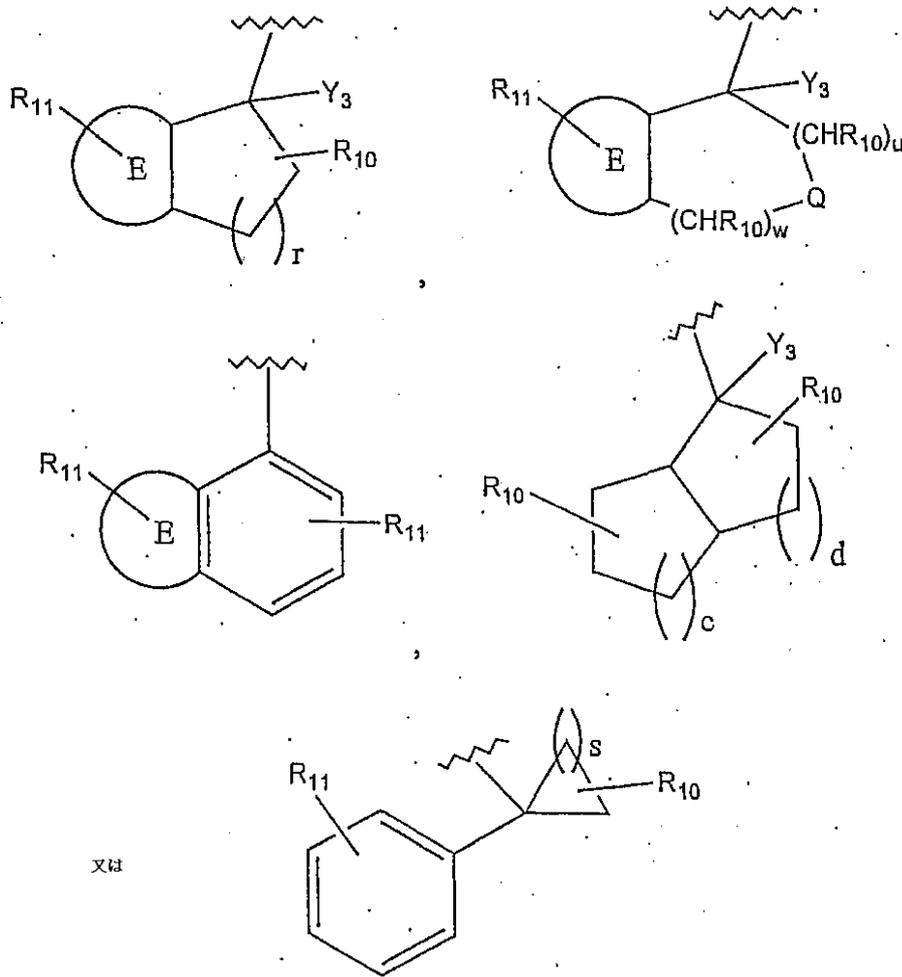
40

(式中、

$Y_1$ は、 $R_3 - (C_1 - C_{12})$ アルキル、 $R_4 -$ アリール、 $R_5 -$ ヘテロアリール、 $R_6 - (C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $R_7 - (C_3 - C_7)$ ヘテロシクロアルキル、 $-CO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $CN$ または $-C(O)NR_8R_9$ であり； $Y_2$ は、水素または $Y_1$ ； $Y_3$ は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキル；または $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ は、それらが結合している炭素と一緒に以下構造の一つを形成する：

50

## 【化7】



10

20

30

40

50

(式中、 $r$  は、 $0 \sim 3$  であり； $w$  および  $u$  は、各々  $0 \sim 3$  であり、但し、 $w$  と  $u$  の合計は  $1 \sim 3$  であり； $c$  および  $d$  は、独立して  $1$  または  $2$  であり； $s$  は  $1 \sim 5$  であり；および環  $E$  は、縮合  $R_4$ -フェニルまたは  $R_5$ -ヘテロアリール環である)；

$R_{10}$  は、独立して  $H$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OR_8$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $O$ 、 $R_8$ 、 $-NR_8R_9$  および  $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $NR_8R_9$  からなる群より選択される  $1 \sim 3$  個の置換基であり；

$R_{11}$  は、独立して、 $R_{10}$ 、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $NO_2$  およびハロからなる群より選択される  $1 \sim 3$  個の置換基であり、または隣接環炭素原子上の  $R_{11}$  置換基は一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成してよく；

$R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、アリールおよびアリール  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群より選択され；

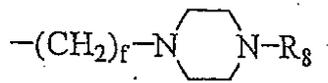
$R_3$  は、独立して、 $H$ 、 $R_4$ -アリール、 $R_6$ - $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、 $R_5$ -ヘテロアリール、 $R_7$ - $(C_3 - C_7)$  ヘテロシクロアルキル、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_{12}$  および  $-S(O)_{0-2}R_{12}$  からなる群より選択される  $1 \sim 3$  個の置換基であり；

$R_6$  は、独立して  $H$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R_4$ -アリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_{12}$  および  $-SR_{12}$  からなる群より選択される  $1 \sim 3$  個の置換基であり；

$R_4$  は、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R_{13}$ -アリール、 $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_8$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $OR_8$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $NR_8R_9$ 、 $-NHCO_2R_8$ 、 $-SO_2N(R_{14})_2$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SOR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONR_8R_9$ 、 $-NR_9COR_8$ 、 $-COR_8$ 、 $-COCF_3$ 、 $-OCOR_8$ 、 $-OCO_2R_8$ 、 $-COOR_8$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル- $NHCOCF_3$ 、 $-(C_1$

- C<sub>6</sub>) アルキル - N H S O<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - N H C O N H - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルおよび下記式からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり：

【化 8】



(式中、f は 0 ~ 6 である)；または隣接環炭素原子上の R<sub>4</sub> 置換基は一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成してよく；

R<sub>5</sub> は、独立して、水素、ハロ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、R<sub>13</sub> - アリール、( C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>) シクロアルキル、- C N、- C F<sub>3</sub>、- O R<sub>8</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O R<sub>8</sub>、- O C F<sub>3</sub>、- N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、- N H S O<sub>2</sub> R<sub>8</sub>、- S O<sub>2</sub> N ( R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C O N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、- N R<sub>9</sub> C O R<sub>8</sub>、- C O R<sub>8</sub>、- O C O R<sub>8</sub>、- O C O<sub>2</sub> R<sub>8</sub> および - C O O R<sub>8</sub> からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sub>7</sub> は、H、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- O R<sub>8</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O R<sub>8</sub>、- N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub> または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub> であり；

R<sub>12</sub> は、H、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、R<sub>4</sub> アリール、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O R<sub>8</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S R<sub>8</sub> または アリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり；

R<sub>13</sub> は、独立して、H、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシおよびハロからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

R<sub>14</sub> は、独立して、H、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルおよび R<sub>13</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - C H<sub>2</sub> - からなる群より選択される) )

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤を含んだる薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、全て 2001 年 4 月 18 日に提出された米国仮特許出願番号 60/284,666、60/284,667、60/284,668 および 60/284,669 の優先権を主張するもので、その開示を参考のためにここに取り込む。

【背景技術】

【0002】

慢性疼痛は障害への主な原因であり、多くの苦悩の原因である。厳しい慢性疼痛を首尾良く治療することが、医師の主な目的であり、オピオイド鎮痛薬が好ましい薬剤である。

近年までに、各クラスがサブタイプ受容体を有する 3 つの主要なクラスのオピオイド受容体が中枢神経系 ( C N S ) で証明された。これらの受容体クラスは μ、および δ と表された。アヘン製剤はこれらの受容体に高度の親和性を有するが身体に内因性ではなかったため、これらの受容体への内因性リガンドを同定し単離するための研究が行われた。これらのリガンドは、エンケファリン、エンドルフィンおよびダイノルフィンとして同定された。

最近の研究により、既知の受容体クラスに高度の相同性を有するオピオイド受容体様 ( O R L 1 ) 受容体をコードする c D N A が同定された。この新しく発見された受容体は、薬理的類似性を示さないため、構造のみに基づいてオピオイド受容体と分類された。最初に、μ、および δ 受容体への高度の親和性を有する非選択的リガンドが、O R L 1 には低い親和性を有することが示された。この特性により、内因性リガンドがまだ発見されていない事実と合わさって、「オーファン受容体」という用語が生じた。

10

20

30

40

50

その後の研究により、ORL1受容体の内因性リガンドが単離され構造同定された。このリガンドは、オピオイドペプチドファミリーの要素に構造が類似している17アミノ酸ペプチドである。

ORL1受容体の発見は、疼痛管理のために投与することができる新規化合物のための、またはこの受容体により調節される他の症候群のための、薬剤発見の機会を提供する。

前記文献を含むここで引用される全ての文献の全体が全ての目的のために参考として取り込まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従って、本発明の特定の態様の目的は、ORL1受容体に親和性を示す新規化合物を提供することである。

本発明の特定の態様の目的は、ORL1受容体および一種または二種以上の $\mu$ 、および受容体に親和性を示す新規化合物を提供することである。

本発明の特定の態様の目的は、ORL1受容体に親和性を有する化合物を投与することにより慢性または急性疼痛を患っている患者を治療するための新規化合物を提供することである。

本発明の特定の態様の目的は、現在入手される化合物、例えばモルヒネより大きな、 $\mu$ 、および受容体における作動薬活性を有する新規化合物を提供することである。

【0004】

本発明の特定の態様の目的は、現在入手される化合物より大きな、 $\mu$ 、および受容体における作動薬活性を有する化合物を投与することにより、慢性および急性疼痛を治療する方法を提供することである。

本発明の特定の態様の目的は、 $\mu$ 、および受容体において作動薬活性を有すると共に現在入手される化合物よりも副作用が小さい非オピオイド化合物を投与することにより、慢性および急性疼痛を治療する方法を提供することである。

【0005】

本発明の特定の態様の目的は、鎮痛薬、抗炎症薬、利尿薬、麻酔薬および神経保護薬、抗高血圧薬、抗不安薬；食欲制御薬；聴力調節薬；鎮咳薬、抗喘息薬、歩行活動修飾薬、学習および記憶修飾薬、神経伝達およびホルモン放出修飾薬、腎機能修飾薬、抗鬱薬、アルツハイマー病または他の痴呆による記憶喪失の治療薬、抗てんかん薬、抗痙攣薬、アルコールおよび薬剤嗜癖からの禁断症状の治療薬、水バランス制御薬、ナトリウム排泄制御薬および動脈血圧疾患制御薬として有用な化合物および、前記化合物を投与する方法を提供することである。

【発明の効果】

【0006】

本発明の化合物は、中枢および/または末梢の一種または二種以上のオピオイド受容体（ORL1、 $\mu$ 、および）由来の薬学的反応の修飾に有用である。この反応は、一種または二種以上の受容体を刺激（作動薬）または阻害（拮抗薬）する化合物に起因し得る。特定の化合物は、1つの受容体を刺激し（例えば、 $\mu$ 作動薬）、異なる受容体を阻害し得る（例えば、ORL-1拮抗薬）。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の他の目的および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。本発明は、特定の態様において、下記一般式（I）で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を含む。

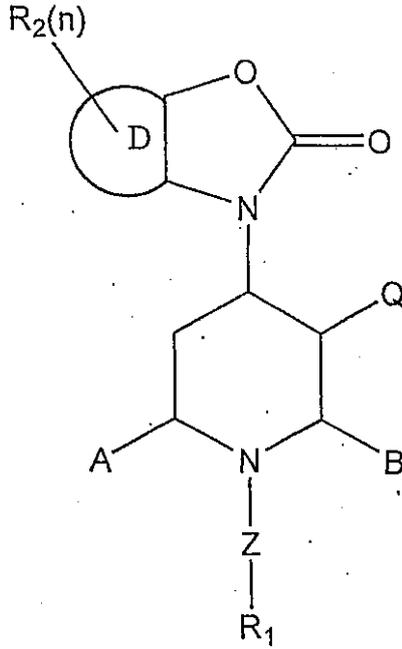
10

20

30

40

## 【化1】



(I)

10

20

30

40

(式中、

Dは、5～8員シクロアルキル、5～8員ヘテロ環式または6員芳香族もしくはヘテロ芳香族基であり；

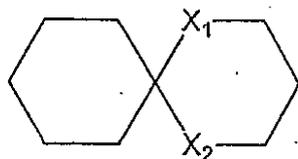
nは0～3の整数であり；

A、BおよびQは、独立して、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-NH SO_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-10}$ アルキル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アミド、スルホニルアミノ $C_{1-10}$ アルキルである、またはA-Bは一緒になって $C_{2-6}$ 橋を形成する、またはB-Qは一緒になって $C_{3-7}$ 橋を形成する、またはA-Qは一緒になって $C_{1-5}$ 橋を形成することができ；

Zは、結合、直鎖または分岐 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、 $-O-$ および $-HC=CH-$ からなる群より選択され、ここでこれらの炭素および/または窒素原子は、1個または2個以上の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

$R_1$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ、シアノ $C_{1-10}$ アルキル、シアノ $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-NH_2SO_2-$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$ アルキル、 $NH_2SOC_{1-4}$ アルキル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ベンジル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリールまたはヘテロアリール環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

## 【化 2】



(V)

(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、NH、O、S および  $CH_2$  からなる群より選択される) ;

ここで、前記  $R_1$  のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-11}$  シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ  $C_{1-10}$  アルキル、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 、5員ヘテロ芳香族  $C_{0-4}$  アルキル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され ;

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式(V)で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され ;

$W_1$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  シクロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、または任意に1~3個の低級アルキルで置換される5員ヘテロ芳香族環であり ;

$V_1$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ベンジルまたはフェニルであり ;

$R_2$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルまたはシクロアルキルは、任意に、オキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換される。)

## 【0008】

本発明は、特定の態様において、下記一般式(IA)で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を含む。

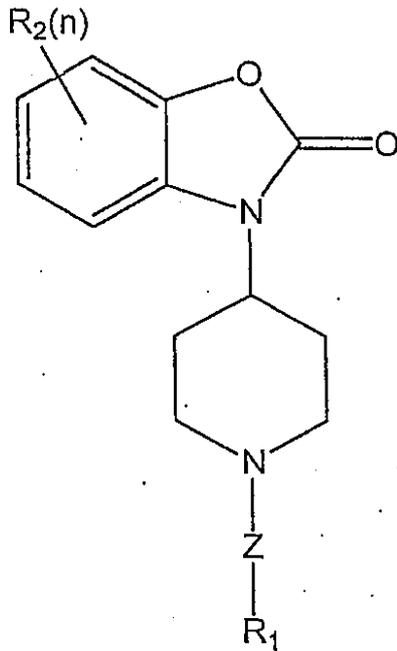
10

20

30

40

## 【化 3】



(IA)

10

20

(式中、

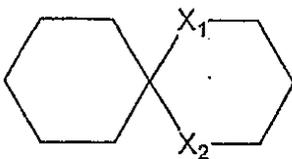
n は 0 ~ 3 の整数であり；

Z は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$  および  $-HC=CH-$  からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

R<sub>1</sub> は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>アルケニル、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、ベンジル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

30

## 【化 4】



(V)

40

(式中、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は、独立して、NH、O、S および CH<sub>2</sub> からなる群より選択され)；

ここで、前記単環式アリアルは好ましくはフェニルであり；

ここで、前記二環式アリアルは好ましくはナフチルであり；

ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、ベンジル

50

、ベンジロキシからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系および式 (V) で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

$R_2$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意に、オキソ基で置換される。) )

#### 【0009】

式 (I) で示される特定の好ましい態様において、D は、フェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香族基である。

式 (I) または (IA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。

式 (I) または (IA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  シクロアルキルは、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、シクロデシルまたはノルボルニルである。

式 (I) または (IA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はナフチルである。式 (I) または (IA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はテトラヒドロナフチル、またはデカヒドロナフチルであり、 $R_1$  三環式環系はジベンゾシクロヘプチルである。他の好ましい態様において、 $R_1$  はフェニルまたはベンジルである。

式 (I) または (IA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 10 員環、好ましくはキノリンまたはナフチルである。

式 (I) または (IA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 9 員環、好ましくはインデニルである。

式 (I) または (IA) で示される特定の態様において、Z は、結合、メチル、またはエチルである。

式 (I) または (IA) で示される特定の態様において、Z 基は、塩基 Z 基上にいかなる水素置換も有さないように最大限に置換される。例えば、塩基 Z 基が  $-CH_2-$  である場合、2 つのメチル基による置換により、 $-CH_2-$  塩基 Z 基から水素が除去される。

式 (I) または (IA) で示される他の好ましい態様において、n は 0 である。

式 (I) または (IA) で示される特定の態様において、 $X_1$  および  $X_2$  はいずれも O である。

#### 【0010】

式 (I) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、シクロヘキシルエチル -、シクロヘキシルメチル -、シクロペンチルメチル -、ジメチルシクロヘキシルメチル -、フェニルエチル -、ピロリルトリフルオロエチル -、チエニルトリフルオロエチル -、ピリジルエチル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、メトキシシクロヘキシル -、テトラヒドロピラニル -、プロピルピペリジニル -、インドリルメチル -、ピラゾイルペンチル -、チアゾリルエチル -、フェニルトリフルオロエチル -、ヒドロキシヘキシル -、メトキシヘキシル -、イソプロポキシブチル -、ヘキシル -、またはオキソカニルプロピル - である。

式 (I) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、 $-CH_2COOV_1$ 、テトラゾリルメチル -、シアノメチル -、 $NH_2SO_2$  メチル -、 $NH_2SO$  メチル -、アミノカルボニルメチル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルメチル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキ

10

20

30

40

50

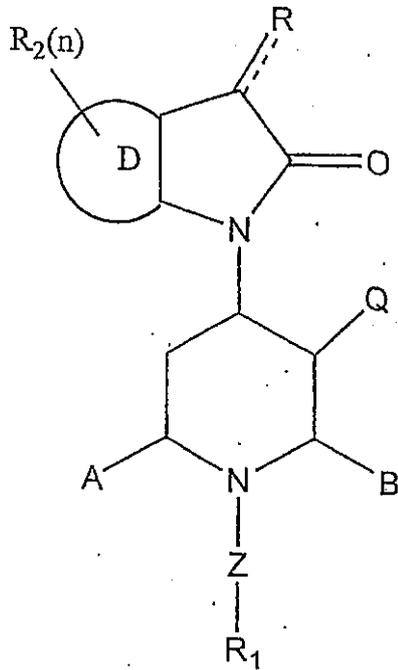
ルアミノカルボニルメチル - である。

式 (I) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、プロピルの 3 位炭素において  $-COOV_1$ 、テトラゾリル  $C_{0-4}$  アルキル -、シアノ -、アミノカルボニル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル - により任意に置換される 3, 3 - ジフェニルプロピルである。

【0011】

本発明は、特定の態様において、下記一般式 (II) で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を含む。

【化 5】



(II)

(式中、

破線は任意に二重結合を示す；

R は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル -、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  シクロアルコキシ -、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキリデン、オキソ、1~3 個のハロゲンで置換された  $C_{1-10}$  アルキル、1~3 個のハロゲンで置換された  $C_{3-12}$  シクロアルキル、1~3 個のハロゲンで置換された  $C_{3-12}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル -、1~3 個のハロゲンで置換された  $C_{1-10}$  アルコキシ、1~3 個のハロゲンで置換された  $C_{3-12}$  シクロアルコキシ -、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2N(V_1)_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-10}$  アルキル -、ヒドロキシ  $C_{3-10}$  シクロアルキル -、シアノ  $C_{1-10}$  アルキル -、シアノ  $C_{3-10}$  シクロアルキル -、 $-CON(V_1)_2$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$  アルキル -、 $NH_2SOC_{1-4}$  アルキル -、スルホニルアミノ  $C_{1-10}$  アルキル -、ジアミノアルキル -、 $-スルホニルC_{1-4}$  アルキル、6 員ヘテロ環、6 員ヘテロ芳香族環、6 員ヘテロ環  $C_{1-4}$  アルキル -、6 員ヘテロ芳香族  $C_{1-4}$  アルキル -、6 員芳香族環、6 員芳香族  $C_{1-4}$  アルキル -、オキソまたはチオで任意に置換される 5 員ヘテロ環、5 員ヘテロ芳香族環、オキソまたはチオで任意に置換される 5 員ヘテロ環  $C_{1-4}$  アルキル -、5 員ヘテロ芳香族  $C_{1-4}$  アルキル -、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}(=NH)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}$

10

20

30

40

50

$\text{NHS}(\text{=O})_2\text{W}_1$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{NHS}(\text{=O})\text{W}_1$ 、ここで $\text{W}_1$ は水素、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、または1~3個の低級アルキルで任意に置換される5員ヘテロ芳香族環である；

ここで、各 $\text{V}_1$ は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルより選択され；

$n$ は0~3の整数であり；

$\text{D}$ は、5~8員シクロアルキル、5~8員ヘテロ環式または6員芳香族もしくはヘテロ芳香族基であり；

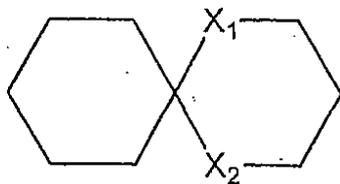
$n$ は0~3の整数であり；

$\text{A}$ 、 $\text{B}$ および $\text{Q}$ は、独立して、水素、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $\text{C}_{1-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキリデン、オキソ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ 、ヒドロキシ $\text{C}_{1-10}$ アルキル、アミノカルボニル、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アミド、スルホニルアミノ $\text{C}_{1-10}$ アルキルである、または $\text{A}-\text{B}$ は一緒になって $\text{C}_{2-6}$ 橋を形成する、または $\text{B}-\text{Q}$ は一緒になって $\text{C}_{3-7}$ 橋を形成する、または $\text{A}-\text{Q}$ は一緒になって $\text{C}_{1-5}$ 橋を形成することができ；

$\text{Z}$ は、結合、直鎖または分岐 $\text{C}_{1-6}$ アルキレン、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{}$ 、 $-\text{O}-$ および $-\text{HC}=\text{CH}-$ からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、1個または2個以上の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

$\text{R}_1$ は、水素、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、 $-\text{COOV}_1$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{COOV}_1$ 、シアノ、シアノ $\text{C}_{1-10}$ アルキル、シアノ $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2-$ 、 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{NH}_2\text{SOC}_{1-4}$ アルキル、アミノカルボニル、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ベンジル、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリールまたはヘテロアリール環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

【化6】



(V)

(式中、 $\text{X}_1$ および $\text{X}_2$ は、独立して、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ および $\text{CH}_2$ からなる群より選択され)；

