

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4883867号
(P4883867)

(45) 発行日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 205/04	(2006. 01)	C O 7 D 205/04
C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12
C O 7 D 403/06	(2006. 01)	C O 7 D 403/06
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 417/12	(2006. 01)	C O 7 D 417/12

請求項の数 16 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-563477 (P2001-563477)
(86) (22) 出願日	平成13年3月1日 (2001. 3. 1)
(65) 公表番号	特表2003-525270 (P2003-525270A)
(43) 公表日	平成15年8月26日 (2003. 8. 26)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2001/000602
(87) 国際公開番号	W02001/064634
(87) 国際公開日	平成13年9月7日 (2001. 9. 7)
審査請求日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)
(31) 優先権主張番号	00/02776
(32) 優先日	平成12年3月3日 (2000. 3. 3)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	591156825 アベンテイス・ファルマ・ソシエテ・アノ ニム Aventis Pharma S. A. フランス・エフ92160アントニイ・ア ベニューレイモンドアロン20
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	アシヤール, ダニエル フランス・エフ-94320テイエ・リュ アドリヤンテシエ26
(72) 発明者	ブーシヤール, エルベ フランス・エフ-94320テイエ・アレ ードラブレボテ7

最終頁に続く

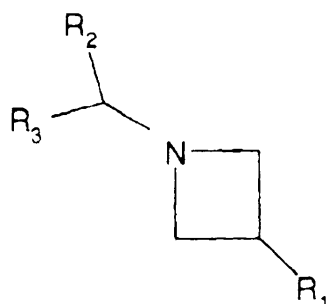
(54) 【発明の名称】 アゼチジン誘導体を含有する薬学的組成物、新規なアゼチジン誘導体およびそれらの製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(I)

10

[式中、

R_1 は基 - $N(R_4)R_5$ 、- $N(R_4) - CO - R_5$ 、- $N(R_4) - SO_2R_6$ を表し、
 R_2 および R_3 は、同一もしくは相異なり、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されたフェニル、またはピリジルおよびピリミジルから選択されるヘテロ芳香族基を表し、
 R_4 は基 - $C(R_{11})(R_{12}) - Het$ 、- Het 、- $(CR_{11})(R_{12}) - Ar$ 、 Ar 、シクロアルキルまたはノルボルニルを表し、
 R_5 は水素原子、アルコキシもしくはアルキルを表し、

20

R_6 は $-CH_2Ar$ もしくはアルキルを表し、

R_{11} は水素原子を表し、

R_{12} は水素原子を表し、

Ar は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルコキシ、 $-COOalk$ 、ヒドロキシルもしくはヒドロキシアルキルで置換されていてもよいフェニル基を表し、

Het は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい硫黄および窒素から選択される 1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有する 3 - ~ 10 - 員の不飽和もしくは飽和の単 - もしくは二環式複素環を表し、窒素 - 含有複素環は場合によりそれらの N - 酸化された形態であってもよく、

alk はアルキルまたはアルキレン基を表し、

アルキルおよびアルキレン基並びにアルコキシ基は直鎖状もしくは分枝鎖状の形態でありそして 1 ~ 6 個の炭素原子を含有しそしてシクロアルキル基は 3 ~ 10 個の炭素原子を含有する]

の化合物、または次の化合物：

$N - [1 - [bis(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル] - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N' - tert -$ ブチルオキシカルボニルスルファミド、

これらの化合物の光学異性体またはそれらの薬学的に許容可能な無機もしくは有機酸との塩。

【請求項 2】

Het がベンゾチアゾール、キノリン、ピリジン、ベンゾイソチアゾール、イソキノリン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾール、ピペリジンから選択され、これらの複素環は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R_1 が基 $-N(R_4)R_5$ または $-N(R_4) - SO_2R_6$ を表し、

R_2 が 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジルおよびピリミジル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、

R_3 が 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジルおよびピリミジル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、

R_4 が基 $-C(R_{11})(R_{12}) - Het$ 、 $-Het$ 、 $-(CR_{11})(R_{12}) - Ar$ 、 Ar またはノルボルニルを表し、

R_5 が水素原子またはアルコキシもしくはアルキル基を表し、

R_6 が $-CH_2Ar$ もしくはアルキル基を表し、

R_{11} が水素原子を表し、

R_{12} が水素原子を表し、

Ar が場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルコキシ、ヒドロキシルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいフェニル基を表し、

Het がベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、キノリン、ピリジン、イソキノリン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾールから選択される複素環を表し、これらの複素環は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、これらの化合物の光学異性体またはそれらの薬学的に許容可能な無機もしくは有機酸との塩。

【請求項 4】

R_1 が基 $-N(R_4) - SO_2R_6$ を表し、

R_2 が 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジルおよびピリミジル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、

R_3 が 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されたフェニルを表すか、或いはピリ

10

20

30

40

50

ジルおよびピリミジン環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、

R_4 が - H e t または A r を表し、

R_6 がアルキル基を表し、

A r が場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルコキシ、ヒドロキシルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよいフェニル基を表し、

H e t がベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、キノリン、ピリジン、イソキノリン、チアゾール、チアジアゾールから選択される複素環を表し、これらの複素環は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、オキシもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、これらの化合物の光学異性体またはそれらの薬学的に許容可能な無機もしくは有機酸との塩。

10

【請求項 5】

下記の化合物：

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - エチルピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - キノル - 6 - イルメチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - キノル - 5 - イルメチルスルホンアミド、

20

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - イソキノル - 5 - イルメチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミド、

N - (1 R , 2 S , 4 S) - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } メチルスルホンアミド、

N - (1 R , 2 R , 4 S) - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } メチルスルホンアミド、

30

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (チアゾール - 2 - イル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - ヒドロキシフェニル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) メチルスルホンアミド、

40

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチル、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - イソブチルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミド、

N - ベンジル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミン、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アミン、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3

50

, 5 - ジフルオロベンジル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イルメチル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、 10

(RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

(R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、 20

(S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) ベンジルスルホンアミド

から選択される請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、これらの化合物の光学異性体またはそれらの薬学的に許容可能な無機もしくは有機酸との塩。

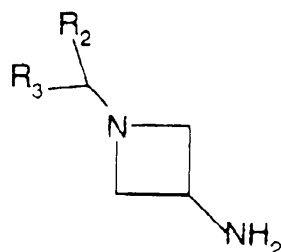
【請求項 6】

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、その光学異性体またはその薬学的に 30
許容可能な無機もしくは有機酸との塩。

【請求項 7】

誘導体 R b - C O R ₁₁ [式中、R b は基 A r または H e t を表し、R ₁₁、A r および H e t は請求項 1 におけると同じ意味を有する] を式：

【化 2】



40

[式中、R₂ および R₃ は請求項 1 におけると同じ意味を有する]

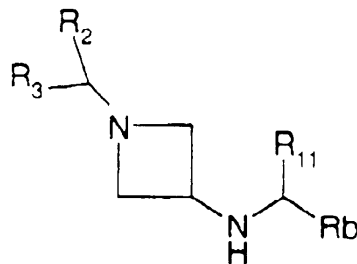
の誘導体と反応させ、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、R₁ が基 - N (R₄) R₅ を表し、ここで R₅ が水素原子であり、R₄ が基 - C R₁₁ R₁₂ - A r または - C R₁₁ R₁₂ - H e t でありそして R₁₂ が水素原子である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 8】