ここで、前記 $\text{R}_1$ のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{3-12}$ シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-\text{COOV}_1$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{COOV}_1$ 、シアノ $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-5}(\text{=O})\text{W}_1$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{NHS}(\text{=O})_2\text{W}_1$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{NHS}(\text{=O})\text{W}_1$ 、5員ヘテロ芳香族 $\text{C}_{0-4}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される1

10

20

30

40

50

~ 3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

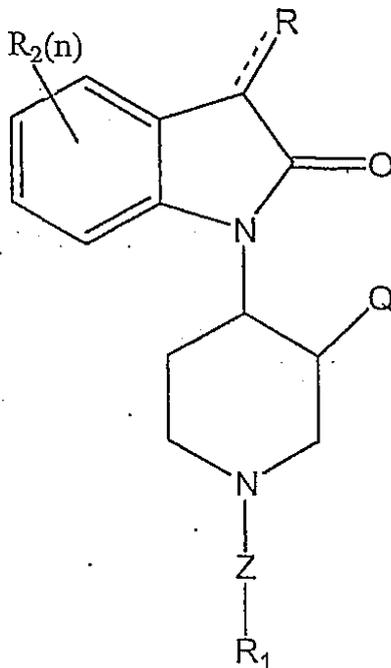
ここで、前記 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式(V)で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルまたはシクロアルキルは、任意に、オキソ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換される。)

【0012】

本発明は、特定の態様において、下記式(IIA)で示される化合物、および薬学的的に許容できるその塩を含む。

【化7】



(IIA)

(式中、

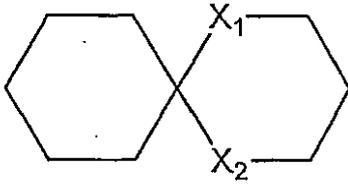
破線は、任意に二重結合を表す；

Zは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、および $-HC=CH-$ からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

RまたはQは、同一または異なって、各々、水素、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキリデン、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、およびオキソからなる群より選択され；

$R_1$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノ、ベンジル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、二環式環系、および式 (V) で示されるスピロ環系からなる群より選択され：

【化 8】



(V)

(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、NH、O、S および  $CH_2$  からなる群より選択され)；

ここで、前記単環式アリアルは好ましくはフェニルであり；

ここで、前記二環式アリアルは好ましくはナフチルであり；

ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され；

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式 (V) で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され；

$R_2$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意に、オキソ基で置換される。) )

【0013】

式 (II) または (IIA) で示される特定の好ましい態様において、Q は、水素またはメチルである。

式 (II) または (IIA) で示される特定の好ましい態様において、R は、水素、メチル、エチルまたはエチリンデンである。

式 (II) で示される特定の好ましい態様において、D は、フェニルまたは 1~3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香族基である。

式 (II) または (IIA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルまたはヘキシルである。

式 (II) または (IIA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  シクロアルキルは、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、シクロデシル、またはノルボルニルである。

式 (II) または (IIA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はナフチルである。式 (II) または (IIA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はテトラヒドロナフチル、またはデカヒドロナフチルであり、 $R_1$  三環式環

10

20

30

40

50

系はジベンゾシクロヘブチルである。他の好ましい態様において、 $R_1$  はフェニルまたはベンジルである。

式 (II) または (IIA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 10 員環、好ましくはキノリンまたはナフチルである。

式 (II) または (IIA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 9 員環、好ましくはインデニルである。

式 (II) または (IIA) で示される特定の態様において、Z は、結合、メチル、またはエチルである。

式 (II) または (IIA) で示される特定の態様において、Z 基は、塩基 Z 基上にいかなる水素置換も有さないように最大限に置換される。例えば、塩基 Z 基が  $-CH_2-$  である場合、2 つのメチル基による置換により、 $-CH_2-$  塩基 Z 基から水素が除去される。

10

式 (II) または (IIA) で示される他の好ましい態様において、n は 0 である。

式 (II) または (IIA) で示される特定の態様において、 $X_1$  および  $X_2$  はいずれも O である。

別の好ましい態様において、破線は二重結合である。

#### 【0014】

式 (II) で示される特定の態様において、R は、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フラニルメチル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2NH_2SO_2CH_3$ 、フラニルカルボニル -、メチルピロリルカルボニル -、ジアゾールカルボニル -、アゾールメチル、トリフルオロエチル -、ヒドロキシエチル -、シアノメチル -、オキソ - オキサゾールメチル -、またはジアゾールメチル - である。

20

式 (II) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、シクロヘキシルエチル -、シクロヘキシルメチル -、シクロペンチルメチル -、ジメチルシクロヘキシルメチル -、フェニルエチル -、ピロリルトリフルオロエチル -、チエニルトリフルオロエチル -、ピリジリエチル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、メトキシシクロヘキシル -、テトラヒドロピラニル -、プロピルピペリジニル -、インドリルメチル -、ピラゾイルペンチル -、チアゾリルエチル -、フェニルトリフルオロエチル -、ヒドロキシヘキシル -、メトキシヘキシル -、イソプロポキシブチル -、ヘキシル -、またはオキソカニルプロピル - である。

30

式 (II) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  または R の少なくとも 1 つは、 $-CH_2COOV_1$ 、テトラゾリルメチル -、シアノメチル -、 $NH_2SO_2$ メチル -、 $NH_2SO$ メチル -、アミノカルボニルメチル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルメチル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルメチル - である。

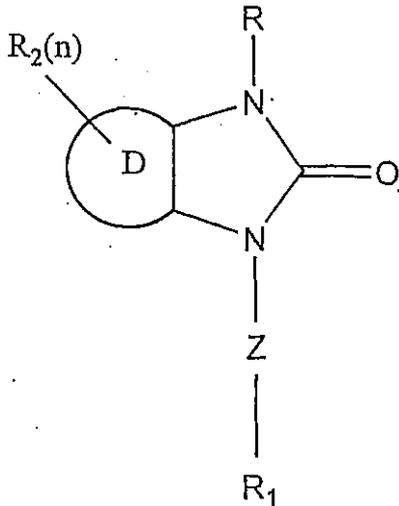
式 (II) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、プロピルの 3 位炭素において  $-COOV_1$ 、テトラゾリル  $C_{0-4}$  アルキル -、シアノ -、アミノカルボニル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル - で任意に置換される 3, 3 - ジフェニルプロピルである。

40

#### 【0015】

本発明は、特定の態様において、下記式 (III) で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を含む。

## 【化9】



## (III)

(式中、

Rは、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル-、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>3-12</sub>シクロアルコキシ-、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル-、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシ、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルコキシ-、-COOV<sub>1</sub>、-C<sub>1-4</sub>COOV<sub>1</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-SO<sub>2</sub>N(V<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-10</sub>アルキル-、ヒドロキシC<sub>3-10</sub>シクロアルキル-、シアノC<sub>1-10</sub>アルキル-、シアノC<sub>3-10</sub>シクロアルキル-、-CON(V<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル-、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル-、スルホニルアミノC<sub>1-10</sub>アルキル-、ジアミノアルキル-、-スルホニルC<sub>1-4</sub>アルキル、6員ヘテロ環、6員ヘテロ芳香族環、6員ヘテロ環C<sub>1-4</sub>アルキル-、6員ヘテロ芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル-、6員芳香族環、6員芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル-、オキソまたはチオで任意に置換される5員ヘテロ環、5員ヘテロ芳香族環、オキソまたはチオで任意に置換される5員ヘテロ環C<sub>1-4</sub>アルキル-、5員ヘテロ芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル-、-C<sub>1-5</sub>(=O)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>(=NH)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHC(=O)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHS(=O)W<sub>1</sub>であり、ここでW<sub>1</sub>は水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>3-12</sub>シクロアルコキシ、-CH<sub>2</sub>OH、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-、または1~3個の低級アルキルで任意に置換される5員ヘテロ芳香族環である；

ここで、各V<sub>1</sub>は、独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ベンジルまたはフェニルより選択され；

nは0~3の整数であり；

Dは、5~8員シクロアルキル、5~8員ヘテロ環式または6員芳香族もしくはヘテロ芳香族基であり；

Zは、結合、直鎖または分岐C<sub>1-6</sub>アルキレン、-NH-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CONH-、-NHCH<sub>2</sub>CO-、-CH<sub>2</sub>CO-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH=、-O-および-HC=CH-からなる群より選択され、ここで、これらの炭

10

20

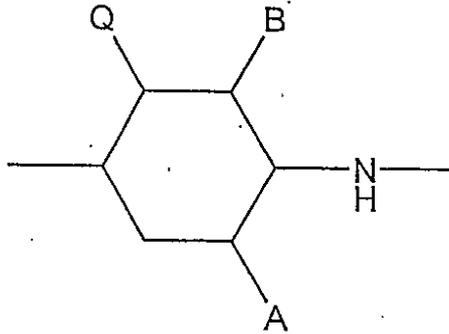
30

40

50

素および/または窒素原子は、1個または2個以上の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；またはZは、式(VI)で示されるシクロアルキルアミノ系である：

【化10】

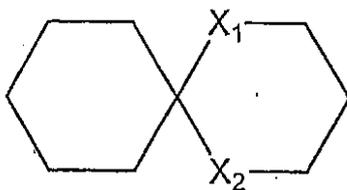


(VI)

(式中、A、BおよびQは、独立して、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2SO_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-10}$ アルキル、アミノカルボニル-、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-、アシルアミノ-、アシルアミノアルキル-、アミド、スルホニルアミノ $C_{1-10}$ アルキルである、またはA-Bは一緒になって $C_{2-6}$ 橋を形成する、またはB-Qは一緒になって $C_{3-7}$ 橋を形成する、またはA-Qは一緒になって $C_{1-5}$ 橋を形成することができ)；

$R_1$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ、シアノ $C_{1-10}$ アルキル、シアノ $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-NH_2SO_2$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$ アルキル-、 $NH_2SOC_{1-4}$ アルキル-、アミノカルボニル-、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル-、ベンジル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル-、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

【化11】



(V)

(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して、NH、O、Sおよび $CH_2$ からなる群より選択され)；

ここで、前記 $R_1$ のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ $C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 、5員ヘテロ芳香族 $C_{0-4}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

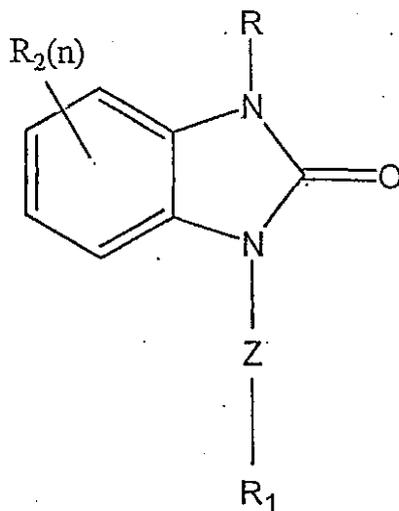
ここで、前記 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリール、ヘテロアリール環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式(V)で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルまたはシクロアルキルは、任意に、オキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換される。) )

【0016】

本発明は、特定の態様において、下記式(III A)で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩を含む。

【化12】



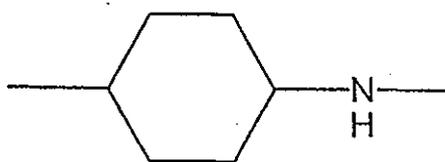
(III A)

(式中、

$n$ は0~3の整数であり；

Zは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、 $-HC=CH-$ 、および式(VI)で示されるシクロアルキルアミノ系からなる群より選択され；

【化13】



(VI)

10

20

30

40

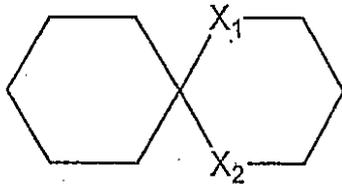
50

ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、またはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

R は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルからなる群より選択され；

$R_1$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノ、ベンジル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および式 (V) で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

【化 14】



(V)

(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、NH、O、S および  $CH_2$  からなる群より選択され)；

ここで、前記単環式アリアルは、好ましくはフェニルであり；

ここで、前記二環式アリアルは好ましくはナフチルであり；

ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され；

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系および式 (V) で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され；

$R_2$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意に、オキシ基で置換される。)

【0017】

式 (III) で示される特定の好ましい態様において、D は、フェニルまたは 1~3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香族基である。

式 (III) または式 (IIIA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。

式 (III) または式 (IIIA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  シクロアルキルは、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、シクロデシル、またはノルボルニルである。

式 (III) または (IIIA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環

系はナフチルである。式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はテトラヒドロナフチル、またはデカヒドロナフチルであり、 $R_1$  三環式環系はジベンゾシクロヘプチルである。他の好ましい態様において、 $R_1$  はフェニルまたはベンジルである。

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 10 員環、好ましくはキノリンまたはナフチルである。

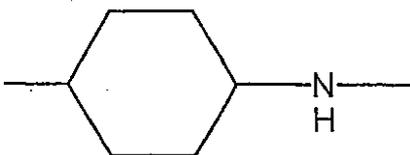
式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 9 員環、好ましくはインデニルである。

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される特定の態様において、Z は、結合、メチル、またはエチルである。

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される特定の態様において、Z 基は、塩基 Z 基上にいかなる水素置換も有さないように最大限に置換される。例えば、塩基 Z 基が  $-CH_2-$  である場合、2 つのメチル基による置換により、 $-CH_2-$  塩基 Z 基から水素が除去される。

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される特定の態様において、Z は、下記式 ( V I ) で示されるシアノアルキルアミノ系である：

【化 15】



(VI)

(式中、窒素原子は、任意に、 $C_{1-3}$  アルキル、フェニル、またはベンジルにより置換される)。

【0018】

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される他の好ましい態様において、n は 0 である。

式 ( I I I ) または ( I I I A ) で示される特定の態様において、 $X_1$  および  $X_2$  はいずれも O である。

式 ( I I I ) で示される特定の態様において、R は、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フラニルメチル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2NH SO_2CH_3$ 、フラニルカルボニル -、メチルピロリルカルボニル、ジアゾールカルボニル -、アゾールメチル、トリフルオロエチル -、ヒドロキシエチル -、シアノメチル -、オキソ - オキサゾールメチル -、またはジアゾールメチル - である。

式 ( I I I ) で示される特定の態様において、 $Z R_1$  は、シクロヘキシルエチル -、シクロヘキシルメチル -、シクロペンチルメチル -、ジメチルシクロヘキシルメチル -、フェニルエチル -、ピロリルトリフルオロエチル -、チエニルトリフルオロエチル -、ピリジルエチル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、メトキシシクロヘキシル -、テトラヒドロピラニル -、プロピルピペリジニル -、インドリルメチル -、ピラゾイルペンチル -、チアゾリルエチル -、フェニルトリフルオロエチル -、ヒドロキシヘキシル -、メトキシヘキシル -、イソプロポキシブチル -、ヘキシル -、またはオキソカニルプロピル - である。

式 ( I I I ) で示される特定の態様において、 $Z R_1$  または R の少なくとも一方は、 $-CH_2COOV_1$ 、テトラゾリルメチル -、シアノメチル -、 $NH_2SO_2$  メチル -、N

10

20

30

40

50

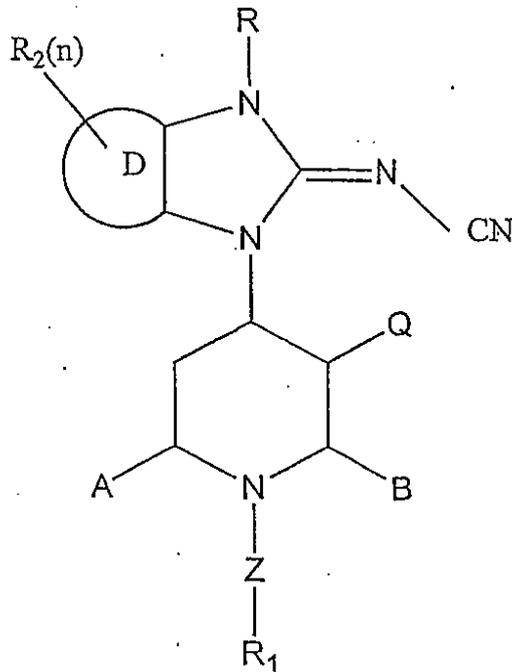
H<sub>2</sub>SOメチル -、アミノカルボニルメチル -、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニルメチル -、またはジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニルメチル - である。

式(III)で示される特定の態様において、ZR<sub>1</sub>は、プロピルの3位炭素において -COOV<sub>1</sub>、テトラゾリルC<sub>0-4</sub>アルキル -、シアノ -、アミノカルボニル -、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニル -、またはジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニル - で任意に置換される3,3-ジフェニルプロピルである。

【0019】

本発明は、特定の態様において、下記一般式(IV)で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を含む。

【化16】



(IV)

(式中、

Rは、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>3-12</sub>シクロアルコキシ、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシ、1~3個のハロゲンで置換されたC<sub>3-12</sub>シクロアルコキシ、-COOV<sub>1</sub>、-C<sub>1-4</sub>COOV<sub>1</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-SO<sub>2</sub>N(V<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-10</sub>アルキル -、ヒドロキシC<sub>3-10</sub>シクロアルキル -、シアノC<sub>1-10</sub>アルキル -、シアノC<sub>3-10</sub>シクロアルキル -、-CON(V<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル -、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル -、スルホニルアミノC<sub>1-10</sub>アルキル -、ジアミノアルキル -、-スルホニルC<sub>1-4</sub>アルキル、6員ヘテロ環、6員ヘテロ芳香族環、6員ヘテロ環C<sub>1-4</sub>アルキル -、6員ヘテロ芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル -、6員芳香族環、6員芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル -、オキソまたはチオで任意に置換される5員ヘテロ環、5員ヘテロ芳香族環、オキソまたはチオで任意に置換される5員ヘテロ環C<sub>1-4</sub>アルキル -、5員ヘテロ芳香族C<sub>1-4</sub>アルキル -、-C<sub>1-5</sub>(=O)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>(=NH)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHC(=O)W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>W<sub>1</sub>、-C<sub>1-5</sub>NHS(=O)W<sub>1</sub>であり、ここでW<sub>1</sub>は水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>1-10</sub>アル

10

20

30

40

50

コキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-$ 、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、または1~3個の低級アルキルで任意に置換される5員ヘテロ芳香族環である；

ここで、各 $V_1$ は、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジルおよびフェニルより選択され；

$D$ は、5~8員シクロアルキル、5~8員ヘテロ環または6員芳香族もしくはヘテロ芳香族基であり；

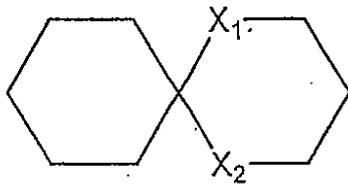
$n$ は0~3の整数であり；

$A$ 、 $B$ および $Q$ は、独立して、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-12}$ シクロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2SO_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-10}$ アルキル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、アシルアミノ、アシルアミノアルキル、アミド、スルホニルアミノ $C_{1-10}$ アルキルである、または $A-B$ は一緒になって $C_{2-6}$ 橋を形成する、または $B-Q$ は一緒になって $C_{3-7}$ 橋を形成する、または $A-Q$ は一緒になって $C_{1-5}$ 橋を形成することができ；

$Z$ は、結合、直鎖または分岐 $C_{1-6}$ アルキレン、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、 $-O-$ および $-HC=CH-$ からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、1個または2個以上の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない；

$R_1$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ、シアノ $C_{1-10}$ アルキル、シアノ $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-NH_2SO_2$ 、 $NH_2SO_2C_{1-4}$ アルキル、 $NH_2SOC_{1-4}$ アルキル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニル、ベンジル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され；

【化17】



(V)

(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して、 $NH$ 、 $O$ 、 $S$ および $CH_2$ からなる群より選択され)；

ここで、前記 $R_1$ のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-COOV_1$ 、 $-C_{1-4}COOV_1$ 、シアノ $C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-5}(=O)W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$ 、 $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 、5員ヘテロ芳香族 $C_{0-4}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、

ここで、前記 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環

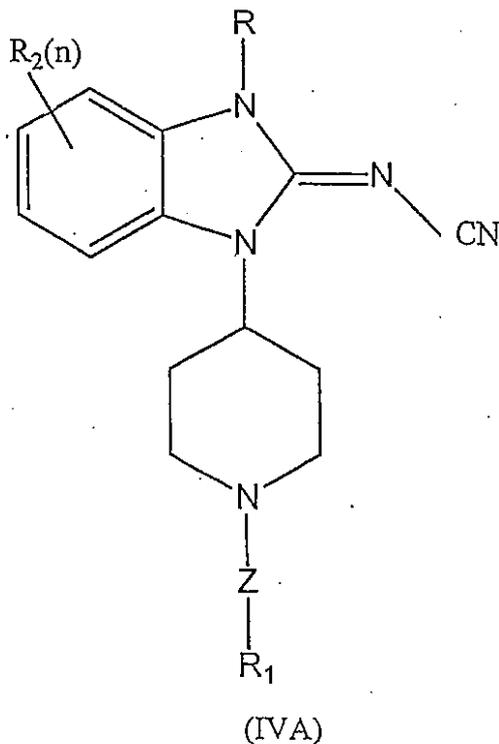
式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式(V)で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換され；

$R_2$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルまたはシクロアルキルは、任意に、オキソ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換される。) 10

【0020】

本発明は、特定の態様において、下記一般式(IVA)で示される化合物、および薬学的に許容できるその塩を含む。

【化18】



(IVA)

(式中、

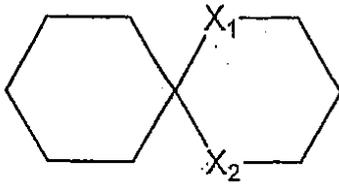
$n$ は0~3の整数であり；

Zは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCH_2CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2COCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH=$ 、および $-HC=CH-$ からなる群より選択され、ここで、これらの炭素および/または窒素原子は、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されまたは置換されない； 40

Rは、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、および $C_{3-12}$ シクロアルキルからなる群より選択され；

$R_1$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{3-12}$ シクロアルキルアミノ、ベンジル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアルまたはヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、および下記式(V)で示されるスピロ環系からなる群より選択され； 50

## 【化 19】



(V)

10

(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、NH、O、S および  $CH_2$  からなる群より選択され) ;

ここで、前記単環式アリアルは好ましくはフェニルであり ;

ここで、前記二環式アリアルは好ましくはナフチルであり ;

ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{3-12}$  シクロアルキルアミノまたはベンジルは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、ベンジル、ベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジルおよびベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され ;

20

ここで、前記  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、単環式、二環式もしくは三環式アリアル、ヘテロアリアル環、ヘテロ単環式環、ヘテロ二環式環系、または式 (V) で示されるスピロ環系は、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、フェニロキシおよびベンジロキシからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され、前記フェニル、ベンジル、フェニロキシまたはベンジロキシは、任意に、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびシアノからなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換され ;

$R_2$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルキルおよびハロゲンからなる群より選択され、前記アルキルは、任意にオキソ基で置換される。)

30

## 【0021】

式 (IV) で示される特定の好ましい態様において、D は、フェニルまたは 1~3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香族基である。

式 (IV) または (IVA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。

式 (IV) または (IVA) で示される特定の好ましい態様において、 $R_1$  シクロアルキルは、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、シクロデシル、またはノルボルニルである。

式 (IV) または (IVA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はナフチルである。式 (IV) または (IVA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式環系はテトラヒドロナフチル、またはデカヒドロナフチルであり、 $R_1$  三環式環系はジベンゾシクロヘプチルである。他の好ましい態様において、 $R_1$  はフェニルまたはベンジルである。

40

式 (IV) または (IVA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 10 員環、好ましくはキノリンまたはナフチルである。

式 (IV) または (IVA) で示される他の好ましい態様において、 $R_1$  二環式芳香族環は 9 員環、好ましくはインデニルである。

式 (IV) または (IVA) で示される特定の態様において、Z は、結合、メチル、またはエチルである。

式 (IV) または (IVA) で示される特定の態様において、Z 基は、塩基 Z 基上にい

50

かなる水素置換も有さないように最大限に置換されている。例えば、塩基 Z 基が  $-CH_2-$  である場合、2つのメチル基による置換により、 $-CH_2-$  塩基 Z 基から水素が除去される。

式 (IV) または (IVA) で示される他の好ましい態様において、n は 0 である。

式 (IV) または (IVA) で示される特定の態様において、 $X_1$  および  $X_2$  はいずれも 0 である。

式 (IV) で示される特定の態様において、R は、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フラニルメチル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$ 、フラニルカルボニル -、メチルピロリルカルボニル、ジアゾールカルボニル -、アゾールメチル、トリフルオロエチル -、ヒドロキシエチル -、シアノメチル -、オキソ - オキサゾールメチル -、またはジアゾールメチル - である。

式 (IV) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、シクロヘキシルエチル -、シクロヘキシルメチル -、シクロペンチルメチル -、ジメチルシクロヘキシルメチル -、フェニルエチル -、ピロリルトリフルオロエチル -、チエニルトリフルオロエチル -、ピリジリエチル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、メトキシシクロヘキシル -、テトラヒドロピラニル -、プロピルピペリジニル -、インドリルメチル -、ピラゾイルペンチル -、チアゾリルエチル -、フェニルトリフルオロエチル -、ヒドロキシヘキシル -、メトキシヘキシル -、イソプロポキシブチル -、ヘキシル -、またはオキソカニルプロピル - である。

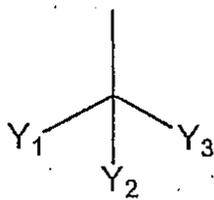
式 (IV) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  または R の少なくとも一方は、 $-CH_2COOV_1$ 、テトラゾリルメチル -、シアノメチル -、 $NH_2SO_2$ メチル -、 $NH_2SO$ メチル -、アミノカルボニルメチル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルメチル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルメチル - である。

式 (IV) で示される特定の態様において、 $ZR_1$  は、プロピルの 3 位炭素において  $-COOV_1$ 、テトラゾリル  $C_{0-4}$  アルキル -、シアノ -、アミノカルボニル -、 $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル -、またはジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニル - で任意に置換される 3, 3 - ジフェニルプロピルである。

#### 【0022】

式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IV)、および (IVA) で示される別の態様において、 $ZR_1$  は以下のものであり得る。

#### 【化20】



(式中、

$Y_1$  は、 $R_3 - (C_1 - C_{12})$  アルキル、 $R_4$  - アリール、 $R_5$  - ヘテロアリール、 $R_6 - (C_3 - C_{12})$  シクロ - アルキル、 $R_7 - (C_3 - C_7)$  ヘテロシクロアルキル、 $-CO_2(C_1 - C_6)$  アルキル、CN または  $-C(O)NR_8R_9$  であり； $Y_2$  は、水素または  $Y_1$  であり； $Y_3$  は、水素または  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり；または  $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  は、それらが結合している炭素と一緒に以下構造の一つを形成する：

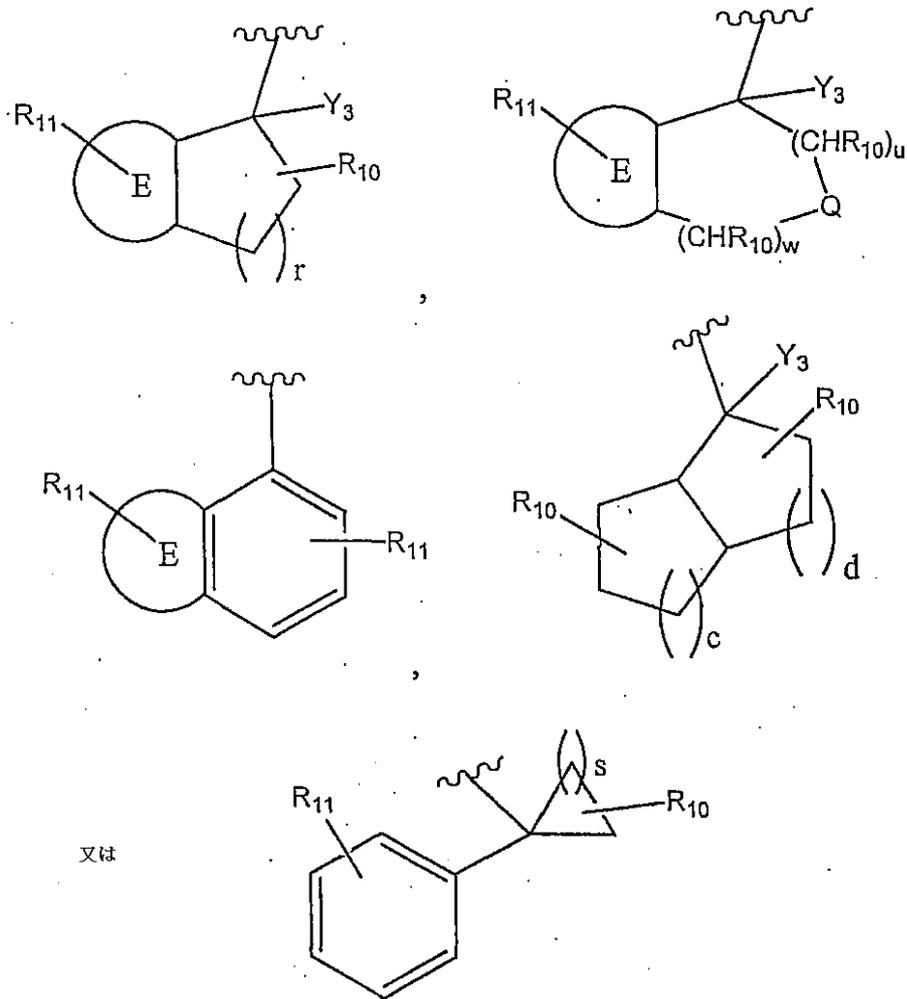
10

20

30

40

## 【化 2 1】



10

20

30

40

50

(式中、 $r$  は 0 ~ 3 であり； $w$  および  $u$  は各々 0 ~ 3 であり、但し  $w$  と  $u$  の合計は 1 ~ 3 であり； $c$  および  $d$  は、独立して 1 または 2 であり； $s$  は 1 ~ 5 であり；および環 E は、縮合  $R_4$  - フェニルまたは  $R_5$  - ヘテロアリアル環であり)；

$R_{10}$  は、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OR_8$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-OR_8$ 、 $-NH_8R_9$  および  $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-NH_8R_9$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

$R_{11}$  は、独立して、 $R_{10}$ 、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $NO_2$  およびハロからなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり、または隣接環炭素原子上の  $R_{11}$  置換基は、一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成してよく；

$R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、アリアルおよびアリアル  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群より選択され；

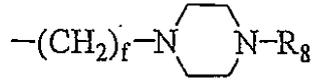
$R_3$  は、独立して、H、 $R_4$  - アリアル、 $R_6$  -  $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、 $R_5$  - ヘテロアリアル、 $R_7$  -  $(C_3 - C_7)$  ヘテロシクロアルキル、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_{12}$  および  $-S(O)_{0-2}R_{12}$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

$R_6$  は、独立して H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R_4$  - アリアル、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_{12}$  および  $-SR_{12}$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；

$R_4$  は、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R_{13}$  - アリアル、 $(C_3 - C_{12})$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_8$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-OR_8$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-NR_8R_9$ 、 $-NH_8R_9$ 、 $-SO_2N(R_{14})_2$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SOR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $-NO_2$ 、

- CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、- NR<sub>9</sub>COR<sub>8</sub>、- COR<sub>8</sub>、- COCF<sub>3</sub>、- OCOR<sub>8</sub>、- CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、- COOR<sub>8</sub>、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NHCOCF<sub>3</sub>、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NHCONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルおよび下式からなる群より選択される1~3個の置換基であり：

【化22】



10

(式中、fは、0~6である)；

または隣接環炭素原子上のR<sub>4</sub>置換基は一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成してよく；

R<sub>5</sub>は、独立して、水素、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、R<sub>13</sub>-アリール、(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>8</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-OR<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>14</sub>)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NR<sub>9</sub>COR<sub>8</sub>、-COR<sub>8</sub>、-OCOR<sub>8</sub>、-OCO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>および-COOR<sub>8</sub>からなる群より選択される1~3個の置換基であり；

R<sub>7</sub>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-OR<sub>8</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-OR<sub>8</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>であり；

R<sub>12</sub>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、R<sub>4</sub>-アリール、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-OR<sub>8</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-SR<sub>8</sub>、またはアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sub>13</sub>は、独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシおよびハロからなる群より選択される1~3個の置換基であり；

R<sub>14</sub>は、独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルおよびR<sub>13</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。)

【0023】

ここで用いられる「アルキル」という用語は、1個の基および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、メチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびペンチルがある。分岐アルキルは、メチル、エチルまたはプロピルのような一種または二種以上のアルキル基が、直鎖アルキル鎖の-CH<sub>2</sub>-基の一方または両方の水素を置換していることを意味する。「低級アルキル」という用語は、炭素原子数1~3のアルキルを意味する。

「アルコキシ」という用語は、酸素基に結合している先に定義した「アルキル」を意味する。

「シクロアルキル」という用語は、1個の基および3~12個の炭素原子を有する非芳香族単環式または多環式炭化水素環系を意味する。単環式シクロアルキル環の例には、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルがある。多環式シクロアルキル環の例には、アダマンチルおよびノルボルニルがある。

【0024】

「アルケニル」という用語は、1個の基および2~10個の炭素原子を有する、炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐脂肪族炭化水素基を意味する。

「分岐」アルケニルは、メチル、エチルまたはプロピルのような一種または二種以上のアルキル基が、-CH<sub>2</sub>-または-CH=直鎖アルケニル鎖の一方または両方の水素を置換していることを意味する。「アルケニル」の例には、エテニル、1-および2-プロペニル、1-、2-および3-ブテニル、3-メチルブト-2-エニル、2-プロペニル、ヘプテニル、オクテニルおよびデセニルがある。

50

「シクロアルケニル」という用語は、1個の基および3～12個の炭素原子を有する、炭素-炭素二重結合を含む非芳香族単環式または多環式炭化水素環系を意味する。単環式シクロアルケニル環の例には、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルがある。多環式シクロアルケニル環の例には、ノルボルネニルがある。

「アリール」という用語は、側鎖的または縮合状態で一緒に結合してよい1、2または3個の環を含み、かつ単一の基を含む炭素環式芳香族環系を意味する。アリール基の例には、フェニル、ナフチルおよびアセナフチルがある。

【0025】

「ヘテロ環式」という用語は、環に一種または二種以上のヘテロ原子（炭素以外の原子）を有し、かつ1個の基を有する環式化合物を意味する。この環は飽和、部分的飽和または不飽和であってよく、ヘテロ原子は窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され得る。飽和ヘテロ環式基の例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペペリジノ、ペペラジニルのような、1～4個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基；モルホリニルのような、1～2個の酸素および1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基；チアゾリジニルのような、1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む飽和3～6員ヘテロ単環式基がある。部分的飽和ヘテロ環式基の例には、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピラン、およびジヒドロフランがある。他のヘテロ環式基は、オキシカニルおよびチオカニルのような、ヘテロ原子で置換された7～10炭素環であり得る。ヘテロ原子が硫黄である場合、硫黄は、チオカニルジオキシドのような二酸化硫黄であり得る。

【0026】

「ヘテロアリール」という用語は、不飽和ヘテロ環式基を意味し、「ヘテロ環式」は先に説明した如くである。ヘテロアリールの例には、ピロリル、ピリジル、ピリミジルおよびピラジニルのような、1～4個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環式基；インドリル、キノリルおよびイソキノリルのような、1～5個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基；フリルのような、酸素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環式基；チエニルのような、硫黄原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環式基；オキサゾリルのような、1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環式基；ベンゾキサゾリルのような、1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基；チアゾリルのような、1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環式基；およびベンゾチアゾリルのような、1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環式基がある。「ヘテロアリール」という用語は、不飽和ヘテロ環式基も含み、「ヘテロ環式」は先に説明した如くであり、ヘテロ環式基はアリール基と縮合し、アリールは先に説明した如くである。縮合基の例には、ベンゾフラン、ベンズジオキソールおよびベンゾチオフエンがある。

【0027】

ここで用いられる「ヘテロ環 $C_{1-4}$ アルキル」、「ヘテロ芳香族 $C_{1-4}$ アルキル」等の用語は、 $C_{1-4}$ アルキル基に結合した環状構造を示す。

ここに開示した環構造の全てが、当業者に理解されるように、結合が可能な任意の点で結合することができる。

ここで用いられる「患者」という用語は、ヒトまたは、コンパニオン動物および家畜のような動物を含む。

ここで用いられる「ハロゲン」という用語は、フッ化物、臭化物、塩化物、ヨウ化物またはアラバミドを含む。

【0028】

ここに開示した発明は、開示した化合物の全ての薬学的に許容できる塩を含むものと解される。薬学的に許容できる塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のような金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のようなアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等のような有機アミン

塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等のような無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩等のような有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等のようなスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のようなアミノ酸塩があるが、これらに限定されない。

ここに開示した発明は、開示した化合物の全てのプロドラッグも含むものと解される。プロドラッグは、生体内で活性な親薬剤を放出する任意の共有結合キャリアであると考えられる。

#### 【0029】

ここに開示した発明は、開示した化合物の生体内代謝生成物も含むものと解される。そのような生成物は、主に酵素的プロセスにより、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等から得ることができる。従って、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物に、その代謝生成物を生成するのに十分な時間接触させることを含む方法により製造される化合物を含む。そのような生成物は、典型的には、本発明の放射線標識化合物を調製し、これを、ラット、マウス、モルモット、サルのような動物にまたはヒトに非経口的に検知可能な投与量で投与し、十分な時間代謝させ、尿、血液または他の生物学的サンプルからその転化生成物を単離することにより同定される。

#### 【0030】

ここに開示した発明は、一種または二種以上の原子が異なる原子質量または質量数を有する原子により置換されることにより同位体標識された開示化合物も含むものと解される。開示化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、燐、フッ素および塩素の同位体、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ がある。ここで開示した化合物の一部は、1または2個以上の非対称中心を含み、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じることができる。本発明は、全てのそのような可能な型に加えて、それらのラセミ体および分割体およびそれらの混合物も含むものと解される。ここに開示した化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何的非対称中心を含む場合、特記のない限り、EおよびZ幾何異性体の両方を含むものとされる。全ての互変異性体も本発明に含まれるものとする。

#### 【0031】

ここで用いられる「立体異性体」という用語は、原子の空間的方向のみが異なる個々の分子の全ての異性体を表す一般的用語である。これは、互いの鏡像（ジアステレオマー）ではないキラ中心を2個以上有する化合物のエナンチオマーおよび異性体を含む。

「キラ中心」という用語は、4つの異なる基が結合する炭素原子を意味する。

「エナンチオマー」または「エナンチオマー性」という用語は、その鏡像に重ね合わせることができない分子を意味し、従って光学的に活性であり、すなわちエナンチオマーは偏光面をある方向に回転し、その鏡像は偏光面を反対方向に回転する。

「ラセミ」という用語は、等量のエナンチオマーの混合物を意味し、光学的に不活性である。

「分割」という用語は、ある分子の2つのエナンチオマー型の一方の分離、濃縮または除去を意味する。

#### 【0032】

ORL - 1に関してここで用いられる「修飾」という用語は、(i) 該受容体を阻害または活性化すること、または(ii) 該受容体活性の正常な調節に直接または間接的に影響することに由来する、被検体における薬力学的反応（例えば鎮痛）の介在を意味する。受容体活性を修飾する化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、アゴニスト/アンタゴニスト混合型、および受容体活性の調節に直接または間接的に影響する化合物がある。

#### 【0033】

式(I)および(IA)で示される特定の好ましい化合物には以下のものがある：

3 - [ 1 - (ナフス - 2 - イル - メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾ

10

20

30

40

50

- ール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( ナフス - 1 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジフェニルプロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - [ 4 , 4 - ビス - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチル ] - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 2 - フェニルエチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] - シクロヘプテン - 5 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 4 - プロピル - シクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 , 5 - ジオキサスピロ [ 5 , 5 ] ウンデカ - 9 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ;  
 3 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン ; および  
 薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和。  
**【 0 0 3 4 】**  
 式 ( I I ) および ( I I A ) で示される特定の好ましい化合物には以下のものがある :  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジフェニルプロピル ) - 4 - ピペリジニル ] -  
 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ピペリ  
 ジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペ  
 リジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル  
 ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( ナフス - 1 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H  
 - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -  
 インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ]  
 - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘキ - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ -  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2  
 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H  
 - インドール - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

1 - [ 1 - (ベンジル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( 4 - プロピル - シクロヘキシル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

1 - [ 1 - ( 3, 3 - ビス (フェニル) プロピル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 3, 3 - ビス (フェニル) プロピル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) シクロヘキシル ] - 3 - メチル - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; および

薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和。

【 0 0 3 5 】

式 ( I I I ) および ( I I I A ) で示される特定の好ましい化合物には以下のものがある :

3 - エチル - 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - ベンジル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - ( ベンジルアミノ ) - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - ( ナフチルメチル ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

3 - エチル - 1 - [ 5 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ヘキシル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( ナフス - 2 - イル - メチル ) エチルアミノ ] - シクロヘキシル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

1 - [ 4 - [ (ノルボルナン - 2 - イルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] アミノ ] - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (エチルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (インダン - 2 - イル) ベンジルアミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (シクロオクチルメチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (ナフス - 2 - イル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( p - ベンジロキシベンジル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (シクロオクチルメチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (ジベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( p - フェニルベンジル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( 4 - プロピル - シクロヘキシル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (シクロオクチルアミノ) - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (インダン - 2 - イル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( 4 - フェニル - シクロヘキシル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 5 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 7 - カルバモイル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ; および

薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和。

【 0 0 3 6 】

式 ( I V ) および ( I V A ) で示される他の好ましい化合物には以下のものがある :

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジン ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペ

10

20

30

40

50

- リジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペ  
 リジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピ  
 ペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 2 - プロピル ) シクロヘキシル ]  
 - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペ  
 リジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] 10  
 - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ  
 [ a, d ] - シクロヘプテン - 5 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2  
 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 3, 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) -  
 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル  
 ) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピ  
 ペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ; 20  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリ  
 ジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1, 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル )  
 - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジ  
 ニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ; および  
 薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和。

## 【 0 0 3 7 】

式 ( I V ) で示される他の好ましい化合物には以下のものがある :

- 2 - シアノイミノ - 3 - ( 2 - ヒドロキシ ) エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 30  
 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - メトキシカルボニルメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) -  
 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - シアノメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジ  
 ニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - ブチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ]  
 - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - ( 2 - メタンスルホンアミド ) エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオ  
 クチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - アセトミド - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニ 40  
 ル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - カルボキシメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペ  
 リジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 3 - ( 2 - ジメチルアミノ ) エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル  
 ) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペ  
 リジニル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1, 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - 7 - アザベンズイミダゾール ;  
 2 - シアノイミノ - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 2, 6 - エタノ - 4 - オン - 4 - 50

ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール ; および  
薬学的に許容できるその塩およびその溶媒和。

【 0 0 3 8 】

本発明は、疼痛治療用、およびオピオイド受容体、例えば O R L - 1 受容体により修飾される他の疾患の治療用の薬剤の調製における任意の開示化合物の使用も提供する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物は、オピオイドおよび O R L 1 受容体の修飾を必要とする誰にも投与することができる。投与は、経口、局所、座剤、吸入または非経口的であってよい。

本発明は、前記化合物の全ての薬学的に許容できる塩も含む。当業者は、ここで請求する化合物の酸付加塩を、化合物を種々の既知の方法により適当な酸と反応させることにより調製し得ることを理解する。

【 0 0 4 0 】

錠剤、ゲルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、ロゼンジおよびバルク粉末のような固体型、および乳濁液、溶液および懸濁液のような液体型を含む種々の経口投与型を用いることができる。本発明の化合物は、単独で投与、または当業者に既知の種々の薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤と組み合わせることができ、賦形剤には、希釈剤、懸濁剤、可溶化剤、バインダー、崩壊剤、防腐剤、着色剤、潤滑剤等があるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物を経口錠剤中に混入する場合、そのような錠剤を圧縮、錠剤研和 ( tablet triturates )、腸溶性被覆、糖被覆、フィルム被覆、多層圧縮または多層化することができる。液体経口投与型には、水性および非水性溶液、乳濁液、懸濁液および、適当な溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、着色剤および風味剤を含む非活性顆粒から再構成される溶液および / または懸濁液がある。本発明の化合物を非経口的に注入すべき場合、これらは、例えば、等張滅菌溶液の状態であってよい。あるいは、本発明の化合物を吸入すべき場合、これらは乾燥エアロゾルに調製する、または水性または部分的な水性溶液に調製することができる。

【 0 0 4 2 】

さらに、本発明の化合物を経口投与型に配合する場合、そのような投与型は、胃腸管中で化合物を中間放出させる、または胃腸管を通して制御放出および / または持続放出させることができる。種々の制御および / または持続放出製剤が当業者に良く知られており、本発明の製剤と組み合わせて用いることが考えられる。制御および / または持続放出は、例えば、経口投与型上の被覆により、または、本発明の化合物を制御および / または持続放出マトリクス中に配合することにより提供することができる。