誘導体 H a l - C O R₅ を式：

50

【化 3】



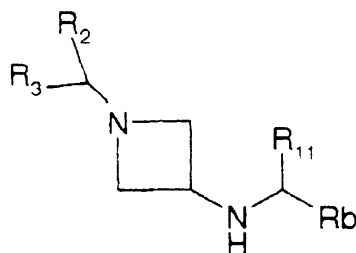
の誘導体と反応させ〔式中、H a l はハロゲン原子を表し、R b は基 A r または H e t を表し、R₂、R₃、R₅、R₁₁、A r および H e t は請求項 1 におけると同じ意味を有する〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、R₁ が基 - N (R₄) - C O - R₅ を表し、ここで R₄ が基 - C (R₁₁) (R₁₂) - H e t または - C (R₁₁) (R₁₂) - A r でありそして R₁₂ が水素原子である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

10

【請求項 9】

誘導体 H a l - S O₂ R₆ を式：

【化 4】



20

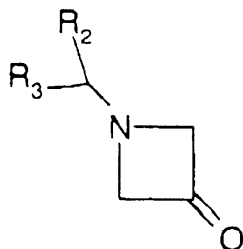
の誘導体と反応させ〔式中、R₂、R₃、R₁₁ および R₆ は請求項 1 におけると同じ意味を有し、H a l はハロゲン原子を表しそして R b は基 A r または H e t を表す〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、R₁ が基 - N (R₄) - S O₂ - R₆ を表し、ここで R₄ が基 - C (R₁₁) (R₁₂) - A r または - C (R₁₁) (R₁₂) - H e t でありそして R₁₂ が水素原子である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

30

【請求項 10】

誘導体 R₅ (R₄) N H を式：

【化 5】



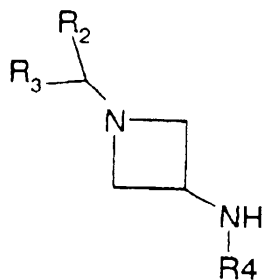
40

の誘導体と反応させ〔式中、R₂、R₃、R₄ および R₅ は請求項 1 におけると同じ意味を有する〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、R₁ が基 - N (R₄) R₅ を表す請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 11】

誘導体 H a l - S O₂ R₆ を式：

【化 6】



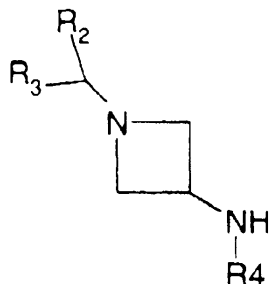
の誘導体と反応させ〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_6 は請求項1におけると同じ意味を有しそしてHalはハロゲン原子を表す〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、 R_1 が基 - $N(R_4)SO_2R_6$ を表す請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

10

【請求項12】

誘導体Hal - COR_6 を式：

【化 7】



20

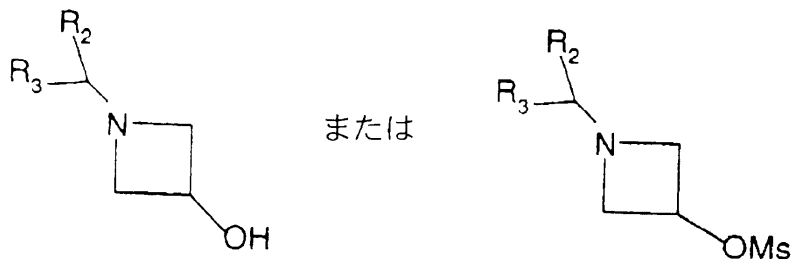
の誘導体と反応させ〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_6 は請求項1におけると同じ意味を有しそしてHalはハロゲン原子を表す〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、 R_1 が基 - $N(R_4)COR_5$ を表す請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項13】

30

誘導体 $R_d - NH - SO_2 - R_6$ を式：

【化 8】



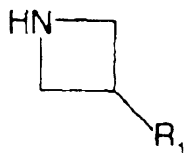
40

の誘導体と反応させ〔式中、 R_d は基ArまたはHetを表し、 R_2 、 R_3 および R_6 は請求項1におけると同じ意味を有しそしてMsはメチルスルホニルオキシ基を表す〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、 R_1 が基 - $N(R_4) - SO_2 - R_6$ を表し、 R_4 が基HetまたはArである請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項14】

誘導体 $R_2 - CHBr - R_3$ を式：

【化 9】



の誘導体と反応させ〔式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は請求項 1 におけると同じ意味を有する〕、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

10

【請求項 15】

R_1 が基 - $N(R_4) - SO_2 - R_6$ を表し、ここで R_4 がピペリド - 4 - イル基である対応する式 (I) の化合物をアルキル化し、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、 R_1 が基 - $N(R_4) - SO_2 - R_6$ を表し、ここで R_4 が窒素上でアルキル基で置換されたピペリド - 4 - イル基である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 16】

ピロリジンを R_1 が基 - $N(R_4)SO_2R_6$ を表し、ここで R_4 がハロゲンで置換されたフェニル基である対応する式 (I) の化合物と反応させ、生成物を単離しそしてそれを場合により薬学的に許容可能な塩に転化させることを特徴とする、 R_1 が基 - $N(R_4) - SO_2 - R_6$ を表し、ここで R_4 がピロリド - 1 - イル基で置換されたフェニル基である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法。

20

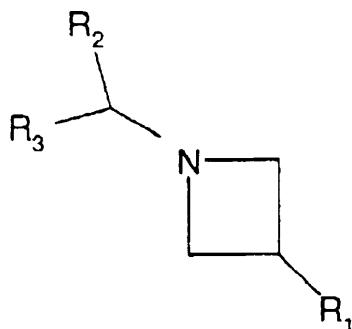
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、活性成分として、少なくとも 1 種の式：

【0002】

【化 11】



(II)

30

【0003】

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩類の 1 種を含有する薬学的組成物、式 (I) の新規な誘導体、それらの薬学的に許容可能な塩類およびそれらの製造に関する。

40

【0004】

R_2 および R_3 がフェニル基を表し、 R_1 が基 - $N(R_4)SO_2R_6$ を表し、 R_4 がフェニル基を表しそして R_6 がメチル基を表す式 (I) の化合物は合成中間体として特許 WO 99 / 01451 に記載されている。他の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩類は新規でありそして本発明の一部を構成する。

【0005】

式 (I) において、

R_1 は基 - $N(R_4)R_5$ 、- $N(R_4) - CO - R_5$ 、- $N(R_4) - SO_2R_6$ を表し、 R_2 および R_3 は、同一もしくは相異なり、フェニル、ナフチルおよびインデニルから選択される芳香族基を表し、これらの芳香族基は未置換であるかまたは 1 個もしくはそれ以上

50

のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CO-alk$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $COOalk$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-CO-NH-NR_9R_{10}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、ヒドロキシアルキルもしくは $-alk-NR_7R_8$ 基で置換されているか、或いはベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、これらのヘテロ芳香族基は未置換であるかまたはハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-COOH$ 、 $COOalk$ 、 $-CO-NH-NR_9R_{10}$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-alk-NR_9R_{10}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されることができ、 R_4 は基 $-C(R_{11})(R_{12})-Het$ 、 $-Het$ 、 $-(CR_{11})(R_{12})-Ar$ 、 Ar 、シクロアルキルまたはノルボルニルを表し、