【 0 0 4 3 】

経口投与型を調製するために用いることができる薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤の特定の例が、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(1986年)に記載されている。固体経口投与型を作るための技術および組成物がPharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, LachmanおよびSchwartz著)、第2版、Marcel Dekker, Inc.Techniques出版、および錠剤 ( 圧縮および成形 )、カプセル ( 硬質および軟質ゼラチン ) およびピルを作るための組成物がRemington ' s Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980年)にも記載されている。液体経口投与型を作るための技術および組成物がPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, RiegerおよびBanker編), Marcel Dekker, Inc.出版、に記載されている。

【 0 0 4 4 】

本発明の化合物を、注入による非経口投与 ( 例えば、連続輸液またはボラス注入 ) 用に混入する場合、非経口投与用の製剤は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、乳濁液であってよく、そのような製剤は、さらに、安定化剤、懸濁化剤、分散剤等のような

10

20

30

40

50

薬学的に必要な添加剤を含んでよい。本発明の化合物は、注入性製剤として再構築するための粉末の状態であっても良い。

【0045】

特定の態様において、本発明の化合物は、少なくとも一種の他の治療薬と組み合わせて用いることができる。治療薬には、 $\mu$ -オピオイド作動薬；非オピオイド鎮痛薬；非ステロイド抗炎症薬；Cox-II阻害剤；制吐薬； $\alpha$ -アドレナリン阻害薬；抗痙攣薬；抗鬱薬； $Ca^{2+}$ チャンネル阻害薬；抗癌薬およびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

【0046】

特定の態様において、本発明の化合物は、 $\mu$ -オピオイド作動薬と組み合わせて、薬学的投与型に調製することができる。本発明の製剤に含まれ得る $\mu$ -オピオイド作動薬には、アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルフィン、デクストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチル、ブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルフィン、エトニタゼンフェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容できるその塩およびその混合物があるが、これらに限定されない。

10

20

【0047】

特定の好ましい態様において、 $\mu$ -オピオイド作動薬は、コデイン、ヒドロモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、モルフィン、トラマドール、オキシモルフォン、薬学的に許容できるその塩およびその混合物から選択される。

30

【0048】

本発明のもう一つの態様において、薬剤は、疼痛および/または炎症の治療用の5-リポキシゲナーゼの阻害剤とCox-II阻害剤との混合物を含む。適当なCox-II阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤、およびその組み合わせが、米国特許第6,136,839号に記載されており、ここでその全体を参考として組み込む。Cox-II阻害剤には、ロフェコキシブ(Viox)、セレコキシブ(Celebrex)、DUP-697、フロスリド、メロキシカム、6-MNA、L-745337、ナブメトン、ニメスリド、NS-398、SC-5766、T-614、L-768277、GR-253035、JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、フロスリド、D-1367、SC-5766、PD-164387、エトリコキシブ、パルデコキシブおよびパレコキシブ、または薬学的に許容できるその塩、エナンチオマーまたは互変異性体があるが、これらに限定されない。

40

【0049】

本発明の化合物は、投与型において、非オピオイド鎮痛薬、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロエン、ブク

50

ロキシニン酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オクスピナク、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカムまたはイソキシカムを含む非ステロイド抗炎症薬、薬学的に許容できるその塩およびその混合物と組み合わせることもできる。本発明の投与型中に含むことができる他の適当な非オピオイド鎮痛薬には、化学的クラスの鎮痛薬、解熱薬、非ステロイド系抗炎症薬；サリチル酸誘導体、例えば、アスピリン、ソディウムサリシレート、コリンマグネシウムトリサリシレート、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジン；パラアミノフェノール誘導体、例えば、アセトアミノフェン；インドールおよびインデン酢酸、例えば、インドメタシン、スリンダクおよびエトドラク；ヘテロアリール酢酸、例えば、トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラク；アンスラニル酸（フェナメート）、例えば、メフェナミン酸およびメクロフェナミン酸；エノール酸、例えば、オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン）；およびアルカノン、例えば、ナブメトンがあるが、これらに限定されない。本発明で用いられる薬剤中に含まれ得る NSAID のより詳細な説明には、Paul A. Insel Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617~57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon 編、第9版、1996年) および Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第II巻、1196~1221頁 (A.R. Gennaro 編、第19版、1995年) が参照され、その全体がここで参考に取り込まれる。

10

20

#### 【0050】

特定の態様において、本発明の化合物は、抗偏頭痛薬と組み合わせて薬学的投与型に調製することができる。抗偏頭痛薬には、アルピロプリド、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニン、エルゴクリブチン、エルゴット、エルゴタミン、フルメドロキシソンアセテート、フナジン、リスリド、ロメリジン、メチセルギドオキセトロン、ピゾチリン、およびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

#### 【0051】

他の治療薬は、例えば制吐薬のようないかなる可能性のある副作用も低減させるアジュバントでもあり得る。適当な制吐薬には、メトクロプロミド、ドムペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタノーチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、トリエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロンおよびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

30

#### 【0052】

特定の態様において、本発明の化合物は、 $\alpha$ -アドレナリン阻害薬と組み合わせて薬学的投与型に調製することができる。適当な  $\alpha$ -アドレナリン阻害薬には、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラポール、アロチノロール、アテノロール、ブフェノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブチドリン塩酸塩、プトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボプロロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシソロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニプラジロール、オキシプレノロール、ペンプトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、

40

50

テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロールおよびキシベノロールがあるが、これらに限定されない。

【0053】

特定の態様において、本発明の化合物は、薬学的投与型において、抗痙攣薬と組み合わせることができる。適当な抗痙攣薬には、アセチルフェネツリド、アルプトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド、ベクラミド、ブラメート、カルシウムブロミド、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキセニトロイン、エテロパルブ、エタジオン、エトスキシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレゾン、ガバペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、マグネシウムブロミド、マグネシウムスルフェート、メフェニトイン、メフォバルピタール、メタルピタール、メトイン、メススキシミド、5-メチル-5-(3-フェナンスリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメトラゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール、フェネツリド、フェノバルピタール、フェンスキシミド、フェニルメチルバルピツル酸、フェニトイン、フェテニレートソディウム、ポタシウムブロミド、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、ソディウムブロミド、ソラナム、ストロンチウムブロミド、スクロフェニド、スルチアメ、テトラントイン、チアガピン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロン酸、バルプロミド、ピガバトリン、およびゾニサミドがあるが、これらに限定されない。

10

20

【0054】

特定の態様において、本発明の化合物は、抗鬱薬と組み合わせて薬学的投与型に調製することができる。適当な抗鬱薬には、ピングダリン、カロキサゾン、シタロプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、インデロキサジン塩酸塩、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン、イブクロジド、イブロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、イブリンドール、ロフェブラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネブチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン、ジオキサドロール、ヅロキセチン、エトペリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトボルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メジフォキサミン、ミルナシبران、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピベラリン、プロリントアン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、ルビジウムクロライド、スルピリド、タンドスピロン、ソラリノン、トフェナシン、トロキサトン、トランシルプロミン、L-トリプトファン、ベンラファキシン、ピロキサジンおよびジメルジンがあるが、これらに限定されない。

30

40

【0055】

特定の態様において、本発明の化合物は、 $Ca^{2+}$ チャンネル阻害剤と組み合わせて薬学的投与型に調製することができる。適当な $Ca^{2+}$ チャンネル阻害剤には、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロバミル、ミベフラジル、プレニラミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エフォニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロンおよびベ

50

ルヘキシリンがあるが、これらに限定されない。

【0056】

特定の態様において、本発明の化合物は、抗癌剤と組み合わせて薬学的投与型に調製することができる。適当な抗癌剤にはアシピシン；アクラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アンスラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタト；ベンゾデパ；ピカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；プレオマイシンスルフェート；プレキナルソディウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチメル；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロフォスファミド；シタラビン；デカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルピシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマブラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキシソルピシン；ドキシソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンシトレート；ドロモスタノロンプロピオネート；ツアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンフォスフェートソディウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドフォスフェート；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスリジン；フルダラビンフォスフェート；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンソディウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルピシン塩酸塩；イフォスファミド；イルモフォシン；インターロイキンII（組換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む）；インターフェロナルファ-2a；インターフェロナルファ-2b；インターフェロナルファ-n1；インターフェロン-n3；インターフェロンベータ-Ia；インターフェロンガンマ-Ib；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールソディウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロールアセテート；メレンゲストロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートソディウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスペル；マイトタン；マイトキサントロン塩酸塩；マイコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシンスルフェート；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポリフィメルソディウム；ポリフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピュ-ロマイシン；ピュ-ロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートソディウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランソディウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパラミン；トレミフェンシトレート；トレストロンアセテート；トリシリピンフォスフェート；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルムスタード；ウレデパ；パプレオチド；ベルテプロフィン；ピンブラスチンスルフェート；ピンクリスチンスルフェート；ピンデシン；ピンデシンスルフェート；ピンピジンスルフェート；ピングリシネートスルフェート；ピンロイロシンスルフェート；ピノレルピントアルテート；ピンロシジンスルフェート；ピンゾリジンスルフェート；ポロゾール；

10

20

30

40

50

ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩があるが、これらに限定されない。他の抗癌剤には、20-エピ-1, 25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TK拮抗薬；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレプリン酸；アンルピシン；アンサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォリド；血管新生阻害剤；拮抗薬D；拮抗薬G；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク-1；アンチアンドロゲン、前立腺癌；アンチエストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポト-シス遺伝子修飾剤；アポト-シス調節剤；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミネーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトシン；アザチロシン；パッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタート；BCR/ABL拮抗薬；ベンゾクロリンス；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベータクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ピサジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルフォキシミン；カルシポトリオール；カルフォスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックスIL-2；カペシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRestM3；CARN700；カルチラーゲ誘導阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロルルンス；クロロキノキサリンスルフォンアミド；シカプロスト；シス-ポリフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベスジジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタンスラキノンス；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；デクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デクシフォスファミド；デクスラゾキササン；デクスバラパミル；ジアジクオン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタキソール；9-；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ツオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；デドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲン作動薬；エストロゲン拮抗薬；エタニダゾール；エトボシドホスフェート；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナスチリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；フォルフェニメックス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；ガリウムニトレート；ガロシタピン；ガニレリックス；ゲラチナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセタミド；ハイペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタート；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因子-1受容体阻害剤；インターフェロン作動薬；インターフェロン；インターロイキン；イオベングラン；ヨードドキシロピシン；イポメアノール，4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスブラキノリド；カハラリドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナンスルフェート；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレリン；レバミゾール；リアロゾール；線状ポリアミン類似体；親油性2糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロムブリクリン；ロメトレキソール；ロニダミン；

ロキソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフ  
 イリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタ  
 ート；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリクスメタロプロティナ  
 ーゼ阻害剤；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド  
 ；M I F 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；不適正二本鎖R N  
 A；マイトグラゾン；マイトラクトール；マイトマイシン類似体；マオトナフィド；マイ  
 トトキシシン線維芽細胞成長因子 - サボリン；マイトキサントロン；モファロテン；モルグ  
 ラモスチム；単クローン抗体，ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン；モノフォスフォリル脂質A  
 + ミオバクテリア細胞壁s k；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制剤  
 1 - 系治療；マスタード抗癌剤；ミカペロキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミ  
 リアポロン；N - アセチルジアナリン；N - 置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレス  
 チップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナバピン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダ  
 プラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマ  
 イシン；酸化窒素修飾剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O 6 - ベンジルグアニン  
 ；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロ  
 ン；オندانセトロン；オラシン；口腔サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロ  
 ン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；バクリタキセル；バクリタキセル類似体；  
 バクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキ  
 シトリオール；パノミフェン；パラバクチン；バゼリブチン；ペガスバルガーゼ；ペルデ  
 シン；ペントサンポリスルフェートソディウム；ペントサチン；ペントロゾール；ペルフ  
 ルブロン；ペルフォスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセ  
 テート；フォスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピ  
 リトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノーゲン活性化剤阻害剤；白金錯  
 体；白金化合物；白金 - トリアミン錯体；ボルフィメルソディウム；ポリフィロマイシン  
 ；プレドニソン；プロピルピスアクリドン；プロスタグランジンJ 2；プロテアソーム阻  
 害剤；タンパク - A 系免疫修飾剤；タンパクキナーゼC 阻害剤；タンパクキナーゼC 阻害  
 剤，ミクロアルガル；タンパクチロシンフォスフェート阻害剤；プリンヌクレオシドフ  
 オルフォリナーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロ  
 ビンポリオキシエチレン共役体；r a f 拮抗薬；ラルチトレキシド；ラモセトロン；r a  
 s ファルネシルタンパクトランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s - G A P 阻害  
 剤  
 ；レテリブチン脱メチル化物；レニウムR e 1 8 6 エチドロネート；リゾキシシン；リボザ  
 イム；R I I レチナミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ル  
 ビギノンB 1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；S a r C N U；サルコフィ  
 トールA；サルグラモスチム；S d i 1 擬態；セムスチン；老化誘導阻害剤1；センスオ  
 リゴヌクレオチド；シグナルトランスダクション阻害剤；シグナルトランスダクション修  
 飾剤；一本鎖抗原結合タンパク；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ソディウムボロカプテ  
 ート；ソディウムフェニルアセテート；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク；ソネル  
 ミン；スパルフォシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポ  
 ンギスタチン1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スチピアミド；スト  
 メライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチド拮抗薬；スラジスタ；  
 スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェン  
 メチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランソディウム；テガフル；テルラピ  
 リリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニボシド；テトラク  
 ロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；スロンボポイエチン  
 ；スロンボポイエチン擬態；サイマルファシン；サイモポイエチン受容体作動薬；サイモ  
 トリアナン；甲状腺刺激ホルモン；錫エチルエチオプルプリン；チラバザミン；チタノセ  
 ンピクロリド；トブセンチン；トレミフェン；全能幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイ  
 ン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロ  
 ピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルフォスチン；U B C 阻害剤；

10

20

30

40

50

ウベニメックス；尿生殖洞誘導成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体拮抗薬；パブレオチド；パリオリンB；ベクター系，赤血球遺伝子治療；ペラレソール；ペラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；ポロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブおよびジノスタチンスチマラマルがあるが、これらに限定されない。

【0057】

本発明の化合物および他の治療薬は、付加的にまたは、より好ましくは相乗的に作用することができる。好ましい態様において、本発明の化合物を含む組成物は、本発明の化合物を含む組成物と異なる組成物または同じ組成物の一部であり得るもう一つの治療薬の投与と共に投与される。もう一つの態様において、本発明の化合物を含む組成物は、もう一つの治療薬の投与の前または投与に続いて投与される。

10

【0058】

本発明の化合物は、例えば経口、非経口または局所経路により哺乳動物に投与された場合、1日当たり患者の体重1kg当たり約0.01～約3000mg、好ましくは約0.01～約1000mgの投与量で一回または分割投与とすることができる。しかしながら、特に、治療される被検体の体重および身体状態（例えば、肝および腎機能）、治療される苦痛、症状の過酷度、投与経路、投与間隔頻度、任意の有害副作用の存在、および利用される特定の化合物に依り、変化が必ず生じる。

【0059】

本発明の化合物は、好ましくは、ヒトORL-1受容体への結合親和性 $K_i$ が約500nM以下、100nM以下、50nM以下、20nM以下または5nM以下である。結合親和性 $K_i$ は、以下に記載のようにヒトオピオイド受容体様受容体（ORL-1）を発現する組換えHEK-293細胞からの膜を利用するアッセイにおいて当業者により測定することができる。

20

以下の実施例により本発明の種々の態様を説明するが、いかようにも特許請求の範囲を限定するものと解すべきでない。

【実施例1】

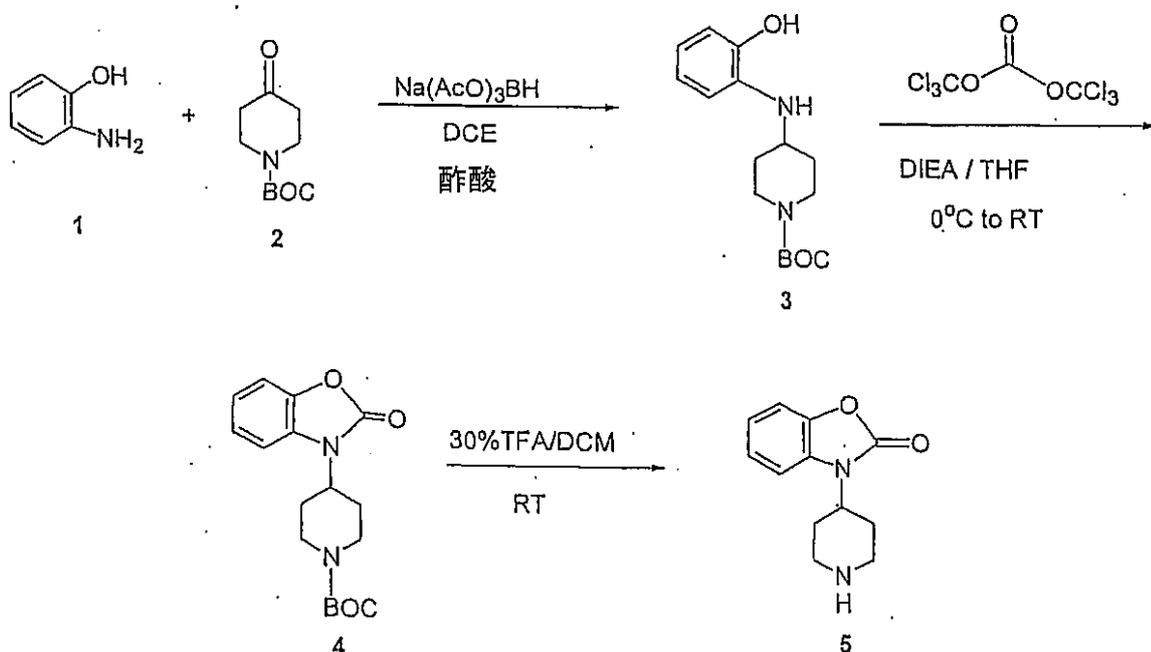
【0060】

ベンゾキサゾロン頭部基の合成

本発明の頭部基を以下の手順により合成した。

30

【化23】



40

50

手順

1 (1.09 g, 10 mmol)、2 (1.99 g, 10 mmol) および酢酸 (0.60 g, 10 mmol) をジクロロエタン 50 mL 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド (2.97 g, 14 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、1 N NaOH (50 mL) を添加して反応を急冷した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。併せた有機層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、真空蒸発させて粗 3 を褐色固形物 (2.75 g, 収率: 94%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.20 ~ 1.60 (m, 11H), 2.00 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 6.60 ~ 6.85 (m, 4H)。

粗 3 (12.0 g, 40 mmol) および DIEA (20.8 mL, 120 mmol) を THF 200 mL 中に含む氷冷溶液に、トリホスゲン (4.32 g, 14.4 mmol) を THF 200 mL 中に含む溶液を添加した。添加完了後、氷浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌した。固形物を濾去し、濾液を真空蒸発させた。残留褐色油状物を EtOAc に溶解し、飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で洗った。有機相を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、真空蒸発させて赤色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 5% Et<sub>3</sub>N、25% EtOAc および 70% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて褐色固形物を得、これを EtOAc から結晶化して純 4 (10.0 g, 収率 78%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.50 (s, 9H), 1.85 (d, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.20 ~ 4.45 (m, 3H), 7.00 ~ 7.25 (m, 4H)。

4 (4.0 g, 17.2 mmol) を 30% TFA / ジクロロメタン (25 mL) 中に含む溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、飽和水溶液 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を油状残渣に添加した。得られる混合物をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、真空蒸発して粗生成物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーに付して 10% Et<sub>3</sub>N、60% EtOAc および 30% ヘキサンの混合物で溶離して 5 を黄色固形物 (1.82 g, 収率 66%) として得た。

MS: m/z 450

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.75 ~ 2.10 (m, 3H), 2.30 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.00 ~ 7.25 (m, 4H)。

**【実施例 2】****【0061】**尾部基の結合

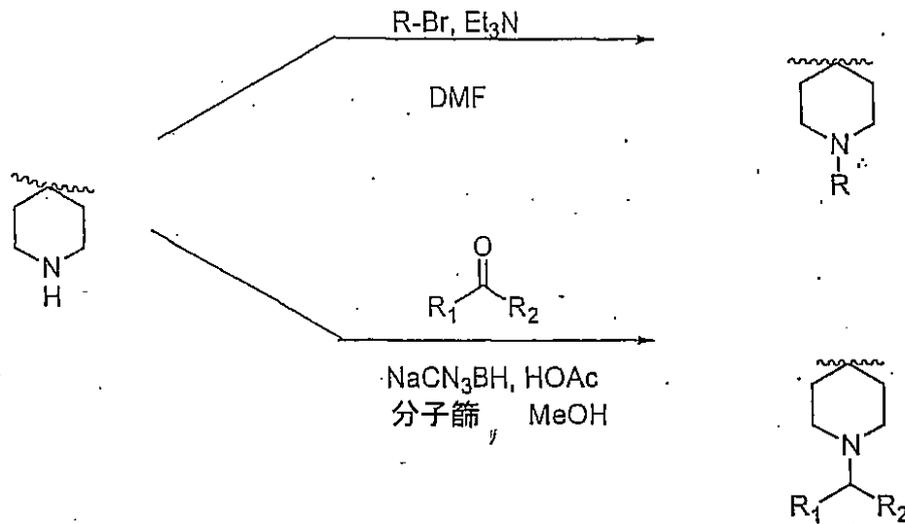
尾部基を、以下の手順により頭部基に結合した。

10

20

30

## 【化 2 4】



10

アルキル化のための一般的手順

アミン (1 当量) およびトリエチルアミン (1 当量) をジメチルホルムアミド中に含む溶液に、アルキルブロミドまたはクロリド 1 当量を 1 回で投与した。混合物を攪拌し、80 で一晩加熱した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1 N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

20

還元的アミノ化の一般的手順

ケトンまたはアルデヒド (1 当量)、アミン (1 当量) および酢酸 (1 当量) をメタノール中に含む混合物に、ソディウムシアノボロハイドライド (1.4 当量) を一回で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1 N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