R_5 は水素原子または場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、 $-alk-COOalk$ 、 $-alk-CONR_7R_8$ 、 $-alk-NR_7R_8$ 、アルコキシ、 Ar 、 Het 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CH_2Het$ もしくはアルキル基を表し、

R_6 は場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、 $-alk-COOalk$ 、 $-alk-CONR_7R_8$ 、 $-alk-NR_7R_8$ 、アルコキシ、 Ar 、 Het 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CH_2Het$ もしくはアルキル基を表し、

R_7 および R_8 は、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_7 および R_8 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-~10-員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成し、

R_9 および R_{10} は、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル、 $-COOalk$ 、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、 $-alk-O-alk$ もしくはヒドロキシアルキル基を表し、或いはまた R_9 および R_{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル、 $-COalk$ 、 $-COOalk$ 、 $-CO-NHalk$ 、 $-CS-NHalk$ 、オキソ、ヒドロキシアルキル、 $-alk-O-alk$ もしくは $-CO-NH_2$ 基で置換されていてもよい3-~10-員の飽和もしくは不飽和単-もしくは二環式複素環を形成し、

R_{11} は水素原子または場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、 $-alk-COOalk$ 、 $-alk-CONR_7R_8$ 、 $-alk-NR_7R_8$ 、アルコキシアルキル、 Ar 、 Het 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CH_2Het$ もしくはアルキル基を表し、

R_{12} は水素原子または場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、 $-alk-COOalk$ 、 $-alk-CONR_7R_8$ 、 $-alk-NR_7R_8$ 、アルコキシアルキルもしくはアルキル基を表し、

或いはまた R_{11} および R_{12} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-~10-員の飽和単-もしくは二環式環を形成し、

Ar はフェニル、ナフチルまたはインデニル基を表し、これらの異なる基は場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、 $-CO-alk$ 、シア

10

20

30

40

50

ノ、 $-COOH$ 、 $-COOalk$ 、 $-CONR_{13}R_{14}$ 、 $-CO-NH-NR_{15}R_{16}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-alk-NR_{15}R_{16}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、アルキルチオアルキル、ホルミル、 CF_3 、 OCF_3 、Het、 $-O-alk-NH$ 、シクロアルキル、 SO_2NH_2 、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $-NHCOalk$ 、 $NHCOOalk$ 基でまたは 2 個の隣接炭素原子上でジオキシメチレンで置換されていてもよく、

Het は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有する 3 - ~ 10 - 員の不飽和もしくは飽和単 - もしくは二環式複素環を形成し、窒素 - 含有複素環は場合によりそれらの N - 酸化された形態であってもよく、

R_{13} および R_{14} は、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{13} および R_{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により 1 個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい 3 - ~ 10 - 員の飽和単 - もしくは二環式複素環を形成し、

R_{15} および R_{16} は、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{15} および R_{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により 1 個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい 3 - ~ 10 - 員の飽和単 - もしくは二環式複素環を形成し、

alk はアルキルまたはアルキレン基を表す。

【0006】

以上の定義および以下のものでは、断らない限り、アルキルおよびアルキレン基および部分並びにアルコキシ基および部分は直鎖状もしくは分枝鎖状の形態でありそして 1 ~ 6 個の炭素原子を含有しそしてシクロアルキル基は 3 ~ 10 個の炭素原子を含有する。

【0007】

アルキル基の中では、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ペンチルおよびヘキシル基が挙げられる。アルコキシ基の中では、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソ - プロポキシ、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシおよびペンチルオキシ基が挙げられる。

【0008】

シクロアルキル基の中では、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基が挙げられる。

【0009】

用語ハロゲンは塩素、弗素、臭素およびヨウ素を含んでなる。

【0010】

Het により表される複素環の中では、下記の複素環：ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、シンノリン、チオフェン、キナゾリン、キノキサリン、キノリン、ピラゾール、ピロール、ピリジン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾール、ピペリジン、ピペラジン、トリアゾール、フラン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンが挙げられ、これらの複素環は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、ヒドロキシル、 OCF_3 もしくは CF_3 基で置換されていてもよい。

【0011】

式 (I) の化合物はエナンチオマーおよびジアステレオ異性体の形態で与えられてもよい。これらの異性体およびそれらの混合物も本発明の一部を構成する。

【0012】

好ましくは、式 (I) の化合物は、

R_1 が基 - $N(R_4)R_5$ または - $N(R_4) - SO_2R_6$ を表し、

R_2 が未置換であるかまたは 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- $CO - alk$ 、シアノ、- $CONR_7R_8$ 、ヒドロキシアルキルもしくは - $alk - NR_7R_8$ 基で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジル、ピリミジル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、これらのヘテロ芳香族基は未置換であるかまたはハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- $CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_9R_{10}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されることができ、

10

R_3 が未置換であるかまたは 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- $CO - alk$ 、シアノ、- $CONR_7R_8$ 、ヒドロキシアルキルもしくは - $alk - NR_7R_8$ 基で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジル、ピリミジル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、これらのヘテロ芳香族基は未置換であるかまたはハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- $CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_9R_{10}$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されることができ、

R_4 が基 - $C(R_{11})(R_{12}) - Het$ 、- Het 、- $(CR_{11})(R_{12}) - Ar$ 、 Ar またはノルボルニルを表し、

20

R_5 が水素原子またはヒドロキシアルキル、- $alk - COOalk$ 、- $alk - CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_7R_8$ 、アルコキシ、- CH_2Ar 、- CH_2Het もしくはアルキル基を表し、

R_6 がヒドロキシアルキル、- $alk - COOalk$ 、- $alk - CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_7R_8$ 、アルコキシ、- CH_2Ar 、- CH_2Het もしくはアルキル基を表し、

R_7 および R_8 が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_7 および R_8 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により 1 個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい 3 - ~ 10 - 員の飽和単 - もしくは二環式複素環を形成し、

30

R_9 および R_{10} が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、- $alk - O - alk$ もしくはヒドロキシアルキル基を表し、或いはまた R_9 および R_{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により 1 個もしくはそれ以上のアルキル、- $COalk$ 、- $COOalk$ 、- $CO - NHalk$ 、オキソ、ヒドロキシアルキルもしくは - $CO - NH_2$ 基で置換されていてもよい 3 - ~ 10 - 員の飽和もしくは不飽和の単 - もしくは二環式複素環を形成し、

R_{11} が水素原子または場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、- $alk - COOalk$ 、- $alk - CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_7R_8$ 、アルコキシアルキル、 Ar 、 Het 、- CH_2Ar 、- CH_2Het もしくはアルキル基を表し、

40

R_{12} が水素原子または場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいヒドロキシアルキル、- $alk - COOalk$ 、- $alk - CONR_7R_8$ 、- $alk - NR_7R_8$ 、アルコキシアルキルもしくはアルキル基を表し、或いはまた R_{11} および R_{12} がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により 1 個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい 3 - ~ 10 - 員の飽和単 - もしくは二環式環を形成し、

Ar がフェニルまたはナフチル基を表し、これらの異なる基は場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、- $CO - alk$ 、シアノ、- CON

50

$R_{13}R_{14}$ 、アルキルスルホニル、 $-alk-NR_{15}R_{16}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 SO_2NH_2 、ヒドロキシルもしくはヒドロキシアルキル基でまたは2個の隣接炭素原子上でジオキシメチレンで置換されていてもよく、

Hetが場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい酸素、硫黄および窒素から選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有する3-10員の不飽和もしくは飽和の単-もしくは二環式複素環を表し、窒素-含有複素環は場合によりそれらのN-酸化された形態であってよく、より特に、Hetがベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、チオフェン、キナゾリン、キノキサリン、キノリン、ピロール、ピリジン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾール、フラン、テトラヒドロイソキノリンおよびテトラヒドロキノリンから選択される複素環を表し、これらの複素環は場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、ヒドロキシル、 OCF_3 もしくは CF_3 基で置換されていてもよく、

R_{13} および R_{14} が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{13} および R_{14} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-10員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成し、

R_{15} および R_{16} が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{15} および R_{16} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-10員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成する

ものである。

【0013】

さらにより好ましくは、式(I)の化合物は、

R_1 が基 $-N(R_4)-SO_2R_6$ を表し、

R_2 が未置換であるかまたは1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシアルキルもしくは $-alk-NR_7R_8$ 基で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジル、ピリミジル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、これらのヘテロ芳香族基は未置換であるかまたはハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CONR_7R_8$ もしくはヒドロキシアルキル基で置換されることができ、

R_3 が未置換であるかまたは1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシアルキルもしくは $-alk-NR_7R_8$ 基で置換されたフェニルを表すか、或いはピリジル、ピリミジル、チアゾリルおよびチエニル環から選択されるヘテロ芳香族基を表し、これらのヘテロ芳香族基は未置換であるかまたはハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CONR_7R_8$ もしくはヒドロキシアルキル基で置換されることができ、

R_4 が-HetまたはArを表し、

R_6 がヒドロキシアルキルまたはアルキル基を表し、

R_7 および R_8 が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_7 および R_8 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-10員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成し、

Arがフェニルまたはナフチル基を表し、これらの異なる基は場合により1個もしくはそ

10

20

30

40

50

れ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、 $-CO-alk$ 、シアノ、 $-CONR_{13}R_{14}$ 、 $-alk-NR_{15}R_{16}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 SO_2NH_2 、ヒドロキシルもしくはヒドロキシアルキル基で置換されていてもよく、

Hetが場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、オキソもしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい酸素、硫黄および窒素から選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有する3-10員の不飽和もしくは飽和の単-もしくは二環式複素環を表し、そして、より特に、Hetがベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、チオフェン、キナゾリン、キノキサリン、キノリン、ピロール、ピリジン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、チアゾール、チアジアゾール、フラン、テトラヒドロイソキノリンおよびテトラヒドロキノリンから選択される複素環を表し、これらの複素環は場合により1個もしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、ヒドロキシル、 OCF_3 もしくは CF_3 基で置換されていてもよく、

R_{13} および R_{14} が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{13} および R_{14} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-10員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成し、

R_{15} および R_{16} が、同一もしくは相異なり、水素原子またはアルキル基を表し、或いはまた R_{15} および R_{16} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される別のヘテロ原子を含有してもよくそして場合により1個もしくはそれ以上のアルキル基で置換されていてもよい3-10員の飽和単-もしくは二環式複素環を形成する

化合物から選択される。

【0014】

好ましい化合物の中では、下記の化合物：

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (6-クロロピリド-2-イル)メチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (6-エチルピリド-2-イル)メチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - キノール-6-イルメチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - キノール-5-イルメチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - イソキノール-5-イルメチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - ピリド-3-イル)メチルスルホンアミド、

N- { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (1-オキシド-ピリド-3-イル)メチルスルホンアミド、

N - (1R, 2S, 4S) - ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル - N - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}メチルスルホンアミド、

N - (1R, 2R, 4S) - ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル - N - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (3, 5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (チアゾール-2-イル)メチルスルホンアミド、

N - { 1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル} - N - (3-メトキシフェニル)メチルスルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 -
 ヒドロキシフェニル) メチルスルホンアミド、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 -
 ヒドロキシメチルフェニル) メチルスルホンアミド、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (メチ
 ルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチル、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 -
 イソブチルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミド、
 N - ベンジル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル
 } アミン、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 ,
 5 - ジフルオロベンジル) アミン、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 ,
 5 - ジフルオロベンジル) メチルスルホンアミド、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリ
 ド - 3 - イルメチル) メチルスルホンアミド、
 N - { 1 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3
 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン -
 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3
 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3
 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン -
 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3
 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリド - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3
 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン
 - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (R) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン -
 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 (S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリミド - 5 - イルメチル] アゼチジン -
 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド、
 N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 ,
 5 - ジフルオロフェニル) ベンジルスルホンアミド、
 それらの光学異性体およびそれらの薬学的に許容可能な塩類が挙げられる。

【 0 0 1 5 】

R_1 が基 - N (R_4) R_5 を表し、ここで R_5 が水素原子、基 - N (R_4) - CO - R_5 または
 - N (R_4) - SO₂ R_6 であり、 R_4 が基 - C (R_{11}) (R_{12}) - Ar または - C (R_{11})
 (R_{12}) - Het でありそして R_{12} が水素原子である式 (I) の化合物は下記の反応式に
 従い製造することができる：