30

## 【 0 0 6 2 】

説明した一般的手順を用いて尾部群を結合させることにより以下の化合物を調製した：

3 - [ 1 - (ナフス - 2 - イル - メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

3 - [ 1 - (ナフス - 2 - イル - メチル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

3 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

3 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

40

3 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

MS : m / z 334 . 4 ( M + 1 )

3 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジフェニルプロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン；

3 - [ 1 - [ 4 , 4 - ビス - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチル ] - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール - 2 - オン；

MS : m / z 463 . 6 ( M + 1 )

3 - [ 1 - ( 2 - フェニルエチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン；

50

3 - [ 1 - (シクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール  
2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 343 . 6 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 25 ( m , 2 H ) , 1 . 40 ~ 1 . 7 ( m , 17  
H ) , 2 . 10 ( m , 4 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H ) , 4 . 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10  
~ 7 . 20 ( 4 H ) 。

<sup>13</sup>C - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 26 . 02 , 26 . 87 , 27 . 55 , 29 . 27  
, 31 . 23 , 35 . 31 , 53 . 39 , 53 . 70 , 66 . 28 , 110 . 45 , 11  
0 . 51 , 122 . 45 , 123 . 96 , 130 . 45 , 143 . 08 , 154 . 51

10

3 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] -  
2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 349 . 6 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 70 ( m , 1 H ) , 2 . 00 ( b , 2 H ) , 2 .  
10 ( b , 1 H ) , 2 . 40 ( m , 4 H ) , 2 . 90 ( m , 5 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H  
) , 4 . 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 30 ( m , 8 H ) 。

3 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサ  
ゾール 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : 317 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 90 ( d , 6 H ) , 1 . 00 ( d , 3 H ) , 1 .  
20 ( m , 3 H ) , 1 . 50 ~ 1 . 60 ( m , 4 H ) , 1 . 80 ( m , 2 H ) , 2 . 20  
~ 2 . 60 ( m , 5 H ) , 2 . 90 ( b , 2 H ) , 4 . 2 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 .  
30 ( m , 4 H ) 。

20

3 - [ 1 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] - シクロヘプテン - 5  
- イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

LC : 96 . 4 %

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 80 ( dd , 2 H ) , 2 . 00 ( dt , 2 H ) ,  
2 . 30 ( dq , 2 H ) , 2 . 80 ~ 2 . 95 ( m , 4 H ) , 4 . 01 ( s , 1 H ) , 4  
. 05 ~ 4 . 22 ( m , 3 H ) , 7 . 05 ~ 7 . 25 ( m , 12 H ) 。

30

3 - [ 1 - ( 4 - プロピル - シクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサ  
ゾール 2 - オン ;

MS : m / z 343 . 0

3 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾ  
ール 2 - オン ;

LC : 97 %

MS : m / z 313 . 41 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 90 ( m , 1 H ) , 1 . 30 ~ 2 . 50 ( m , 1  
7 H ) , 3 . 20 ( m , 2 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 30 ( m , 4 H )

40

3 - [ 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾ  
ール 2 - オン ;

MS : m / z 355 . 4

3 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 , 5 - ジオキサスピロ [ 5 , 5 ] ウンデカ - 9 - イ  
ル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

MS : m / z 401 . 3

3 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ピペリジニル ] - 2  
H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

MS : m / z 343 . 0

50

3 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 335 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 90 ( m , 1 H ) , 2 . 40 ( m , 2 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 2 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ~ 3 . 40 ( m , 6 H ) , 4 , 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 30 ( m , 8 H ) 。

3 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 H - ベンゾキサゾール 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 329 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 40 ~ 2 . 00 ( m , 16 H ) , 2 . 40 ~ 2 . 65 ( m , 4 H ) , 2 . 80 ( m , 1 H ) , 3 . 05 ( m , 2 H ) , 4 . 25 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 40 ( m , 4 H ) 。

本発明の式 ( I ) または ( I A ) の範囲の他の化合物は、同様の技術により合成することができる。

#### 【実施例 3】

#### 【0063】

好ましい化合物の ORL 1 受容体におけるノシセプチン親和性を、以下のアッセイにより得た。

細胞を氷冷低張緩衝液 ( 2 . 5 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM HEPES、pH 7 . 4 ) ( 10 ml / 10 cm 皿 ) に溶解し、続いて組織グラインダー / テフロン乳棒で均質化することにより、ヒトオピオイド受容体様受容体 ( ORL - 1 ) ( Receptor Biology ) を発現する組換え HEK - 293 細胞からの膜を調製した。膜を、30000 × g にて 4 で 15 分間遠心分離することにより集め、ペレットを低張緩衝液中に再懸濁して最終濃度 1 ~ 3 mg / ml にした。標準としてウシ血清アルブミンを用い、BioRad タンパクアッセイ試薬を用いて、タンパク濃度を決めた。少量の ORL - 1 受容体膜を - 80 で貯蔵した。

機能的 S G T P g S 結合アッセイを以下のように行った。氷上の結合緩衝液 ( 100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7 . 4 ) に、最終濃度で 0 . 066 mg / ml の ORL - 1 膜タンパク、10 mg / ml のサポニン、3 mM の GDP および 0 . 20 nM の [ <sup>35</sup>S ] G T P g S を順次添加することにより、ORL - 1 膜溶液を調製した。調製された膜溶液 ( 190 ml / ウエル ) を、DMSO 中で調製された作動薬の 20 倍濃縮貯蔵溶液 10 ml を含む 96 浅ウエルポリプロピレンプレートに移した。プレートを、室温で振とう下に 30 分間インキュベートした。96 ウエル組織ハーベスタ ( Brandel ) を用いて 96 - ウエル Unifilter GF / B フィルタープレート ( Packard ) 上で迅速に濾過することにより反応を停止し、続いて氷冷結合緩衝液 ( 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7 . 4 ) 200 ml で 3 回濾過洗浄した。続いてフィルタープレートを 50 で 2 ~ 3 時間乾燥した。50 ml / ウエルシンチレーションカクテル ( Beta Scint ; Wallac ) を添加し、プレートを Packard Top - Count で 1 分 / ウエルの割合でカウントした。

#### 【0064】

データを、GraphPad PRISM O , v . 3 . 0 において曲線あてはめ関数を用いて分析し、結果を以下の表 1 に示す。

10

20

30

40

【表 1】

表 1	
ノシセプチン親和性	
化合物	calc $K_i$ (nM)
3-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	3030
3-[1-(ナフス-1-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	370
3-[1-(p-フェニルベンジル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	>10,000
3-[1-(p-ベンジロキシベンジル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	2173
3-[1-(p-シアノベンジル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	>10,000
3-[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	726
3-[1-[4,4-ビス-(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	3070
3-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	7087
3-[1-(シクロオクチルメチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	64
3-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	93
3-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	60
3-[1-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]-シクロヘプテン-5-イル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	>10,000
3-[1-(3,3-ジメチル-1,5-ジオキサスピロ[5,5]ウンデカ-9-イル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	>10,000
3-[1-(1,3-ジヒドロインデン-2-イル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	512
3-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン	16

10

20

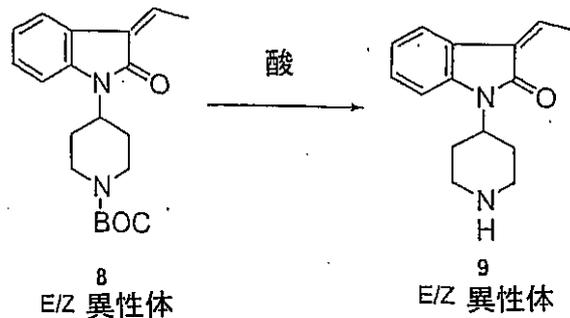
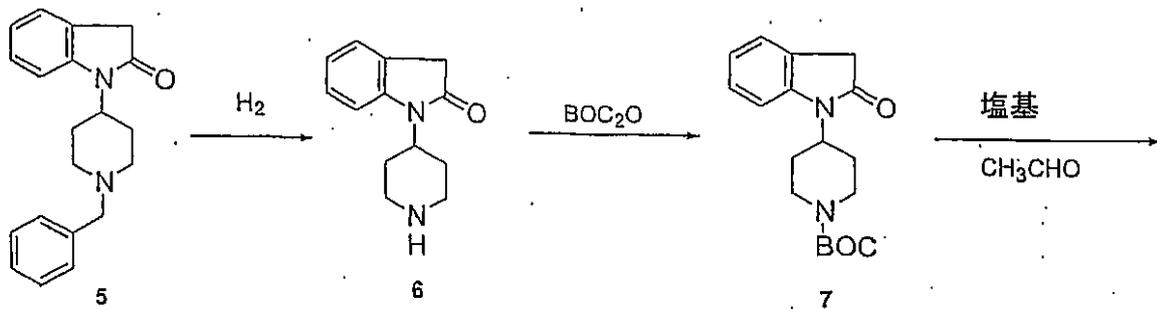
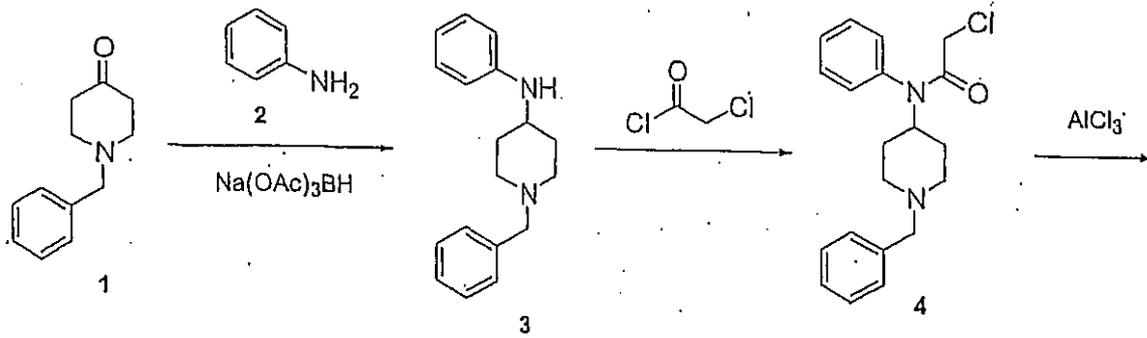
30

## 【実施例 4】

## 【0065】

## 置換インドール頭部基の合成

## 【化25】



## 手順

2 (23.3 g, 0.25 mol)、1 (47.3 g, 0.25 mol)、酢酸 (15 g, 0.25 mol) および分子篩 (15 g) をジクロロエタン 500 mL 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド (74.2 g, 0.35 mol) を一回で添加し、混合物を一晩攪拌した。分子篩を濾去し、1 N NaOH (500 mL) を添加して反応液を急冷した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を真空蒸発させて粗 3 を褐色固形物として得、これを次の工程で直接用いた。

40

## 【0066】

## 化合物 3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (dt, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.70 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.25 ~ 7.40 (m, 5H)。

粗 3 (0.25 mol, 推定収率 100%) および DIEA (48.4 g, 0.38 mol) をジクロロメタン 500 mL 中に含む氷冷溶液に、クロロアセチルクロライド (42.4 g, 0.375 mol) を滴加した。添加完了後、氷浴を除去し、混合物を室温で

50

一晚攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。有機相を飽和  $K_2CO_3$  水溶液で洗い、 $K_2CO_3$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空蒸発させて褐色ガムを得、これをシリカゲルのカラムを通し 10%  $Et_3N$ 、40%  $EtOAc$  および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて褐色固形物を得、これをさらに  $EtOAc$  から結晶化して 4 (49.2%、2 工程) 42.2 g を得た。

## 【0067】

## 化合物 4

$^1H$  NMR (DMSO) : d 1.22 (m, 2H), 1.70 (b, 2H), 2.00 (t, 2H), 2.80 (b, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.15 ~ 7.30 (m, 7H), 7.45 (m, 3H)。

4 (42.2 g, 0.12 mol) および  $AlCl_3$  (49.2 g, 0.369 mol) の混合物を、フラスコ中で迅速攪拌して混合した。次に混合物を油浴中 130 で加熱した。数分以内に、固形物が溶け、暗色液体になり、同時にガスが発生した。1 時間加熱後、反応混合物をやや冷却し、なお可動性の部分を、氷水 500 mL を含むビーカー中に注いだ。溶液を塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を真空蒸発させて暗色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 10%  $Et_3N$ 、40%  $EtOAc$  および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて 5 を赤色油状物として得、これが沈降して淡色固形物となった (22.0 g, 58.5%)。

## 【0068】

## 化合物 5

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : d 1.70 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.00 ~ 7.40 (m, 9H)。

5 (16.0 g, 0.052 mol) をメタノール 35 mL 中に含む溶液に、 $Pd(OH)_2$  (4.0 g) を添加した。得られる懸濁液を 50 psi にて室温で 12 時間水素化した。溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、パッドをメタノール (2 x 20 mL) で洗った。溶媒を真空蒸発させて 6 を淡色固形物 (11.2 g, 100%) として得た。

## 【0069】

## 化合物 6

LC : 100%

MS : m/z 217 (M+1)

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : d 1.75 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.00 ~ 7.30 (m, 4H)。

6 (8.0 g, 37.0 mmol) をジクロロメタン 50 mL 中に含む水溶液に、 $Et_3N$  (4.07 g, 40.7 mmol) および無水  $BOC$  (8.87 g, 40.7 mmol) を添加した。3 時間攪拌後、飽和  $K_2CO_3$  水溶液を添加し、層を分離した。水相をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。併せた有機相を  $K_2CO_3$  で乾燥し、濾過し、真空蒸発させて褐色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 10%  $Et_3N$ 、40%  $EtOAc$  および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて 7 を淡白色固形物 (8.50 g, 73%) として得た。

## 【0070】

## 化合物 7

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : d 1.50 (m, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.20 ~ 2.50 (m, 2H), 2.80 ~ 3.00 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.20 ~ 4.50 (m, 3H), 6.90 ~ 7.60 (m, 5H)。

7 (6.0 g, 19.0 mmol) およびソディウムアセテート (2.58 g, 19.0 mmol) を含む溶液に、 $Et_3N$  (4.07 g, 40.7 mmol) を添加した。3 時間攪拌後、飽和  $K_2CO_3$  水溶液を添加し、層を分離した。水相をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。併せた有機相を  $K_2CO_3$  で乾燥し、濾過し、真空蒸発させて褐色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 10%  $Et_3N$ 、40%  $EtOAc$  および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて 7 を淡白色固形物 (8.50 g, 73%) として得た。

0 mmol) をメタノール 150 mL 中に含む混合物に、アセトアルデヒド (1.67 g, 38.0 mmol) を添加した。混合物を 2 時間還流した。溶媒を真空蒸発させて暗色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて 8 を赤色油状物 (5.90 g, 91%) として得た。

## 【0071】

## 化合物 8

LC: 比 2 : 1 の 2 つの異性体

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2 つの異性体の混合物) δ 1.50 (m, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.20 ~ 2.50 (m, 6H), 2.60 ~ 3.00 (m, 2H), 4.20 ~ 4.50 (m, 3H), 6.90 ~ 7.60 (m, 5H)。

8 (5.90 g, 17.2 mmol) を 30% TFA / ジクロロメタン (100 mL) 中に含む水溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、油状残渣に飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を添加した。得られる混合物を、ジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、濾過し、真空蒸発させて粗生成物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、10% Et<sub>3</sub>N、50% EtOAc および 40% ヘキサンの混合物で溶離して 9 (E/Z 異性体) を黄色泡状物 (3.60 g, 82%) として得た。

## 【0072】

## 化合物 9

LC: 比 2 : 1 の 2 つの異性体

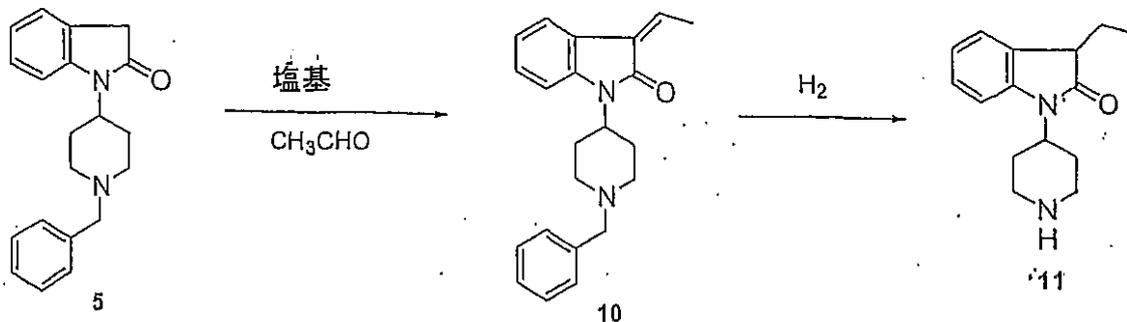
MS: m/z 243.1 (M + 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2 つの異性体の混合物) δ 0.85 (m, 1H), 1.50 ~ 2.00 (m, 4H), 2.20 ~ 2.50 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 3.10 ~ 3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 6.90 ~ 7.60 (m, 5H)。

## 【実施例 5】

## 【0073】

## 【化 26】



5 (5.50 g, 18 mmol) およびソディウムアセテート (2.45 g, 18 mmol) をメタノール 150 mL 中に含む混合物にアセトアルデヒド (1.58 g, 36 mmol) を添加した。混合物を 2 時間還流した。溶媒を真空蒸発させて暗色油状物を得、これをシリカゲルのカラムを通し 10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc および 50% ヘキサンの混合物で溶離して濾過した。選択されたフラクションを併せ、溶媒を真空蒸発させて 10 を赤色油状物 (5.90 g, 98%) として得た。

## 【0074】

## 化合物 10

LC: 比 2 : 1 の 2 つの異性体

MS: m/z 333.2 (M + 1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.

3.0 (d, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.00~7.40 (m, 9H), 7.6 (d, 1H)。

10 (5.90 g, 17.7 mmol) をメタノール 30 mL 中に含む溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> (3.0 g) を添加した。得られる懸濁液を 50 psi にて室温で 12 時間水素化した。溶液をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをメタノール (2 × 20 mL) で洗った。溶媒を真空蒸発させて淡色固形物を得、これをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し 10% メタノールおよび 90% EtOAc の混合物で溶離して精製して、11 を淡白色固形物 (2.02 g, 50%) として得た。

【0075】

化合物 11

LC: 97%

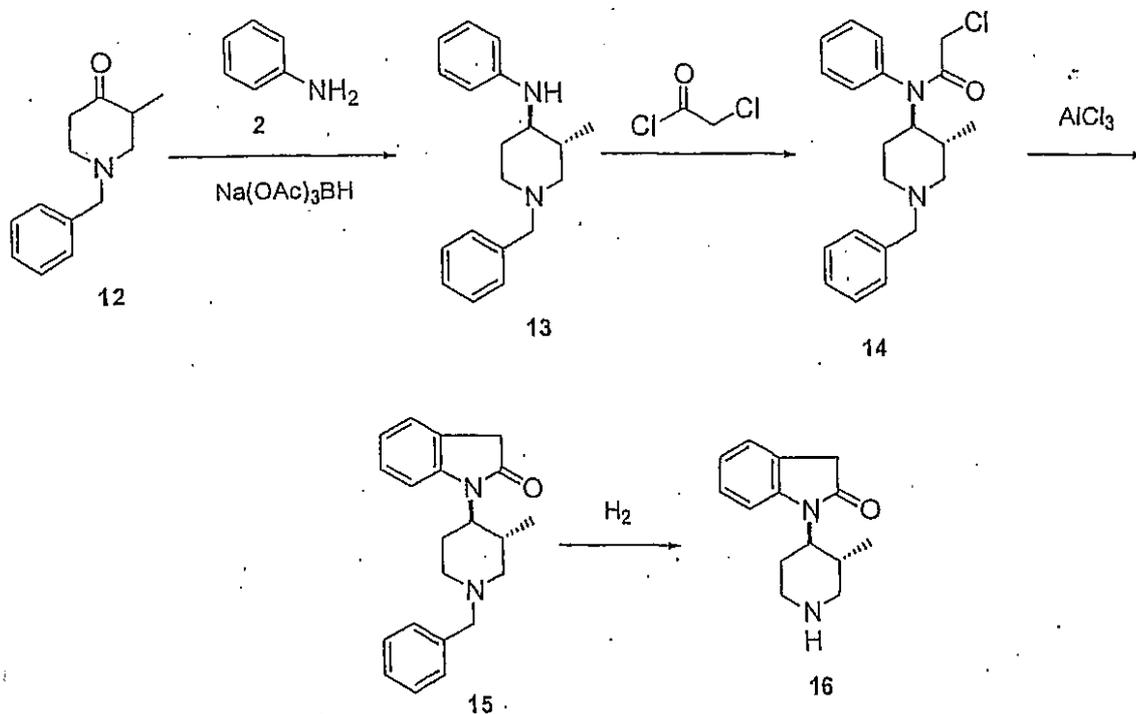
MS: m/z 245.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 0.85 (t, 3H), 1.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15~7.30 (m, 3H)。

【実施例 6】

【0076】

【化 27】



手順

6 の調製と同様の方法で、化合物 16 を調製した。

【0077】

化合物 13

LC: 89.4%

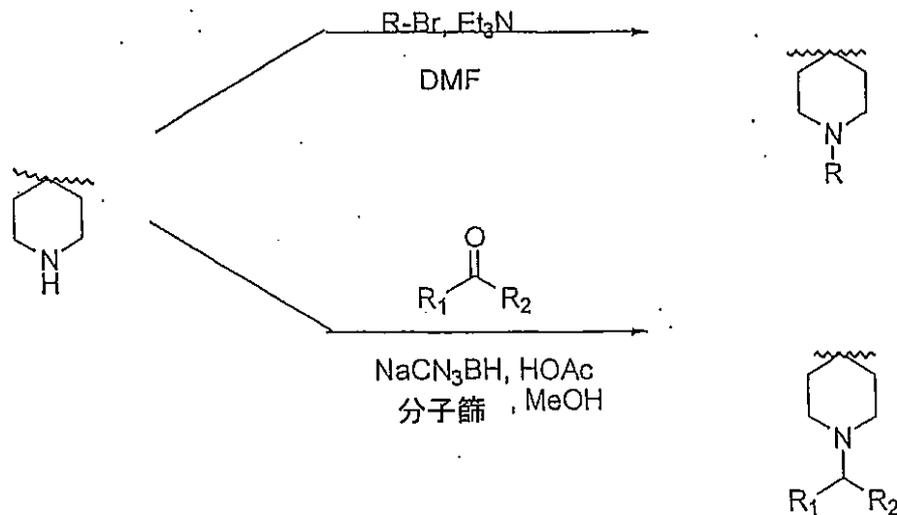
MS: m/z 281.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (トランスとシスの混合物) (CDCl<sub>3</sub>): d 0.95 (m, 3H), 1.50~2.75 (m, 5H), 2.80~3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (minor) + 3.70 (major) (two s, 2H), 6.55~6.80 (m, 2H), 7.05~7.45 (m, 8H)。

化合物 14



## 【化 2 9】



10

アルキル化のための一般的手順

アミン（1当量）およびトリエチルアミン（1当量）をジメチルホルムアミド中に含む溶液に、アルキルブロミドまたはクロリド1当量を1回で投与した。混合物を攪拌し、80℃で一晩加熱した。TLCが反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて1N NaOHを加えてpH10にした。混合物をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

20

還元的アミノ化の一般的手順

ケトンまたはアルデヒド（1当量）、アミン（1当量）および酢酸（1当量）をメタノール中に含む混合物に、ソディウムシアノボロハイドライド（1.4当量）を一回で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。TLCが反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて1N NaOHを加えてpH10にした。混合物をEt<sub>2</sub>Oで2回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

30

## 【0080】

説明した一般的手順を用いて尾部群を結合させることにより以下の化合物を調製した：

1 - [ 1 - ( ナフス - 1 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 357 . 2 ( M + 1 )

1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : M / z 357 . 3 ( M + 1 )

1 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 383 . 2 ( M + 1 )

1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル - 4 - ピペリジニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 98 %

MS : m / z 411 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 65 ( bd , 2 H ) , 2 . 05 ( bt , 2 H ) , 2 . 30 ( m , 4 H ) , 2 . 45 ( m , 2 H ) , 3 . 02 ( bd , 2 H ) , 3 . 50 ( s , 2 H ) , 4 . 01 ( t , 1 H ) , 4 . 30 ( m , 1 H ) , 7 . 00 ( t , 1 H ) , 7 . 15 ~ 7 . 35 ( m , 13 H ) .