【 0 0 1 6 】

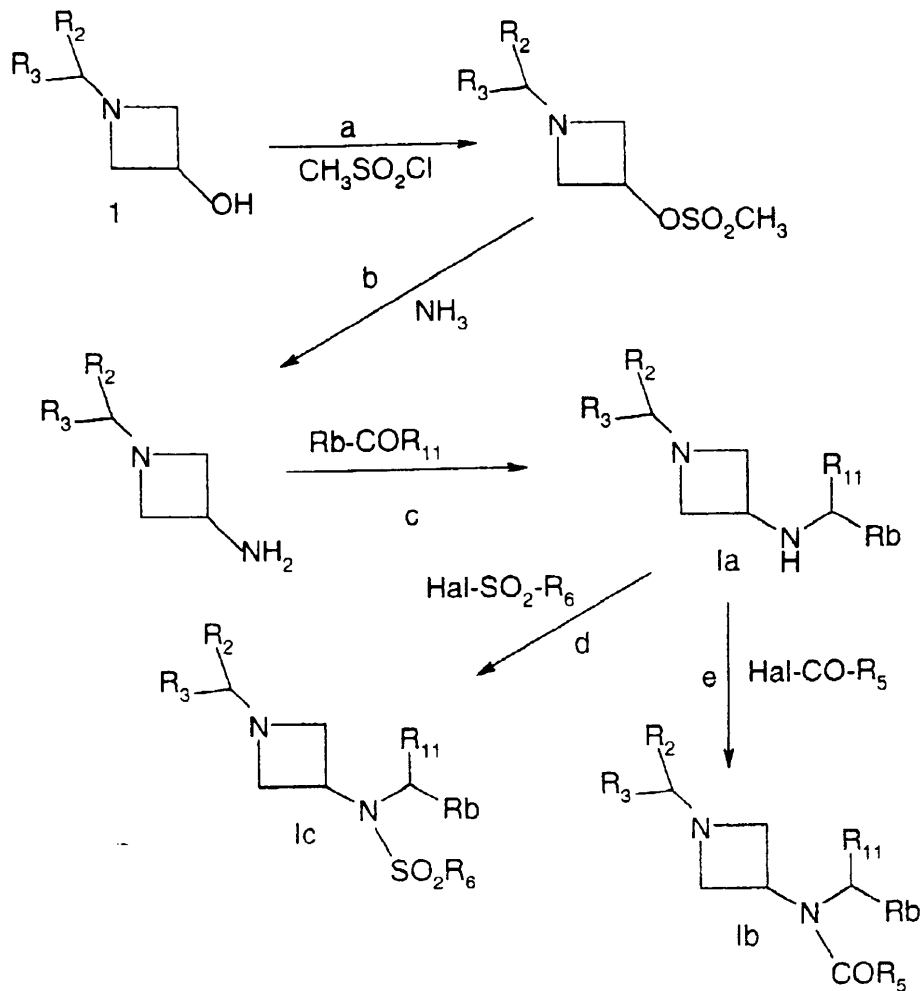
【 化 1 2 】

10

20

30

40



【 0 0 1 7 】

これらの式において、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_{11} は式 (I) 中と同じ意味を有し、 Rb は Ar または Het 基を表し、 Ar および Het は式 (I) 中と同じ意味を有しそして Hal はハロゲン原子そして好ましくは塩素または臭素を表す。

【 0 0 1 8 】

段階 a は一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒 (例えばジクロロメタンまたはクロロホルム) 中で、 $15 \sim 30$ の間の温度において、塩基、例えばトリアルキルアミン (例えばトリエチルアミンまたはジプロピルエチルアミン) の存在下で、またはピリジン中で、 $0 \sim 30$ の間の温度において行われる。

【 0 0 1 9 】

段階 b は好ましくはメタノール中で、オートクレープ中で、 $50 \sim 70$ の間の温度において行われる。

【 0 0 2 0 】

段階 c は一般的には不活性溶媒、例えば塩素化された溶媒 (例えばジクロロメタン) 中で、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび酢酸の存在下で、 20 付近の温度において行われる。

【 0 0 2 1 】

段階 d および e は一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒 (例えばジクロロメタンまたはクロロホルム) 中で、アミン、例えばトリアルキルアミン (例えばトリエチルアミン) の存在下で、 $5 \sim 20$ の間の温度において行われる。

【 0 0 2 2 】

誘導体 R b - C O R₁₁ は市販されているか、或いは例えば R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor により記載されている方法に従い得ることができる。

【 0 0 2 3 】

誘導体 H a l - S O₂ R₆ は市販されているか、或いは、特にその場でのイソシアン酸クロロスルホニルおよびアルコールの存在下におけるハロゲン化された溶媒（例えばジクロロメタンまたはクロロホルム）中での、対応するスルホン酸類のハロゲン化により得ることができる。

【 0 0 2 4 】

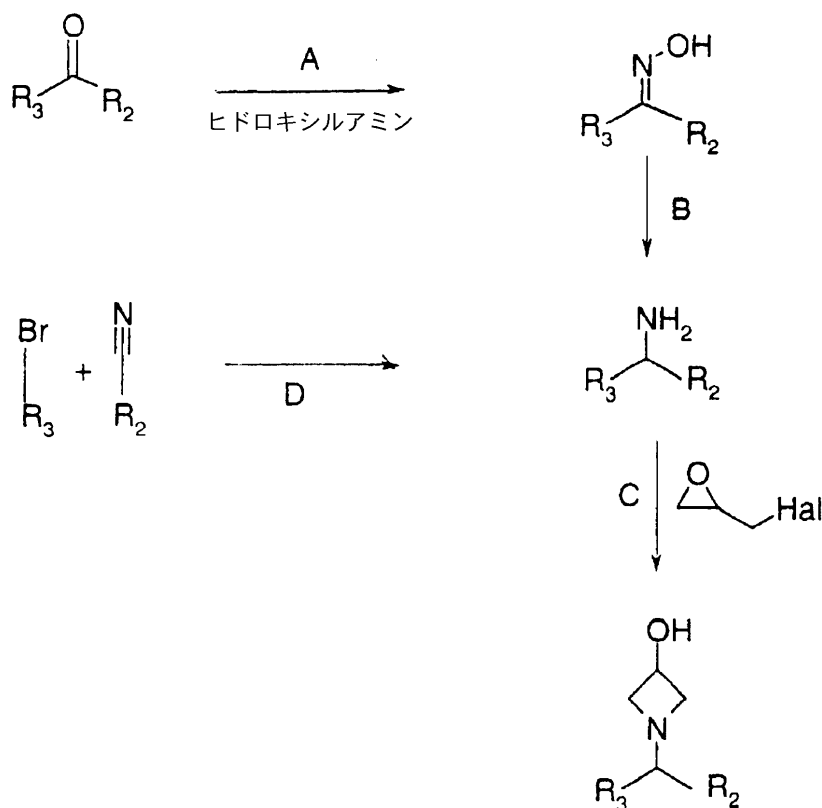
誘導体 H a l - C O R₅ は市販されているか、或いは、特にその場での塩化チオニルの存在下におけるハロゲン化された溶媒（例えばジクロロメタンまたはクロロホルム）中での、対応するカルボン酸類のハロゲン化により得ることができる。

【 0 0 2 5 】

アゼチジノール類 1 は KATRITZKY A.R. et al., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) または DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 543 (1996) および実施例に記載されている方法の適用または応用により得ることができる。工程は一般的には下記の反応式に従い行われる：

【 0 0 2 6 】

【 化 1 3 】



【 0 0 2 7 】

これらの式において、R₂およびR₃は式 (I) 中と同じ意味を有しそして H a l は塩素または臭素原子を表す。

【 0 0 2 8 】

段階 A において、工程は好ましくは不活性溶媒、例えば 1 - 4 C 脂肪族アルコール（例えばエタノールまたはメタノール）中で、場合によりアルカリ金属水酸化物の存在下で、反応媒体の沸点において行われる。段階 B において、工程は一般的には、水素化アルミニウムリチウムを用いて、テトラヒドロフラン中で反応媒体の沸点において行われる。

【 0 0 2 9 】

段階 C において、工程は好ましくは不活性溶媒、例えば 1 - 4 C 脂肪族アルコール（例えばエタノールまたはメタノール）中で、炭酸水素ナトリウムの存在下で、20 と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 3 0 】

段階 D において、工程は GRISAR M. et al. により J. Med. Chem., 88 (1973) に記載された方法に従い行われる。臭素化された誘導体のマグネシウム化合物が生成しそして次にニトリルを、エーテル、例えばエチルエーテル中で、0 と反応媒体の沸点との間の温度において反応させる。アルコールを用いる加水分解後に、中間体であるイミンをその場でホウ水素化ナトリウムを用いて 0 と反応媒体の沸点との間の温度において還元する。

10

【 0 0 3 1 】

誘導体 $R_2 - CO - R_3$ は市販されているか、或いは KUNDER N.G. et al. J. Chem. Soc. Perkin Tras 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et al., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 943 (1995); MEDICI A. et al., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et al., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et al., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 および JP-94-261393 に記載された方法の適用または応用により得ることができる。

【 0 0 3 2 】

誘導体 R_3Br は市販されているか、或いは BRANDSMA L. et al., Synth. Comm., 20 (11) 1697 and 3153 (1990); LEMAIRE M. et al., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et al., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993) により記載された方法の適用または応用により得ることができる。

20

【 0 0 3 3 】

誘導体 R_2CN は市販されているか、或いは BOUYSSOU P. et al., J. Het. Chem. 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et al., J. Chem., Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et al., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et al., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995) により記載された方法の適用または応用により得ることができる。

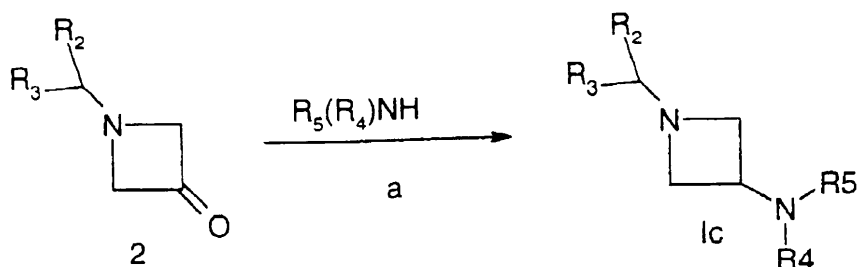
【 0 0 3 4 】

R_1 が基 - $N(R_4)R_5$ を表す式 (I) の化合物は下記の反応式に従い製造することができる：

30

【 0 0 3 5 】

【 化 1 4 】



40

【 0 0 3 6 】

これらの式において、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は式 (I) 中と同じ意味を有する。

【 0 0 3 7 】

この反応は一般的には不活性溶媒、例えば塩素化された溶媒（例えばジクロロメタン）中で、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび酢酸の存在下で、20 付近の温度において行われる。

【 0 0 3 8 】

50

化合物 $\text{HN}(\text{R}_4)\text{R}_5$ は市販されているか、或いは当業者に既知の従来方法に従いまたは Park K.K. et al., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. et al., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H. E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10, 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962) により記載された方法の適用もしくは応用により製造することができる。

【0039】

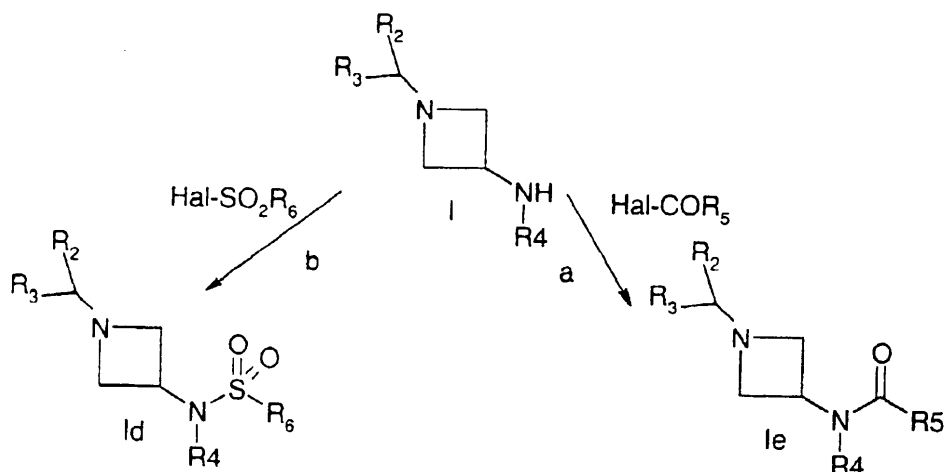
アゼチジノン類 2 は、好ましくはジメチルスルホキシド中での、三酸化硫黄 - ピリジン錯体を用いる、 20°C 付近の温度における、またはジメチルスルホキシドを用いる、塩化オキサリルおよびトリエチルアミンの存在下での、 $-70^\circ\text{C} \sim -50^\circ\text{C}$ の間の温度における、対応するアゼチジノール類の酸化により得ることができる。

【0040】

R_1 が基 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{COR}_5$ または $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$ を表す式 (I) の化合物は下記の反応式に従い製造することができる：

【0041】

【化15】



【0042】

これらの式において、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は式 (I) 中と同じ意味を有しそして Hal はハロゲン原子そして好ましくは塩素を表す。

【0043】

段階 a および b は一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒（例えばジクロロメタンまたはクロロホルム）中で、アミン、例えばトリアルキルアミン（例えばトリエチルアミン）の存在下で、 $5^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ の間の温度において行われる。

【0044】

R_1 が基 $-\text{N}(\text{R}_4) - \text{SO}_2 - \text{R}_6$ を表し、 R_4 が Het または Ar 基である式 (I) の化合物は下記の反応式に従い製造することができる：

【0045】

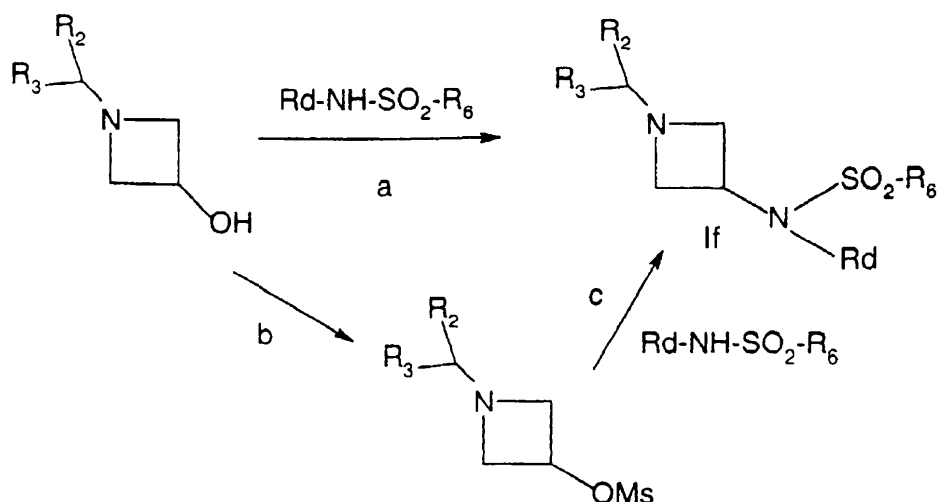
【化16】

10

20

30

40



10

【 0 0 4 6 】

これらの式において、 R_2 、 R_3 および R_6 は式(Ⅰ)中と同じ意味を有し、 R_d は A_r または $H_e t$ 基を表し($H_e t$ および A_r は式(Ⅰ)中と同じ意味を有し)、そして M_s はメチルスルホニルオキシ基を表す。

【 0 0 4 7 】

20

段階aは一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルの存在下で、 $0^\circ C$ と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 4 8 】

段階bは一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒(例えばジクロロメタンまたはクロロホルム)中で、 $15^\circ C \sim 30^\circ C$ の間の温度において、塩基、例えばトリアルキルアミン(例えばトリエチルアミンまたはジプロピルエチルアミン)の存在下で、或いはピリジン中で、 $0^\circ C \sim 30^\circ C$ の間の温度において行われる。

【 0 0 4 9 】

30

段階cは好ましくは不活性溶媒、例えばジオキサン中で $CsCO_3$ の存在下で、反応混合物の還流温度において行われる。

【 0 0 5 0 】

R_d がN-酸化された窒素-含有複素環を表す誘導体は、SANGHANEL E. et al., Synthesis 1375 (1996)により記載された方法に従い酸化されていない化合物に還元することができる。