1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -

50

インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 332 . 2 ( M + 1 )

1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 413 . 3 ( M + 1 )

1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 347 . 5 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 70 ( m , 3 H ) , 2 . 10 ( m , 1 H ) , 2 . 40 ( m , 4 H ) , 2 . 90 ~ 3 , 00 ( m , 5 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 7 . 00 ~ 7 . 30 ( m , 8 H ) 。

1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘキ - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 315 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 90 ( m , 6 H ) , 1 . 00 ( m , 3 H ) , 1 . 20 ( m , 3 H ) , 1 . 5 ~ 1 . 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 ~ 2 . 6 ( m , 5 H ) , 2 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) , 4 . 2 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 30 ( m , 4 H ) 。

1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 97 %

MS : m / z 311 . 41 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 90 ( m , 1 H ) , 1 . 30 ~ 2 . 00 ( m , 7 H ) , 2 . 10 ~ 2 . 30 ( m , 5 H ) , 3 . 20 ( m , 2 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 30 ( m , 4 H ) 。

1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 332 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 80 ( m , 2 H ) , 2 . 40 ( m , 2 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 2 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ~ 3 . 40 ( m , 5 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) , 4 . 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 30 ( m , 8 H ) 。

1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 97 %

MS : m / z 341 . 50 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 25 ( m , 3 H ) , 1 . 4 ~ 1 . 7 ( m , 14 H ) , 2 . 10 ( m , 4 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 20 ( m , 4 H ) 。

<sup>13</sup>C - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 23 . 07 , 26 . 04 , 26 . 89 , 27 . 56 , 28 . 63 , 31 . 27 , 32 . 00 , 35 . 30 , 36 . 33 , 46 . 63 , 50 . 65 , 54 . 06 , 66 . 47 , 110 . 90 , 122 . 17 , 124 . 90 , 125 . 26 , 127 . 94 , 144 . 25 , 175 . 31

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 375 . 3 ( M + 1 )

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

- MS : m / z 369 . 2 ( M + 1 )  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 ,  
 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 LC : 100 %
- MS : m / z 342 . 4 ( M + 1 )  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 80 ( t , 3 H ) , 0 . 90 ( m , 6 H ) , 1 .  
 00 ( m , 3 H ) , 1 . 20 ( m , 3 H ) , 1 . 5 ~ 1 . 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 ~ 2 .  
 6 ( m , 5 H ) , 2 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 40 ( m , 1 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) ,  
 6 . 90 ~ 7 . 30 ( m , 4 H ) 。  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - 10  
 ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;  
 LC : 100 %
- MS : m / z 339 . 41 ( M + 1 )  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 80 ( m , 3 H ) , 0 . 90 ( m , 1 H ) , 1 .  
 30 ~ 1 . 45 ( m , 5 H ) , 1 . 50 ~ 2 . 05 ( m , 8 H ) , 2 . 10 ( m , 1 H )  
 , 2 . 20 ( m , 2 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H ) , 3 . 40 ( m  
 , 1 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 30 ( m , 4 H ) 。  
 3 - エチル - 1 - ( デカヒドロ - 2 - ナフチル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイ  
 ミダゾール - 2 - オン ;
- MS : m / z 381 . 3 ( M + 1 ) 20  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) - シクロヘキシル ] - 4 - ピペリ  
 ジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;
- MS : m / z 369 . 3 ( M + 1 )  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 88 ( t , 3 H ) , 0 . 92 ( d , 6 H ) , 1 .  
 17 ( m , 1 H ) , 1 . 40 ( m , 2 H ) , 1 . 50 ~ 1 . 70 ( m , 9 H ) , 2 . 05  
 ( m , 2 H ) , 2 . 25 ( m , 2 H ) , 2 . 32 ~ 2 . 55 ( m , 3 H ) , 3 . 15 ( b  
 , 2 H ) , 3 . 43 ( t , 1 H ) , 4 . 35 ( m , 1 H ) , 7 . 05 ( t , 1 H ) , 7 .  
 22 ( d , 1 H ) , 7 . 28 ( m , 2 H ) 。  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル  
 ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 30
- MS : m / z 361 . 2 ( M + 1 )  
 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- LC : 97 %
- MS : m / z 369 . 50 ( M + 1 )  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 80 ( t , 3 H ) , 1 . 25 ( m , 3 H ) , 1 .  
 4 ~ 1 . 7 ( m , 14 H ) , 2 . 10 ( m , 6 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ( m , 2 H ) , 3 . 40 ( m , 1 H ) , 4 . 3 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ~ 7 . 20 ( m , 4  
 H ) 。
- 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 40  
 2 H - インドール - 2 - オン ;
- MS : m / z 333 . 2 ( M + 1 )  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 70 ( m , 2 H ) , 2 . 15 ( dt , 2 H ) , 2 .  
 28 ( d , 3 H ) , 2 . 47 ( m , 2 H ) , 3 . 05 ( b , 2 H ) , 3 . 57 ( s , 2  
 H ) , 4 . 34 ( m , 1 H ) , 7 . 02 ( t , 1 H ) , 7 . 08 ~ 7 . 40 ( m , 8 H )  
 , 7 . 58 ( d , 1 H )  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ナフス - 2 - イル - メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1  
 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;
- MS : m / z 405 . 2  
 3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジフェニルプロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 50

1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 437.5 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.70 ~ 1.80 ( m , 3 H ) , 2.10 ( m , 2 H ) , 2.20 ~ 2.40 ( m , 8 H ) , 3.10 ( m , 2 H ) , 4.10 ( M , 1 H ) , 4.3 ( m , 1 H ) , 7.00 ~ 7.30 ( m , 15 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - シアノベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 358.5 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.80 ( m , 4 H ) , 2.10 ~ 2.60 ( m , 5 H ) , 3.10 ( m , 2 H ) , 3.70 ( s , 2 H ) , 4.3 ( m , 1 H ) , 6.90 ~ 7.60 ( m , 8 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベジル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

MS : m / z 405.2

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 373.5 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.70 ~ 3.10 ( m , 18 H ) , 4.3 ( m , 1 H ) , 7.00 ~ 7.30 ( m , 9 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 367.5 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 0.90 ( m , 1 H ) , 1.30 ~ 2.00 ( m , 7 H ) , 2.10 ~ 2.30 ( m , 5 H ) , 3.20 ( m , 2 H ) , 3.60 ( s , 2 H ) , 4.3 ( m , 1 H ) , 6.90 ~ 7.30 ( m , 5 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 341.4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 0.90 ~ 2.6 ( m , 24 H ) , 2.90 ( m , 2 H ) , 4.2 ( m , 1 H ) , 6.90 ~ 7.30 ( m , 5 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( ノルボルナン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 337.41 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 0.90 ( m , 1 H ) , 1.30 ~ 2.50 ( m , 17 H ) , 3.10 ( m , 2 H ) , 4.3 ( m , 1 H ) , 6.90 ~ 7.30 ( m , 5 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : > 97 % ( 2 つの異性体の合計 )

MS : m / z 359.4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 1.80 ~ 3.10 ( m , 17 H ) , 4.20 ( m , 1 H ) , 7.10 ~ 7.30 ( m , 9 H ) 。

3 - エチリデン - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

LC : > 97% (2つの異性体の合計)

MS : m/z 367.50 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.25 (m, 3H), 1.4~1.7 (m, 21H), 2.10~2.50 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.90~7.60 (m, 5H)。

1 - [1 - (3,3 - ビス(フェニル)プロピル - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m/z 425.3 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.20 (d, 3H), 1.69 (bd, 1H), 1.95 (dt, 1H), 2.13~2.30 (m, 5H), 2.72 (bd, 1H), 2.98 (bd, 1H), 3.15 (dq, 1H), 3.50 (s, 2H), 4.03 (dt, 1H), 4.12 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.10~7.30 (m, 12H)。

1 - [1 - (ベンジル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m/z 321.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.20 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.10 (dt, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (dq, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.10 (dt, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.38 (m, 4H)。

1 - [1 - (4 - プロピル - シクロヘキシル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 96.2%

MS : m/z 355.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 0.85 (m, 3H), 1.15 (m, 3H), 1.22~1.85 (m, 13H), 2.05~2.90 (m, 6H), 2.95~3.20 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

1 - [1 - (5 - メチルヘクス - 2 - イル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m/z 329.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 0.85 (m, 9H), 1.15 (m, 3H), 1.20~1.75 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.45~2.75 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)。

1 - [1 - (デカヒドロ - 2 - ナフチル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 95.3%

MS : m/z 367.2 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.11 (d, 3H), 1.16~1.85 (m, 16H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.20 (m, 2H)。

1 - [1 - (4 - (1 - メチルエチル) - シクロヘキシル) - 3 - (メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン ;

LC : 96.1%

10

20

30

40

50

MS : m / z 355 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 80 ( m , 6 H ) , 1 . 15 ( m , 3 H ) , 1 . 22 ~ 1 . 48 ( m , 3 H ) , 1 . 50 ~ 1 . 90 ( m , 6 H ) , 2 . 15 ~ 2 . 90 ( m , 4 H ) , 2 . 95 ~ 3 . 25 ( m , 2 H ) , 3 . 50 ( s , 2 H ) , 4 . 10 ( m , 1 H ) , 6 . 95 ( m , 2 H ) , 7 . 22 ( m , 2 H ) 。

1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 100 %

MS : m / z 355 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 12 ( d , 3 H ) , 1 . 15 ~ 1 . 75 ( m , 1 6 H ) , 1 . 92 ~ 2 . 10 ( m , 3 H ) , 2 . 20 ( m , 2 H ) , 2 . 73 ( m , 1 H ) , 3 . 00 ( m , 1 H ) , 3 . 12 ( dq , 1 H ) , 3 . 50 ( s , 2 H ) , 4 . 05 ( dt , 1 H ) , 6 . 99 ( m , 2 H ) , 7 . 20 ( m , 2 H ) 。

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 96 . 3 %

MS : m / z 453 . 3 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d ( 2 つの t , 3 H ) , 1 . 18 ( d , 3 H ) , 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 90 ~ 2 . 05 ( m , 3 H ) , 2 . 12 ~ 2 . 30 ( m , 5 H ) , 7 . 73 ( m , 1 H ) , 2 . 97 ( bd , 1 H ) , 3 . 10 ~ 3 . 30 ( m , 1 H ) , 3 . 38 ( t , 1 H ) , 3 . 90 ~ 4 . 05 ( m , 1 H ) , 4 . 12 ( q , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 00 ( 2 つの d , 1 H ) , 7 . 02 ( t , 1 H ) , 7 . 12 ~ 7 . 32 ( m , 1 2 H ) 。

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 93 . 2 %

MS : m / z 383 . 3 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 75 ~ 0 . 95 ( m , 6 H ) , 1 . 05 ~ 1 . 20 ( m , 5 H ) , 1 . 20 ~ 1 . 35 ( m , 4 H ) , 1 . 35 ~ 1 . 75 ( m , 6 H ) , 1 . 75 ~ 1 . 90 ( m , 2 H ) , 1 . 95 ~ 2 . 05 ( m , 2 H ) , 2 . 15 ~ 2 . 45 ( m , 3 H ) , 2 . 55 ( d , 0 . 5 H ) , 2 . 75 ( d , 0 . 5 H ) , 2 . 95 ~ 3 . 15 ( m , 2 H ) , 3 . 38 ( t , 1 H ) , 3 . 90 ~ 4 . 10 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 05 ( 2 H ) , 7 . 20 ~ 7 . 25 ( m , 2 H ) 。

3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 92 . 3 %

MS : m / z 357 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 75 ~ 0 . 95 ( m , 10 H ) , 1 . 10 ( d , 3 H ) , 1 . 15 ~ 1 . 40 ( m , 3 H ) , 1 . 40 ~ 1 . 75 ( m , 4 H ) , 1 . 97 ~ 2 . 10 ( m , 2 H ) , 2 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 43 ~ 2 . 75 ( m , 4 H ) , 2 . 80 ~ 2 . 95 ( m , 1 H ) , 3 . 00 ~ 3 . 25 ( m , 1 H ) , 3 . 40 ( t , 1 H ) , 3 . 90 ~ 4 . 10 ( m , 1 H ) , 6 . 90 ~ 7 . 05 ( m , 2 H ) , 7 . 25 ( m , 2 H ) 。

3 - エチル - 1 - [ 1 - [ 4 - ( 1 - メチルエチル ) シクロヘキシル ] - 3 - ( メチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

LC : 94 . 7 %

MS : m / z 383 . 4 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 0 . 75 ~ 1 . 05 ( m , 8 H ) , 1 . 10 から 1 . 50 ( m , 7 H ) , 1 . 50 ~ 1 . 90 ( m , 7 H ) , 1 . 90 ~ 2 . 10 ( m , 2 H ) , 2 . 15 ~ 2 . 43 ( m , 3 H ) , 2 . 55 ( d , 0 . 5 H ) , 2 . 75 ( d , 0 . 5

10

20

30

40

50

H), 2.90 ~ 3.25 (m, 3H), 3.40 (t, 1H), 3.90 ~ 4.10 (m, 1H), 6.90 ~ 7.01 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)。

3-エチル-1-[1-(デカヒドロ-2-ナフチル)-3-(メチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;

LC: 94.3%

MS: m/z 395.3 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.75 ~ 1.90 (2t, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.15 ~ 1.90 (m, 15H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (bs, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.45 ~ 2.60 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.90 ~ 3.20 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 3.90 ~ 4.15 (m, 1H), 6.90 ~ 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)。

10

本発明の式 (II) または (IIA) の範囲の他の化合物は、同様の技術により合成することができる。

#### 【実施例 9】

##### 【0081】

好ましい化合物の ORL1 受容体におけるノシセプチン親和性を、以下のアッセイにより得た。

細胞を氷冷低張緩衝液 (2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM HEPES, pH 7.4) (10 ml / 10 cm皿) に溶解し、続いて組織グライNDER / テフロン乳棒で均質化することにより、ヒトオピオイド受容体様受容体 (ORL-1) (Receptor Biology) を発現する組換え HEK-293 細胞からの膜を調製した。膜を、30000 × g にて 4 で 15 分間遠心分離することにより集め、ペレットを低張緩衝液中に再懸濁して最終濃度 1 ~ 3 mg / ml にした。標準としてウシ血清アルブミンを用い、BioRad タンパクアッセイ試薬を用いて、タンパク濃度を決めた。少量の ORL-1 受容体膜を -80 で貯蔵した。

20

機能的 S G T P g S 結合アッセイを以下のように行った。氷上の結合緩衝液 (100 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM HEPES, pH 7.4) に、最終濃度で 0.066 mg / ml の ORL-1 膜タンパク、10 mg / ml のサポニン、3 mM の GDP および 0.20 nM の [<sup>35</sup>S] G T P g S を順次添加することにより、ORL-1 膜溶液を調製した。調製された膜溶液 (190 ml / ウエル) を、DMSO 中で調製された作動薬の 20 倍濃縮貯蔵溶液 10 ml を含む 96 浅ウエルポリプロピレンプレートに移した。プレートを、室温で振とう下に 30 分間インキュベートした。96 ウエル組織ハーベスタ (Brandel) を用いて 96-ウエル Unifilter GF / B フィルタープレート (Packard) 上で迅速に濾過することにより反応を停止し、続いて氷冷結合緩衝液 (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7.4) 200 ml で 3 回濾過洗浄した。続いてフィルタープレートを 50 で 2 ~ 3 時間乾燥した。50 ml / ウエルシンチレーションカクテル (BetaScint; Wallac) を添加し、プレートを Packard Top-Count で 1 分 / ウエルの割合でカウントした。

30

##### 【0082】

40

データを、GraphPad PRISMO, v. 3.0 において曲線あてはめ関数を用いて分析し、結果を以下の表 2 に示す。

【表 2】

表 2	
ノシセブチン親和性	
化合物	calc $K_i$ (nM)
3-エチリデン-1-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	11.1
3-エチリデン-1-[1-(4-プロピルシクロヘキシル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	19
3-エチリデン-1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	16.7
3-エチリデン-1-[1-(1, 3-ジヒドロインデン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	20.7
3-エチリデン-1-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	630
3-エチリデン-1-[1-(p-ベンジロキシフェニル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	516
3-エチリデン-1-[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	1854
3-エチリデン-1-[1-(シクロオクチルメチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	22.3
3-エチリデン-1-[1-(3, 3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	100.7
3-エチリデン-1-[1-(ノルボルナン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	922
3-エチリデン-1-[1-(p-シアノベンジル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	7652
3-エチル-1-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	4
3-エチル-1-[1-[4-(1-メチルエチル)-シクロヘキシル]-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	.86
3-エチル-1-[1-(4-プロピルシクロヘキシル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	40
3-エチル-1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	124
3-エチル-1-[1-(デカヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	3.6
3-エチル-1-[1-(1, 3-ジヒドロインデン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	43
3-エチル-1-[1-(シクロオクチルメチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	9
3-エチル-1-[1-(ノルボルナン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	82.7
1-[1-(ナフス-1-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	92

10

20

30

40

ル-2-オン;	
1-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	107
1-[1-(p-フェニルベンジル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	1362
1-[1-(3,3-ビス(フェニル)プロピル-4-ビペリジニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン];	12.5
1-[1-(p-シアノベンジル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	1267
1-[1-(p-ベンジロキシベンジル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	32
1-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフス-2-イル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	28.7
1-[1-(5-メチルヘキ-2-イル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	7.4
1-[1-(ノルボルナン-2-イル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	215
1-[1-(1,3-ジヒドロインデン-2-イル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	18.7
1-[1-(シクロオクチルメチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	54.3
1-[1-(ベンジル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	>10,000
1-[1-(4-プロピルシクロヘキシル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	2435
1-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	4335
1-[1-(デカヒドロ-2-ナフチル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	366
1-[1-(4-(1-メチルエチル)シクロヘキシル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	167
1-[1-(シクロオクチルメチル)-3-(メチル)-4-ビペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン.	189

10

20

30

40

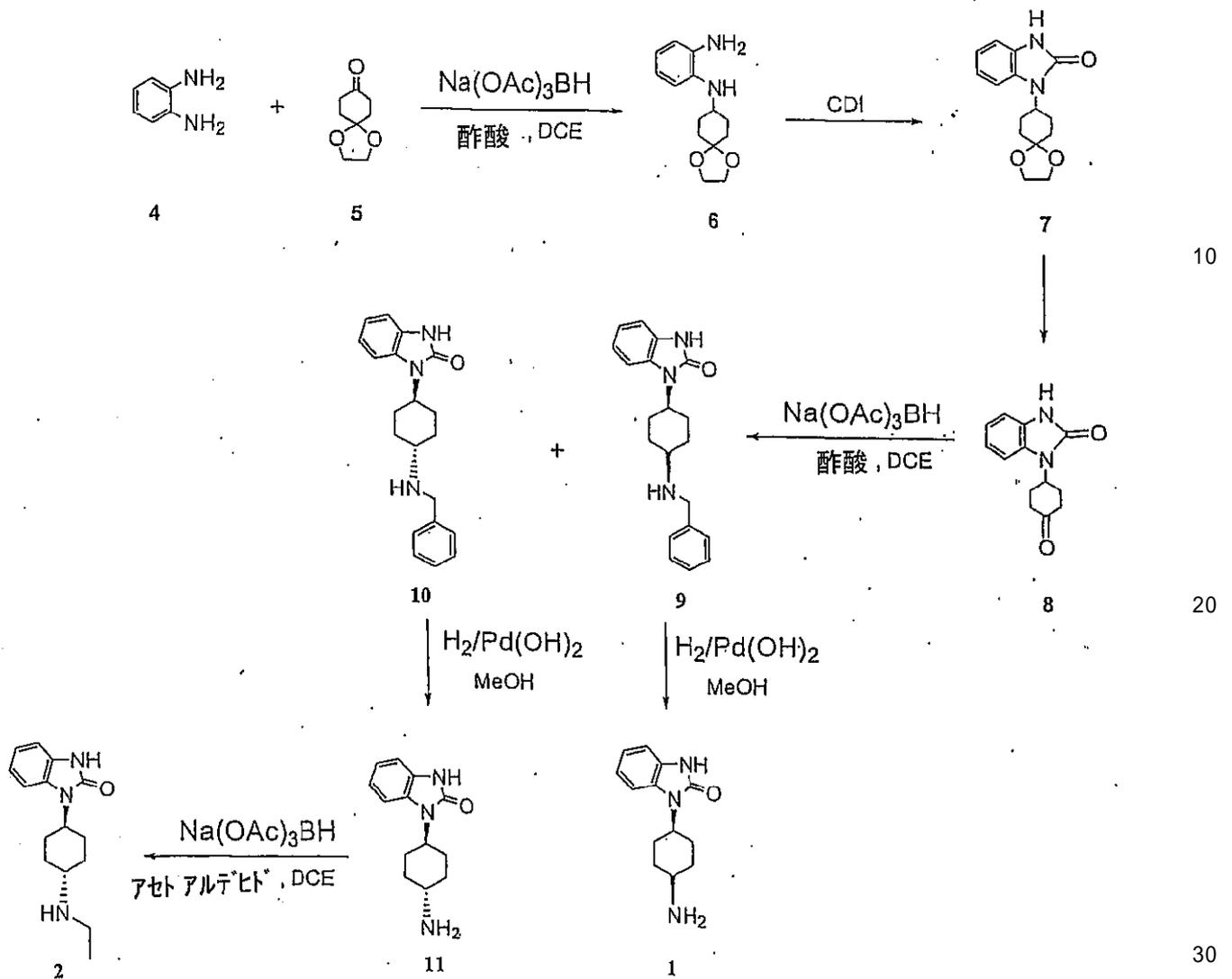
## 【実施例10】

【0083】

## 特定の頭部基の合成

## スキーム1

## 【化30】



## 【0084】

## 手順

4 (21.6 g, 0.2 mole)、5 (15.6 g, 0.1 mole)、酢酸 (6 g, 0.1 mole) をジクロロエタン 500 ml 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド 29.7 g (0.14 mol, 1.4 当量) を 1 回で添加した。30 分から 1 時間の間にガスが発生した。混合物を一晩攪拌した。TLC が反応完了を示した。1 N NaOH (500 ml) を加えて反応液を急冷した。有機層を分離し、水層を EtOAc (300 ml × 2) で抽出した。併せた有機分をポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させて赤色油状物を得、これをカラム濾過 (5% Et<sub>3</sub>N、25% EtOAc および 70% ヘキサン) して生成物 6 を白色固形物 (14 g、54%) として得た。