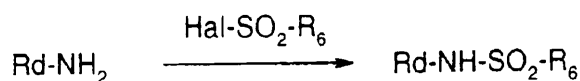
【 0 0 5 1 】

誘導体 $R_d-NH-SO_2R_6$ は下記の反応式に従い得ることができる：

【 0 0 5 2 】

【 化 1 7 】

40



【 0 0 5 3 】

これらの式において、 Hal はハロゲン原子を表し、 R_d は $H_e t$ または A_r 基を表す。反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒(例えばジクロロメタンまたはクロロホルム)中で、 $15^\circ C \sim 30^\circ C$ の間の温度において、塩基、例えばトリアルキルアミン(例えばトリエチルアミンまたはジプロピルエチルアミン)の存在下で、或いはピリジン中で、 $0^\circ C \sim 30^\circ C$ の間の温度において行われる。

50

【 0 0 5 4 】

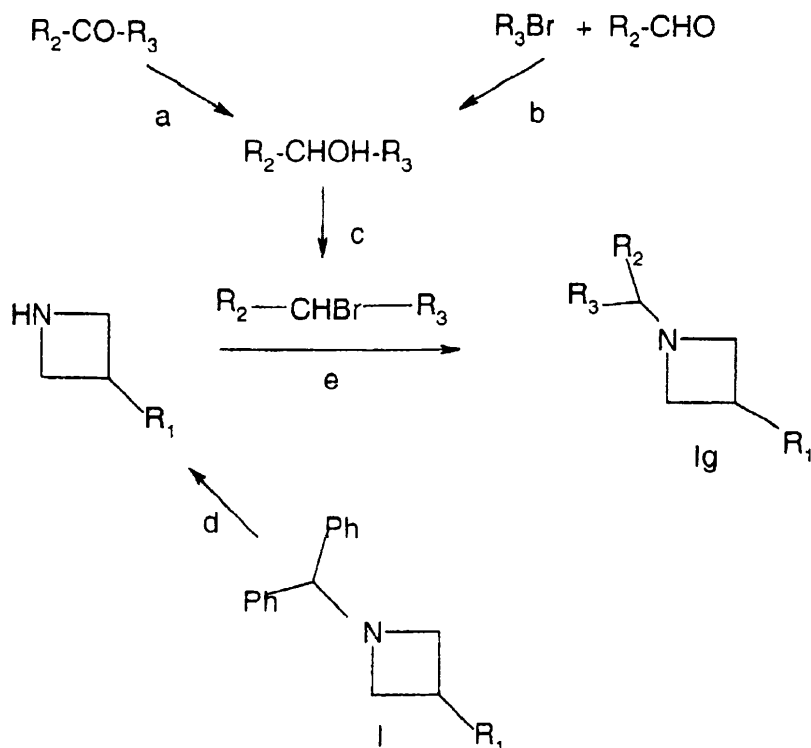
R d が N - 酸化された窒素 - 含有複素環を表す誘導体は RHIE R., Heterocycles, 41 (2) 323 (1995) により記載された方法に従い得ることができる。

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物は下記の反応式に従い製造することもできる：

【 0 0 5 6 】

【 化 1 8 】



【 0 0 5 7 】

これらの式において、 R_1 、 R_2 および R_3 は式 (I) 中と同じ意味を有しそして Ph はフェニルを表す。

【 0 0 5 8 】

段階 a は一般的にはアルコール、例えばメタノール中で、ホウ水素化ナトリウムの存在下で、20 付近の温度において行われる。

【 0 0 5 9 】

段階 b では、臭素化された誘導体のマグネシウム化合物を製造しそしてそれを、不活性溶媒、例えばエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で、0 と反応媒体の沸点との間の温度において反応させる。

【 0 0 6 0 】

段階 c はハロゲン化剤、例えば臭化水素酸、臭化チオニル、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化もしくは四臭化炭素との混合物を用いて、酢酸または不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素もしくはトルエン中で、0 と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 6 1 】

段階 d は水素を用いて、パラジウム化した木炭の存在下で、アルコール、例えばメタノール中で、20 付近の温度において行われる。

【 0 0 6 2 】

段階 e は不活性溶媒、例えばアセトニトリル中で、アルカリ金属炭酸塩 (例えば炭酸カリウム) およびヨウ化カリウムの存在下で、20 と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 6 3 】

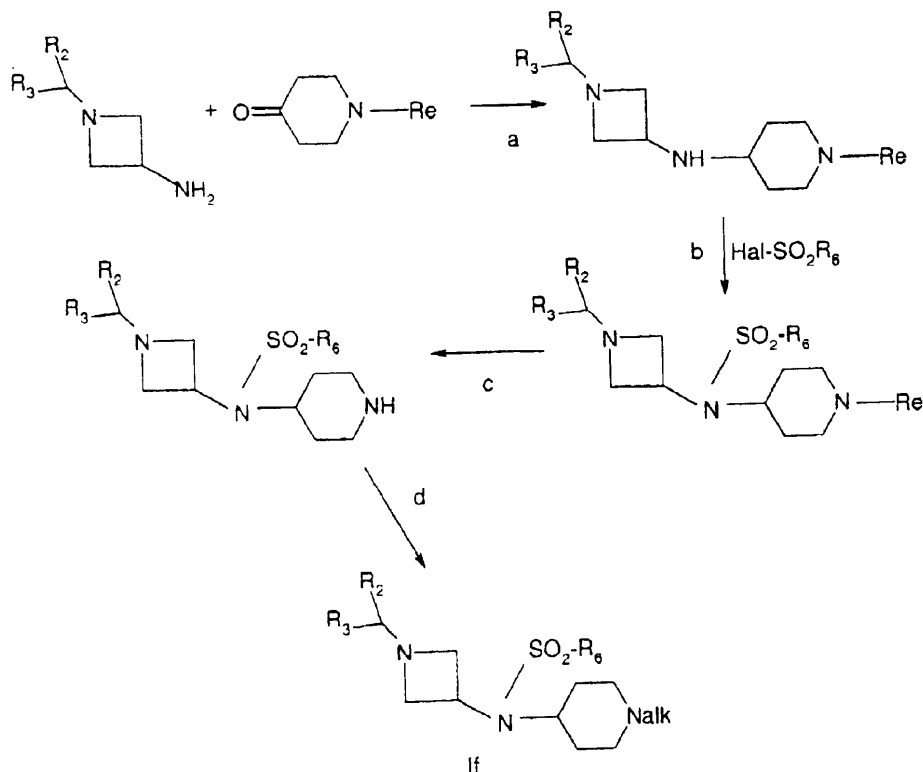
誘導体 R_3Br および誘導体 $R_2 - CHO$ は市販されているか、或いは例えば R. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor により記載された方法に従い得ることができる。

【 0 0 6 4 】

R_1 が基 $-N(R_4) - SO_2 - R_6$ を表し、 R_4 が場合により窒素上でアルキル基で置換されていてもよい 4 - ピペリジル基である式 (I) の化合物は下記の反応式に従い製造することもできる：

【 0 0 6 5 】

【 化 1 9 】



【 0 0 6 6 】

これらの式において、 R_2 、 R_3 および R_6 は式 (I) 中と同じ意味を有し、 alk はアルキル基を表しそして Re は *tert* - ブチルカルボニルオキシ基を表す。

【 0 0 6 7 】

段階 a は不活性溶媒、例えば塩素化された溶媒（例えばジクロロメタン）中で、水素化物、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム、および酢酸の存在下で、0 と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 6 8 】