40

## 【0085】

## 化合物 6

MS: m/z 249.3 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 ~ 1.90 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.95 (s, 4H), 6.60 ~ 6.80 (m, 4H)

6 (54.4 mmol) をアセトニトリル 50 ml 中に含む溶液に、カルボニルジイミダゾール 11.02 g を 1 回で添加した。混合物を一晩攪拌した。固形物が溶液から沈殿

50

し、これを濾過し、 $H_2O$ およびTBMEで洗って生成物7.5gを得た。濾液を蒸発させて、粗生成物をEtOAcに溶解し、水および飽和ポタシウムカーボネート溶液で洗った。有機分をポタシウムカーボネートで乾燥した。溶媒を蒸発させてピンク色の固形物の第2のバッチを得、これをカラム濾過(10%Et<sub>3</sub>N、40%EtOAcおよび50%ヘキサン)して生成物7を得た(4.5g、併せて81%)。

#### 化合物7

MS: m/z 274.7 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.50 ~ 1.90 (m, 7H), 2.50 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

7 (7.5g, 27.4 mmole) および PPTS 8.26g をアセトンと  $H_2O$  (10:1) の 50ml 中に含む混合物を一晩還流下に攪拌した。混合物を室温まで冷却し、アセトンを蒸発させた。混合物に水を添加して結晶化を開始させて生成物8 (3g、47.4%) を得た。

#### 化合物8

MS: m/z 231 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 9.5 (br, 1H)

8 (7.75g, 33.65 mmole)、ベンジルアミン (3.61g, 33.65 mmole)、酢酸 (2.0g, 33.65 mmole) をジクロロエタン 150ml 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド 10.3g (47.1 mmol, 1.4 当量) を1回で添加した。30分~1時間の間にガスが発生した。混合物を一晩攪拌した。TLCが、反応完了を示した。1N NaOH (500ml) を添加して反応液を急冷した。有機層を分離し、水層をEtOAc (300ml x 2) で抽出した。併せた有機分をポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色固形物を得、これをカラム濾過(5%Et<sub>3</sub>N、25%EtOAcおよび70%ヘキサン~10%Et<sub>3</sub>N、40%EtOAcおよび50%ヘキサン)して生成物10を白色固形物(4.7g、53.4%)として、および生成物9を白色固形物(3.01g、34.2%)として得た。

#### 化合物9

MS: m/z 322 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.40 (m, 2H), 1.80 ~ 2.35 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.10 ~ 7.50 (m, 9H), 9.6 (br, 1H)

#### 化合物10

MS: m/z 322 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.60 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.10 ~ 7.50 (m, 9H), 9.6 (br, 1H)

Pd(OH)<sub>2</sub> 2g を、4.7g の化合物10を含むメタノール溶液 30ml に添加した。得られる懸濁液を 50psi にて室温で 12時間水素化した。TLCが、一晩で反応が完了したことを示した。溶液をセライトのパッドを通して濾過して触媒を除去した。セライトをメタノールで 2回 (20ml) 洗った。有機分を併せ、溶媒を除去して淡色固形物を得、これをクロマトグラフィー (10% MeOH, 90% EtOAc) により精製して淡白色生成物11 (1.79g, 50.7%) を得た。

#### 化合物11

MS: m/z 232 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): d 1.50 ~ 1.85 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H)。

11 (1.7g, 7.4 mmole)、アセトアルデヒド (0.33g, 7.4 mmol)

1) をジクロロエタン 50 ml 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド 2.2 g (10.36 mmol, 1.4 当量) を 1 回で添加した。30 分 ~ 1 時間の間にガスが発生した。混合物を一晩攪拌した。TLC が、反応完了を示した。1 N NaOH (500 ml) を添加して反応液を急冷した。有機層を分離し、水層を EtOAc (300 ml x 2) で抽出した。併せた有機分をポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色固形物を得、これをクロマトグラフィー (10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc および 50% ヘキサン) に付して生成物 2 を粘着性油状物 (1.5 g) として得、これを TBME から再結晶して白色固形物 (78%) を得た。

#### 化合物 2

MS: m/z 259.7 (M+1)

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (t, 3H), 1.50 ~ 1.95 (m, 6H), 2.40 ~ 2.75 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 1H)。

Pd(OH)<sub>2</sub> 1.5 g を、3.01 g の化合物 9 を含むメタノール溶液 30 ml に添加した。得られる懸濁液を 50 psi にて室温で 12 時間水素化した。TLC が、一晩で反応が完了したことを示した。溶液をセライトのパッドを通して濾過して触媒を除去した。セライトをメタノールで 2 回 (20 ml) 洗った。有機分を併せ、溶媒を除去して淡色固形物を得、これをクロマトグラフィー (10% MeOH, 90% EtOAc) により精製して淡白色生成物 11 (1.68 g, 77.4%) を得た。

#### 化合物 1

MS: m/z 232 (M+1)

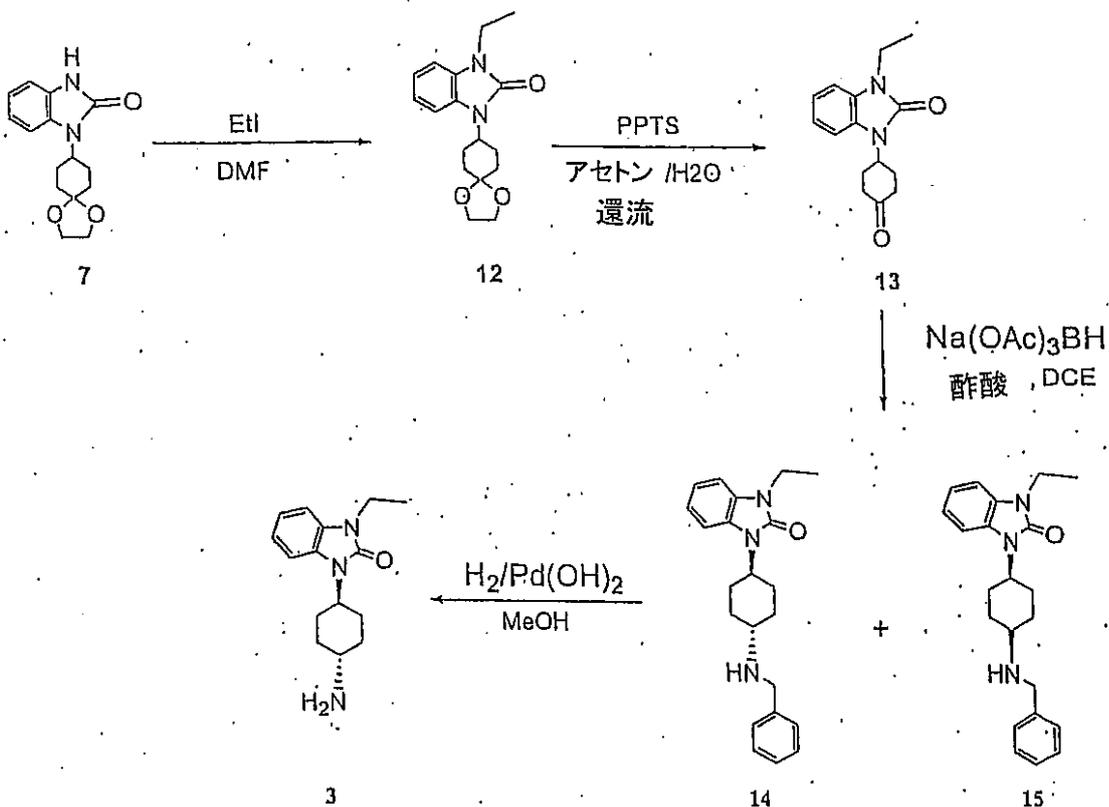
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (m, 2H), 1.90 ~ 2.35 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.10 ~ 7.30 (m, 4H)

【0086】

#### スキーム 2

【化 31】



30

40

#### 手順

NaH 約 2.5 g を THF で 2 回洗い、DMF 100 ml 中に懸濁させ、次に、7 (8

50

15 g、38 mmole)を混合物に添加した。ガスが発生し、5分後、エチルヨード7.13 g (45.7 mmole)を添加した。混合物を一晩攪拌した。LC/MSが、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応液を冷却し、H<sub>2</sub>Oを混合物に添加した。生成物が溶液から沈殿を開始した。結晶を濾過により集め12 (9.7 g、84.7%)を得た。

#### 化合物 1 2

MS : m/z 303.3 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.30 (t, 3H), 1.70~1.90 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 3.85~4.00 (m, 6H), 4.50 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (m, 1H)。

12 (9.7 g, 32.2 mmole) および PPTS 9.72 g をアセトンと H<sub>2</sub>O (10:1) の 50 ml 中に含む混合液を、一晩還流した。混合物を室温まで冷却し、アセトンを蒸発させた。混合物に水を添加して、結晶化を開始させて生成物 13 (6.85 g、82.3%)を得た。

#### 化合物 1 3

MS : m/z 259 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.35 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 6H), 3.95 (q, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.10 (m, 4H)。

13 (6.85 g, 26.5 mmole)、ベンジルアミン (2.84 g, 26.5 mmole)、酢酸 (1.59 g, 26.5 mmole) をジクロロエタン 150 ml 中に含む混合物に、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド 7.86 g (37.1 mmol, 1.4 当量) を 1 回で添加した。30分~1時間の間にガスが発生した。混合物を一晩攪拌した。TLC が、反応完了を示した。1N NaOH (500 ml) を添加して反応液を急冷した。有機層を分離し、水層を EtOAc (300 ml x 2) で抽出した。併せた有機分をポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色固形物を得、これをカラム濾過 (5% Et<sub>3</sub>N、25% EtOAc および 70% ヘキサン~10% Et<sub>3</sub>N、40% EtOAc および 50% ヘキサン) して生成物 14 を白色固形物 (1.52 g) として、および生成物 15 を白色固形物 (1.08 g) として得た。

#### 化合物 1 4

MS : m/z 350 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.35 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (ddd, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.00~7.50 (m, 9H)

#### 化合物 1 5

MS : m/z 350 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.35 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.10~2.35 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (ddd, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.00~7.50 (m, 9H)

Pd(OH)<sub>2</sub> 0.3 g を、0.5 g の化合物 14 を含むメタノール溶液 20 ml に添加した。得られる懸濁液を 50 psi にて室温で 12 時間水素化した。TLC が、一晩で反応が完了したことを示した。溶液をセライトのパッドを通して濾過して触媒を除去した。セライトをメタノールで 2 回 (20 ml) 洗った。有機分を併せ、溶媒を除去して淡色固形物を得、これをクロマトグラフィー (10% MeOH, 90% EtOAc) により精製して淡白色生成物 3 (300 mg, 50%) を得た。

#### 化合物 3

MS : m/z 232 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.35 (t, 3H), 1.50~1.85 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.95 (ddd, 2H), 4.

3.0 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H)。

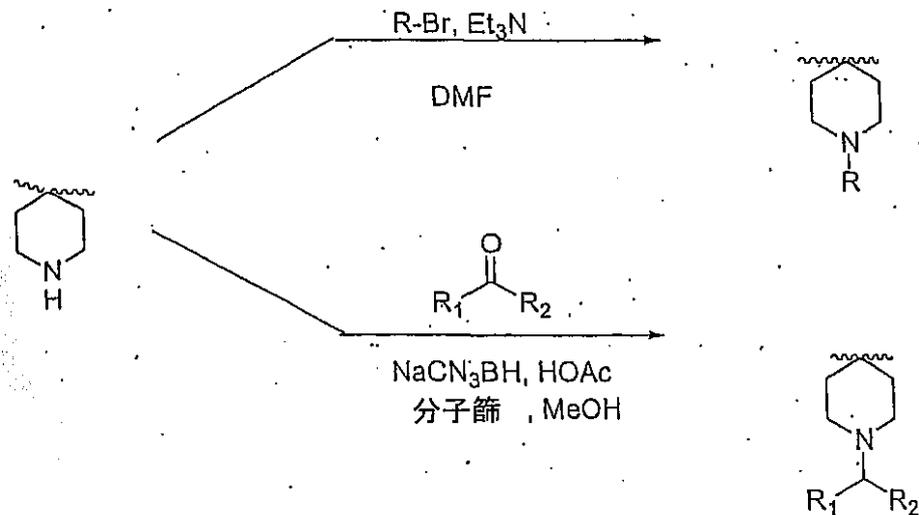
【実施例 11】

【0087】

尾部基の結合

尾部基を、以下の手順により頭部基に結合した。

【化 32】



10

20

アルキル化のための一般的手順

アミン (1 当量) およびトリエチルアミン (1 当量) をジメチルホルムアミド中に含む溶液に、アルキルブロミドまたはクロリド 1 当量を 1 回で投与した。混合物を攪拌し、80 で一晩加熱した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1 N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

還元的アミノ化の一般的手順

ケトンまたはアルデヒド (1 当量)、アミン (1 当量) および酢酸 (1 当量) をメタノール中に含む混合物に、ソディウムシアノボロハイドライド (1.4 当量) を一回で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1 N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を Et<sub>2</sub>O で 2 回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

30

【0088】

説明した一般的手順を用いて尾部群を結合させることにより以下の化合物を調製した：

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン；

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン；

1 - [ 4 - [ (ナフス - 2 - イル - メチル) エチルアミノ ] - シクロヘキシル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン；

MS : m/z 400 . 2 (M + 1)

1 - [ 4 - [ (ノルボルナン - 2 - イルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン；

MS : m/z 326 . 3 (M + 1)

1 - [ 4 - [ [ 4 - (1 - メチルエチル) - シクロヘキシル ] アミノ ] - シクロヘキシル ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン；

MS : m/z 356 . 4 (M + 1)

40

50

1 - [ 4 - [ (デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

MS : m / z 368 . 2 ( M + 1 )

1 - [ 4 - (エチルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [ 4 - [ (インダン - 2 - イル) ベンジルアミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

MS : m / z 466 . 3 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 30 ( t , 3 H ) , 1 . 50 ~ 1 . 75 ( m , 2 H ) , 1 . 90 ( b , 2 H ) , 2 . 02 ( b , 2 H ) , 2 . 20 ( m , 2 H ) , 2 . 80 ( m , 1 H ) , 2 . 99 ( m , 4 H ) , 3 . 75 ( s , 2 H ) , 3 . 90 ( m , 3 H ) , 4 . 25 ( m , 1 H ) , 6 . 95 ~ 7 . 45 ( m , 13 H ) .

1 - [ 4 - [ (シクロオクチルメチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 99 %

MS : m / z 384 . 5

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 40 ~ 1 . 90 ( m , 24 H ) , 2 . 30 ( m , 2 H ) , 2 . 50 ( m , 2 H ) , 2 . 90 ( m , 1 H ) , 3 . 90 ( d d d , 2 H ) , 4 . 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ( m , 3 H ) , 7 . 30 ( m , 1 H ) .

1 - [ 4 - [ (ナフス - 2 - イル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 97 %

MS : m / z 399

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 50 ( t , 3 H ) , 1 . 80 ( m , 5 H ) , 2 . 0 ( m , 2 H ) , 2 . 70 ( m , 2 H ) , 3 . 10 ( m , 1 H ) , 3 . 90 ( m , 2 H ) , 4 . 0 ( m , 2 H ) , 4 . 40 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ( m , 3 H ) , 7 . 50 ( m , 4 H ) , 7 . 90 ( m , 4 H ) .

1 - [ 4 - [ ( p - ベンジロキシベンジル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 97 %

MS : m / z 455

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 40 ( t , 3 H ) , 1 . 70 ( m , 2 H ) , 1 . 90 ( m , 3 H ) , 2 . 60 ( m , 4 H ) , 3 . 10 ( m , 1 H ) , 3 . 80 ( s , 2 H ) , 4 . 0 ( m , 2 H ) , 4 . 50 ( m , 1 H ) , 5 . 10 ( s , 2 H ) , 7 . 10 ( m , 6 H ) , 7 . 50 ( m , 6 H ) , 7 . 90 ( m , 1 H ) .

1 - [ 4 - [ (シクロオクチルメチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 99 %

MS : m / z 369

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : d 1 . 40 ( t , 3 H ) , 1 . 70 ( m , 5 H ) , 1 . 90 ( m , 12 H ) , 2 . 10 ( m , 3 H ) , 2 . 40 ( m , 2 H ) , 2 . 50 ( d , 2 H ) , 3 . 30 ( m , 1 H ) , 3 . 90 ( m , 2 H ) , 4 . 20 ( m , 1 H ) , 7 . 10 ( m , 1 H ) , 7 . 30 ( m , 3 H ) ;

1 - [ 4 - [ (デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ ] - シクロヘキシル ] - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 99 %

10

20

30

40

50

MS : m / z 395

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1.40 (t, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.90 (m, 12H), 2.20 (m, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.30 (m, 3H),  
1 - [4 - [(p - フェニルベンジル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 100%

MS : m / z 440.8 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.75 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.40 ~ 2.55 (m, 4H), 3.35 ~ 3.52 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.60 ~ 7.22 (m, 6H), 7.78 (d, 2H)。

1 - [4 - [(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 93.9%

MS : m / z 405.7 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.39 (b, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.00 (b, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (b, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.15 (b, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (b, 1H)。

1 - [4 - [(4 - プロピル - シクロヘキシル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 100%

MS : m / z 399.6 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 0.95 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.20 ~ 1.60 (m, 6H), 1.70 (b, 5H), 1.80 ~ 2.00 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.30 (b, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

1 - [4 - [(5 - メチルヘクス - 2 - イル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 100%

MS : m / z 375.5 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 0.95 (d, 6H), 1.26 ~ 1.40 (m, 5H), 1.50 ~ 1.75 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (b, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.40 ~ 2.55 (m, 2H), 3.35 ~ 3.55 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1 - [4 - [(デカヒドロ - 2 - ナフチル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 100%

MS : m / z 411.7 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 0.90 ~ 2.10 (m, 18H), 2.10 ~ 2.50 (m, 5H), 2.82 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1 - [4 - (シクロオクチルアミノ) - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン;

LC : 95.4%

10

20

30

40

50

MS : m / z 485.7 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.50 ~ 2.10 (m, 13H), 2.30 (m, 2H), 2.40 ~ 2.52 (m, 3H), 2.80 ~ 2.95 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 1H)。

1 - [4 - [(インダン - 2 - イル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m / z 391.6 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.40 ~ 2.60 (m, 4H), 3.10 ~ 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 4.30 ~ 4.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H)。

1 - [4 - (ベンジルアミノ) - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m / z 399.5 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.40 ~ 1.85 (m, 15H), 2.00 (m, 4H), 2.25 ~ 2.50 (m, 4H), 2.93 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

1 - [4 - [(4 - フェニル - シクロヘキシル) アミノ] - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m / z 433.7 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 1.65 (m, 2H), 1.85 ~ 2.20 (m, 8H), 2.25 ~ 2.50 (m, 5H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.15 ~ 7.40 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

1 - [4 - (ジベンジルアミノ) - シクロヘキシル] - 5 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 100%

MS : m / z 455.6 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 2.00 ~ 2.25 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 4.25 ~ 4.65 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.45 ~ 7.58 (m, 10H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

1 - [4 - [(5 - メチルヘクス - 2 - イル) アミノ] - シクロヘキシル] - 7 - カルバモイル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

LC : 99.1%

MS : m / z 373.3 (M + 1)

<sup>1</sup>H - NMR (MeOH - d<sub>4</sub>) : d 0.95 (d, 6H), 1.30 (d, 3H), 1.45 ~ 1.68 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.18 ~ 2.32 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.20 ~ 3.40 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.05 ~ 7.20 (m, 3H)。

本発明の式 (III) または (III A) の範囲の他の化合物は、同様の技術により合成することができる。

#### 【実施例 12】

#### 【0089】

好ましい化合物の ORL 1 受容体におけるノシセプチン親和性を、以下のアッセイによ

10

20

30

40

50

り得た。

細胞を氷冷低張緩衝液 (2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM HEPES、pH 7.4) (10 ml / 10 cm皿) に溶解し、続いて組織グラインダー / テフロン乳棒で均質化することにより、ヒトオピオイド受容体様受容体 (ORL-1) (Receptor Biology) を発現する組換え HEK-293 細胞からの膜を調製した。膜を、30000 × g にて 4 で 15 分間遠心分離することにより集め、ペレットを低張緩衝液中に再懸濁して最終濃度 1 ~ 3 mg / ml にした。標準としてウシ血清アルブミンを用い、BioRad タンパクアッセイ試薬を用いて、タンパク濃度を決めた。少量の ORL-1 受容体膜を -80 で貯蔵した。

機能的 S G T P g S 結合アッセイを以下のように行った。氷上の結合緩衝液 (100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7.4) に、最終濃度で 0.066 mg / ml の ORL-1 膜タンパク、10 mg / ml のサポニン、3 mM の GDP および 0.20 nM の [<sup>35</sup>S] G T P g S を順次添加することにより、ORL-1 膜溶液を調製した。調製された膜溶液 (190 ml / ウエル) を、DMSO 中で調製された作動薬の 20 倍濃縮貯蔵溶液 10 ml を含む 96 浅ウエルポリプロピレンプレートに移した。プレートを、室温で振とう下に 30 分間インキュベートした。96 ウエル組織ハーベスタ (Brandel) を用いて 96 - ウエル Unifilter GF / B フィルタープレート (Packard) 上で迅速に濾過することにより反応を停止し、続いて氷冷結合緩衝液 (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4) 200 ml で 3 回濾過洗浄した。続いてフィルタープレートを 50 で 2 ~ 3 時間乾燥した。50 ml / ウエルシンチレーションカクテル (Beta Scint; Wallac) を添加し、プレートを Packard Top-Count で 1 分 / ウエルの割合でカウントした。

【0090】

データを、GraphPad PRISMO, v. 3.0 において曲線あてはめ関数を用いて分析し、結果を以下の表 3 に示す。

【表 3】

表 3	
ノシセプチン親和性	
化合物	calc K <sub>i</sub> (nM)
3-エチル-1-(p-フェニルベンジル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	509
3-エチル-1-(5-メチルヘクス-2-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	23
3-エチル-1-(4-プロピルシクロヘキシル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	68
3-エチル-1-(デカヒドロ-2-ナフチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	1.6
3-エチル-1-(ナフス-2-イル-メチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2	198

-オン;	
1-(p-ベンジロキシベンジル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	438
1-ベンジル-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	296
1-[4-(ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	trans: 112 cis: >10,000
3-エチル-1-(ナフチルメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	39
3-エチル-1-[5-(3-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	148
1-[4-[(ナフス-2-イル-メチル)エチルアミノ]-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	3598
1-[4-[(ノルボルナン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[[4-(1-メチルエチル)-シクロヘキシル]アミノ]-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(デカヒドロ-2-ナフチル)アミノ]-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-(エチルアミノ)-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	79
1-[4-(ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	trans: 273 cis: >10000
1-[4-[(インダン-2-イル)ベンジルアミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(シクロオクチルメチル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	115
1-[4-[(ナフス-2-イル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	961
1-[4-[(p-ベンジロキシベンジル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	2935
1-[4-[(シクロオクチルメチル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	286
1-[4-[(デカヒドロ-2-ナフチル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	288
1-[4-(ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-(ジベンジルアミノ)-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(p-フェニルベンジル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(4-プロピルシクロヘキシル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000

10

20

30

40

1-[4-[(5-メチルヘクス-2-イル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(デカヒドロ-2-ナフチル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-(シクロオクチルアミノ)-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(インダン-2-イル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(4-フェニル-シクロヘキシル)アミノ]-シクロヘキシル]-5-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	>10000
1-[4-[(5-メチルヘクス-2-イル)アミノ]-シクロヘキシル]-7-カルバモイル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン.	>10000

10

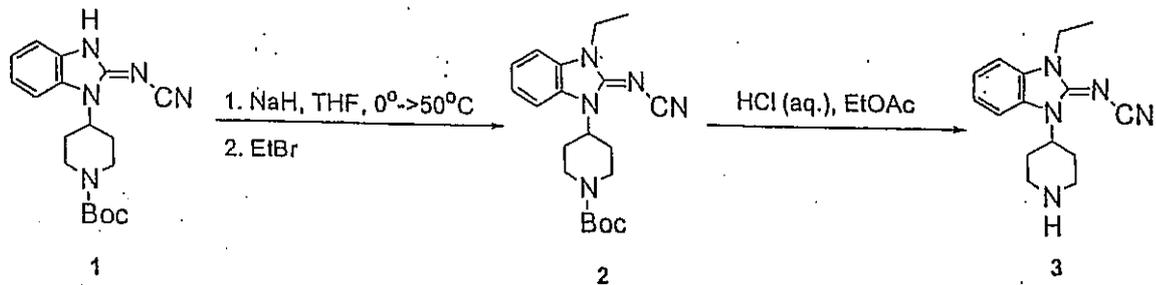
## 【実施例 13】

【0091】

## 置換ベンズイミダゾール頭部基の合成

【化33】

20



30

## 手順

鉍油 (0.67 g, 16.7 mmol) 中のソディウムヒドライド 60% 分散液を無水ペンタンで洗い、次に N<sub>2</sub> 下に無水 THF 80 mL 中に懸濁させた。化合物 1 (欧州特許 0029707) (3.80 g, 11.1 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に 50 に暖めた。エチルブロミド (1.06 mL, 13.3 mmol) を添加し、得られる混合物を 50 で 18 時間攪拌した。TLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 96;4) が、反応が約 40% 完了したことを示した。さらにソディウムヒドライド (0.67 g) およびエチルブロミド (1.06 mL) を添加した。50 でさらに 24 時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷却し、水で急冷した。層を分離し、水層をエチルアセテート (1x) で抽出した。併せた有機抽出物をソディウムピカーボネート水溶液 (1x) で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を蒸発させて粗生成物を黄色固形物として得た。ジエチルエーテルと研和して純 2 を白色固形物 (3.38 g, 82%) として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45~1.55 (m, 12H), 1.82 (bs, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.10~7.30 (m, 4H)。

2 (3.60 g, 9.74 mmol) をエチルアセテート 100 mL 中に含む溶液に、エチルアセテートと濃 HCl の 1:1 混合物 25 mL を添加した。混合物を室温で激しく 2 時間攪拌し、蒸発させて乾燥した。残渣を 10:1 アンモニアメタノール溶液 50 mL で中和し、再び蒸発させて乾燥した。残渣を MeOH と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の 1:1 混合物 100 mL 中に懸濁させ、濾過し、濾液を蒸発させて乾燥して、淡白色固形物を得た。シリカ

50

ゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} : \text{NH}_3$  (300 : 10 : 1) で溶離することにより純3を白色結晶性固形物 (1.98 g, 76%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : d 1.45 (t, 3H), 1.82 (bs, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.10 ~ 7.30 (m, 3H), 7.45 (d, 1H)。

【実施例14】

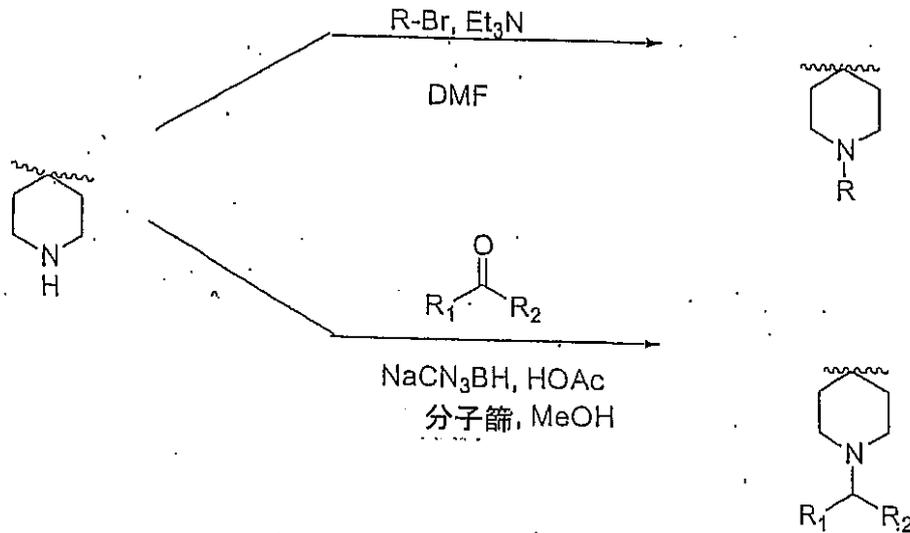
【0092】

尾部基の結合

尾部基を、以下の手順により頭部基に結合した。

10

【化34】



20

【0093】

アルキル化のための一般的手順

アミン (1当量) およびトリエチルアミン (1当量) をジメチルホルムアミド中に含む溶液に、アルキルブロミドまたはクロリド 1当量を 1回で投与した。混合物を攪拌し、80 で一晩加熱した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で 2回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

30

還元的アミノ化の一般的手順

ケトンまたはアルデヒド (1当量)、アミン (1当量) および酢酸 (1当量) をメタノール中に含む混合物に、ソディウムシアノボロハイドライド (1.4当量) を一回で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。TLC が反応完了を示した。反応液を、水の添加により急冷し、続いて 1N NaOH を加えて pH 10 にした。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で 2回抽出した。併せた有機抽出物を、ポタシウムカーボネートで乾燥し、溶媒を蒸発させ、続いてクロマトグラフィーに付して純生成物を得た。

40

【0094】

説明した一般的手順を用いて尾部群を結合させることにより以下の化合物を調製した：

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( p - フェニルベンジル ) - 4 - ピペリジン ] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : d 1.50 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.15 ~ 7.70 (m, 13H)。

。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( p - ベンジロキシベンジル ) - 4 - ピペ

50

リジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 96.5%

MS : m/z 466.5 (M+1)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.55 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.15 ~ 7.65 (m, 11H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - (ナフス - 2 - イル - メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 93.9%

MS : m/z

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.55 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.18 (bd, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.20 ~ 7.90 (m, 11H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - (4 - プロピルシクロヘキシル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

MS : m/z 394.4 (M+1)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.90 ~ 2.28 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.80 (b, 1H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - [4 - (2 - プロピル) - シクロヘキシル] - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100%

MS : m/z 394.5 (M+1)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.90 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.15 ~ 2.35 (m, 14H), 3.10 (m, 5H), 3.70 (m, 2H), 3.92 (bs, 1H), 4.40 (q, 2H), 5.20 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.80 (m, 1H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - (デカヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 93.9%

MS : m/z 406.6 (M+1)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.25 ~ 2.35 (m, 24H), 1.15 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.20 ~ 7.80 (m, 4H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - (シクロオクチル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100%

MS : m/z 380.3 (M+1)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50 ~ 1.80 (m, 13H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 3.05 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [1 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジヒドロ [a, d] - シクロヘプテン - 5 - イル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 94.5%

MS : m/z 462.2 (M+1)

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.40 (t, 3H), 1.70 (bs, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.95 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.00 ~ 7.32 (m, 12H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 3 , 3 - ビス ( フェニル ) プロピル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

MS : m / z 464 . 2 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.40 (t, 3H), 1.73 (bs, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.18 ~ 2.45 (m, 6H), 2.98 (b, 2H), 3.93 (t, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.10 ~ 7.30 (m, 13H), 7.40 (d, 1H)。

10

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 94 . 0 %

MS : m / z 400 . 2 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.30 ~ 1.70 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.85 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.00 ~ 7.60 (m, 8H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルヘクス - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

20

LC : 94 . 9 %

MS : m / z 368 . 3 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 0.85 (d, 6H), 0.95 (d, 3H), 1.12 ~ 1.65 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.27 ~ 2.60 (m, 5H), 2.85 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.08 ~ 7.30 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( ノルボルニン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

30

LC : 99 . 2 %

MS : m / z 364 . 7 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.10 ~ 2.10 (m, 13H), 2.35 (m, 1H), 2.50 ~ 2.70 (m, 3H), 2.70 ~ 2.90 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.75 (m, 1H)。

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 92 . 1 %

MS : m / z 386 . 2 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d 1.42 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.02 ~ 3.19 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.08 ~ 7.30 (m, 7H), 7.45 (d, 1H)。

40

2 - シアノイミノ - 3 - エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチルメチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100 %

MS : m / z 394 . 7 ( M + 1 )

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH): d 1.35 ~ 2.00 (m, 20H), 2.60 ~ 2.85 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (q, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H)。

50

2 - シアノイミノ - 3 - ( 2 - ヒドロキシ ) エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100 %

MS : m / z 396 . 3 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 52 ( dt , 1 H ) , 7 . 45 ( dt , 1 H ) , 7 . 21 ( m , 2 H ) , 4 . 97 ( t , 1 H ) , 4 . 55 ( m , 1 H ) , 4 . 38 ( t , 2 H ) , 3 . 76 ( q , 2 H ) , 2 . 88 ( m , 2 H ) , 2 . 61 ( bt , 1 H ) , 2 . 33 ( m , 4 H ) , 1 . 76 ~ 1 . 37 ( m , 16 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - メトキシカルボニルメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 98 . 3 %

MS : m / z 424 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 56 ( dd , 1 H ) , 7 . 51 ( dd , 1 H ) , 7 . 25 ( m , 2 H ) , 5 . 26 ( s , 2 H ) , 4 . 56 ( m , 1 H ) , 3 . 72 ( s , 3 H ) , 3 . 34 ( m , 2 H ) , 2 . 78 ( m , 2 H ) , 2 . 62 ( dt , 1 H ) , 2 . 32 ( m , 4 H ) , 1 . 80 ~ 1 . 35 ( m , 16 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - シアノメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100 %

MS : m / z 391 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 60 ( m , 2 H ) , 7 . 31 ( m , 2 H ) , 5 . 48 ( s , 2 H ) , 4 . 779 ( m , 1 H ) , 3 . 33 ( d , 2 H ) , 2 . 88 ( m , 2 H ) , 2 . 62 ( bt , 1 H ) , 2 . 33 ( m , 4 H ) , 1 . 86 ~ 1 . 37 ( m , 16 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - ブチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 95 . 4 %

MS : m / z 352 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 58 ( dd , 1 H ) , 7 . 49 ( dd , 1 H ) , 7 . 24 ( m , 2 H ) , 6 . 55 ( s , 2 H ) , 4 . 59 ( m , 1 H ) , 4 . 34 ( t , 2 H ) , 2 . 97 ( m , 2 H ) , 2 . 80 ( m , 1 H ) , 2 . 55 ( m , 2 H ) , 2 . 38 ( m , 2 H ) , 1 . 80 ~ 1 . 30 ( m , 18 H ) , 0 . 90 ( t , 3 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - ( 2 - メチレンスルホンアミノ ) エチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100 %

MS : m / z 473 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 53 ( dd , 1 H ) , 7 . 44 ( dd , 1 H ) , 7 . 23 ( m , 2 H ) , 4 . 60 ( m , 1 H ) , 4 . 35 ( t , 2 H ) , 3 . 37 ( t , 2 H ) , 2 . 87 ( m , 2 H ) , 2 . 82 ( s , 3 H ) , 2 . 60 ( bt , 1 H ) , 2 . 31 ( m , 4 H ) , 1 . 76 ~ 1 . 37 ( m , 15 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - アセトミド - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

LC : 100 %

MS : m / z 409 . 2 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) : 7 . 75 ( s , 1 H ) , 7 . 52 ( dd , 1 H ) , 7 . 37 ( s , 1 H ) , 7 . 30 ( dd , 1 H ) , 7 . 20 ( m , 2 H ) , 4 . 96 ( s , 2 H ) , 4 . 55 ( m , 1 H ) , 3 . 33 ( d , 2 H ) , 2 . 88 ( m , 2 H ) , 2 . 62 ( bt , 1 H ) , 2 . 30 ( m , 4 H ) , 1 . 80 ~ 1 . 37 ( m , 15 H ) 。

2 - シアノイミノ - 3 - カルボキシメチル - 1 - [ 1 - ( シクロオクチル ) - 4 - ピペリジニル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール

10

20

30

40

50

LC : 97.5%

MS : m/z 409.9 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) : 7.45 (dd, 1H), 7.14 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (bt, 1H), 2.33 (m, 4H), 1.75~1.37 (m, 15H)。

2-シアノイミノ-3-(2-ジメチルアミノ)エチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-7-ベンズイミダゾール

LC : 100%

MS : m/z 423.3 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) : 7.60~6.96 (m, 4H), 6.54 (2H, s), 4.65 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.56~2.37 (m, 4H), 1.85~1.35 (m, 15H)。

2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール

2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-7-ベンズイミダゾール

2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-2,6-エタノ-4-オン-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール。

本発明の式(IV)または(IVA)の範囲の他の化合物は、同様の技術により合成することができる。

#### 【実施例15】

#### 【0095】

好ましい化合物のORL1受容体におけるノシセプチン親和性を、以下のアッセイにより得た。

細胞を氷冷低張緩衝液(2.5mM MgCl<sub>2</sub>、50mM HEPES、pH7.4)(10ml/10cm皿)に溶解し、続いて組織グラインダー/テフロン乳棒で均質化することにより、ヒトオピオイド受容体様受容体(ORL-1)(Receptor Biology)を発現する組換えHEK-293細胞からの膜を調製した。膜を、30000×gにて4で15分間遠心分離することにより集め、ペレットを低張緩衝液中に再懸濁して最終濃度1~3mg/mlにした。標準としてウシ血清アルブミンを用い、BioRadタンパクアッセイ試薬を用いて、タンパク濃度を決めた。少量のORL-1受容体膜を-80で貯蔵した。

機能的SGTPgS結合アッセイを以下のように行った。氷上の結合緩衝液(100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、20mM HEPES、pH7.4)に、最終濃度で0.066mg/mlのORL-1膜タンパク、10mg/mlのサポニン、3mMのGDPおよび0.20nMの[<sup>35</sup>S]GTPgSを順次添加することにより、ORL-1膜溶液を調製した。調製された膜溶液(190ml/ウエル)を、DMSO中で調製された作動薬の20倍濃縮貯蔵溶液10mlを含む96浅ウエルポリプロピレンプレートに移した。プレートを、室温で振とう下に30分間インキュベートした。96ウエル組織ハーベスタ(Brandel)を用いて96-ウエルUnifilter GF/Bフィルタープレート(Packard)上で迅速に濾過することにより反応を停止し、続いて氷冷結合緩衝液(10mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH7.4)200mlで3回濾過洗浄した。続いてフィルタープレートを50で2~3時間乾燥した。50ml/ウエルシンチレーションカクテル(BetaScint; Wallac)を添加し、プレートをPackard Top-Countで1分/ウエルの割合でカウントした。

#### 【0096】

データを、GraphPad PRISM O, v. 3.0において曲線あてはめ関数を用いて分析し、結果を以下の表4に示す。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4	
ノシセプチン親和性	
化合物	calc $K_i$ (nM)
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(p-フェニルベンジル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	5558
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(p-ベンジロキシベンジル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	1660
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	882
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(4-プロピルシクロヘキシル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	241
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-[4-(2-プロピル)シクロヘキシル]-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	6.9
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(デカヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	6.6
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	5.57
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]-シクロヘプテン-5-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	> 10,000
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(3, 3-ビス(フェニル)プロピル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	80

10

20

30

2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	157
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	76
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(ノルボルナン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	323
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(1, 3-ジヒドロインデン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	89
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(シクロオクチルメチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	7.1
2-シアノイミノ-3-(2-ヒドロキシ)エチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	6.4
2-シアノイミノ-3-メトキシカルボニルメチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	3.3
2-シアノイミノ-3-シアノメチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	.97
2-シアノイミノ-3-ブチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	1.36
2-シアノイミノ-3-(2-メタンスルホンアミド)エチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	78
2-シアノイミノ-3-アセトミド-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	11
2-シアノイミノ-3-カルボキシメチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	201
2-シアノイミノ-3-(2-ジメチルアミノ)エチル-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	18
2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	473
2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-7-アザベンズイミダゾール;	3743
2-シアノイミノ-1-[1-(シクロオクチル)-2, 6-エタノ-4-オン-4-ピペリジニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-7-ベンズイミダゾール。	19

10

20

30

40

50

## 【実施例 16】

## 【0097】

化合物の $\mu$ 受容体における親和性を以下のアッセイに従って得た:

氷上の結合緩衝液(100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7.4)に、最終濃度で0.075  $\mu$ g/ $\mu$ lの所望の膜タンパク、10  $\mu$ g/mlのサポニン、3  $\mu$ MのGDPおよび0.20 nMの[<sup>35</sup>S]GTP Sを順次添加することにより、 $\mu$ オピオイド受容体膜溶液を調製した。調製された膜溶液(190  $\mu$ l/ウエル)を、DMSO中で調製された作動薬の20倍濃縮貯蔵溶液10  $\mu$ lを含む96浅ウエルポリプロピレンプレートに移した。プレートを、室温で振とう下に30分間インキュベートした。96ウエル組織ハーベスタ(Brandel)を用いて96-ウエルUniFilter GF/Bフィルタープレート(Packard)上で迅速に濾過

することにより反応を停止し、続いて氷冷結合緩衝液 (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4) 200 μl で3回濾過洗浄した。続いてフィルタープレートを50 で2~3時間乾燥した。50 ml / ウエルシンチレーションカクテル (MicroScint; Packard) を添加し、プレートをPackard Top-Countで1分/ウエルの割合でカウントした。

【0098】

データを、GraphPad PRISMOTM, v. 3.0において曲線あてはめ関数を用いて分析し、結果を以下の表1に示す。

【表5】

表5	
Mu受容体親和性	
化合物	calc K <sub>i</sub> (nM)
3-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	340
3-[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	726
3-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	343
3-[1-(4-プロピル-シアノヘキシル)-4-ピペリジニル]-2H-ベンゾキサゾール-2-オン;	145
3-エチリデン-1-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	23.3
3-エチリデン-1-[1-(ナフス-2-イル-メチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	137
3-エチリデン-1-[1-(p-ベンジロキシベンジル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	1150
3-エチリデン-1-[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン;	24
1-[4-[(ナフス-2-イル)アミノ]-シクロヘキシル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン;	2.1
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(4-プロピルシクロヘキシル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	46
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	458
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(5-メチルヘクス-2-イル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール;	15
2-シアノイミノ-3-エチル-1-[1-(ノルボルニン-2-イル)-4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール。	1653

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P	23/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/14
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	3/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/12

(31)優先権主張番号 60/284,669

(32)優先日 平成13年4月18日(2001.4.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 サン, クン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08502, ベル ミード, ヒルズ ドライブ 68

(72)発明者 ゴアリング, アール., リチャード

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 18947, パイパービル, ポッターズ レーン 6195

(72)発明者 カイル, ドナルド

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 18940, ニュータウン, ウェザーフィールド ドライブ 29

(72)発明者 チェン, ゼンミン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08502, ベル ミード, ハドノット レーン 11

(72)発明者 ビクトリー, サム

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 18940, ニュータウン, クィンス サークル 55

(72)発明者 ホワイトヘッド, ジョン

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 18940, ニュータウン, ノース ステート ストリート 155

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC10 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA07 MA01 MA04 NA06 NA14 ZA01

ZA04 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA34 ZA42 ZA59

ZA62 ZA70 ZA81 ZA83 ZB11 ZC20 ZC21 ZC39 ZC42