段階 b は一般的には不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩素化された溶媒（例えばジクロロメタンまたはクロロホルム）中で、アミン、例えばトリアルキルアミン（例えばトリエチルアミン）の存在下で、5 ～ 20 の間の温度において行われる。

【 0 0 6 9 】

段階 c は塩酸を用いて、ジオキサン中で、0 と反応媒体の沸点との間の温度において行われる。

【 0 0 7 0 】

段階 d は分子の残部に影響を与えずにアミンをアルキル化するための当業者に既知のいずれかの手段により行われる。例えば、ハロゲン化アルキルを、有機塩基、例えばトリエチ

10

20

30

40

50

ルアミンまたはアルカリ金属水酸化物（例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム）の存在下で、場合により臭化テトラブチルアンモニウムの存在下で、不活性溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはピリジン中で、20～50の間の温度において行われる。

【0071】

R_1 が基- $N(R_4)-SO_2-R_6$ を表し、 R_4 が1-ピロリジル基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、 R_1 が基- $N(R_4)SO_2R_6$ を表し、 R_4 がハロゲン原子で置換されたフェニル基である式(I)の対応する化合物に対するピロリジンの作用により製造することもできる。

【0072】

この反応は好ましくはジメチルスルホキシド中で、50～95の間の温度において行われる。

【0073】

以上で記載された本発明に従う方法を行うためには、副反応を回避するためにアミノ、ヒドロキシルおよびカルボキシル官能基を保護する基を導入する必要があるかもしれないことは当業者に理解されよう。これらの基は、分子の残部に影響を与えずに除去できるものである。アミノ官能基を保護する基の例として、ヨードトリメチルシランまたはアシルを用いてパラジウム触媒を用いて再生できるカルバミン酸tert-ブチルまたはメチルが挙げられる。ヒドロキシル官能基を保護する基の例として、弗化テトラブチルアンモニウムまたは非対称性アセタール類（例えばメトキシメチルもしくはテトラヒドロピラニル）を用いて塩酸を用いる再生で再生できるトリエチルシリルおよびtert-ブチルジメチルシリルが挙げられる。カルボキシル官能基を保護する基としては、エステル類（例えばアシルまたはベンジル）、オキサゾール類および2-アルキル-1,3-オキサゾリン類が挙げられる。使用できる他の保護基は GREENE T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons により記載されている。

【0074】

式(I)の化合物は一般的に既知の方法により、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたは抽出により、精製することができる。

【0075】

式(I)の化合物のエナンチオマー類は、例えば PIRCKLE W.H. et al., *Asymmetric synthesis*, Vol. 1, Academic Press (1983) に従うキラルカラム上でのクロマトグラフィーによるまたは塩類の生成によるまたはキラル前駆体からの合成による、ラセミ体の分割により得ることができる。ジアステレオ異性体は既知の従来方法（結晶化、クロマトグラフィーまたはキラル前駆体から）に従い製造することができる。

【0076】

式(I)の化合物は場合により、有機溶媒、例えばアルコール、ケトン、エーテルまたは塩素化された溶媒中での無機または有機酸の作用により、そのような酸との付加塩類に転化させることができる。これらの塩類も本発明の一部を構成する。

【0077】

薬学的に許容可能な塩類の例として、下記の塩類：ベンゼンスルホン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヨウ素酸塩、イセチオン酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチレン-ビス-b-オキシナフトエ酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、サリチル酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、テオフィリン酢酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。

【0078】

式(I)の化合物は有利な薬理学的性質を示す。これらの化合物はカンナビノイド受容体そして特にCB1タイプのものに対する高い親和力を有する。それらはCBI受容体拮抗物質であり、従って中枢神経系、免疫系、心臓血管または内分泌系、呼吸系、胃腸器官および再生障害に影響する障害の処置および予防において有用である (Hollister, *Pharm. Rev.*; 38, 1986, 1-20, Reny and Sinha, *Prog. Drug Res.*, 36, 71-114 (1991), Consro

10

20

30

40

50

e annd Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds. CRC Press, 1992)。

【 0 0 7 9 】

従って、これらの化合物は精神分裂病を包含する精神病、不安障害、鬱病、癲癇、神経変性、小脳及び旧小脳 (S p i n o c e r e b e l l a r) 障害、認識障害、頭蓋外傷、パニック発作、末梢ニューロパシー、緑内障、片頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、レイノー症候群、振せん、強迫性障害、老年痴呆、胸腺障害、トウレット症候群、遅発性ジスキネシア、双極性障害、癌、薬剤により誘発される運動障害、失調症、内毒素血症性ショック、出血性ショック、低血圧症、不眠症、免疫学的疾患、多発性硬化症、嘔吐、喘息、食欲障害 (過食症、食欲不振)、肥満症、記憶障害、の処置及び / もしくは予防のために、慢性処置及びアルコールもしくは薬物乱用 (例えば、オピオイド、バービツレート、大麻、コカイン、アンフェタミン、フェンシクリド、幻覚誘発薬、ベンゾジアゼピン) からの離脱において、鎮痛薬もしくは麻酔性及び非麻酔性の薬剤の鎮痛活性の増強剤として特に有用である。それらは腸通過障害 (i n t e s t i n a l t r a n s i t d i s o r d e r s) の処置または予防用に使用することもできる。

10

【 0 0 8 0 】

大麻受容体に対する式 (I) の化合物の親和力は KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. により J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993) に記載された方法に従い測定された。

20

【 0 0 8 1 】

この試験では、式 (I) の化合物の IC_{50} は 1000 nM より低いまたは等しい。

【 0 0 8 2 】

それらの拮抗物質活性はマウスで大麻受容体 (C P - 5 5 9 4 0) の作用物質により誘発された低体温症のモデルにより、Pertwee R.G. により Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (198) に記載された方法に従い示された。

【 0 0 8 3 】

この試験では、式 (I) の化合物の ED_{50} は 50 mg / kg より低いまたは等しい。

【 0 0 8 4 】

式 (I) の化合物は低い毒性を示す。それらの LD_{50} はマウスにおける皮下方式により 40 mg / kg より大きい。

30

【 0 0 8 5 】

下記の実施例は本発明を説明する。

【 0 0 8 6 】

実施例 1

N - { 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造できる : 2.4 cm^3 のアゾジカルボン酸ジエチルおよび 1.44 g のトリフェニルホスフィン、アルゴン下で、 1.54 g の 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールおよび 1.22 g の N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドの 120 cm^3 の無水テトラヒドロフラン中溶液に加える。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 $0.040 - 0.063\text{ mm}$ 、高さ 30 cm 、直径 4.5 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの ($80 / 20$ 容量) 混合物を用いて溶離しそして $60 - \text{cm}^3$ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 6 ~ 9 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。 1.75 g の N - { 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドが白色フォームの形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz , CDCl_3 , δ ppm 単位) : $2.85 \sim 3.00$ (mt : 2H) ; 2.91 (s : 3H) ; 3.57 (分割 t , $J = 7$ および 2 Hz : 2H) ; 4.25 (s : 1H) ; 4.64 (mt : 1H) ; 7

40

50

.20 ~ 7.35 (mt : 9H) ; 7.36 (dd , J = 8 および 1Hz : 1H) ; 7.71 (t , J = 8Hz : 1H)] 。

【 0 0 8 7 】

1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールは KATRITZKY A.R . et al. , J. Heterocycl. Chem. , 271 (1994) により記載された工程に従い、35.5 g の [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アミン塩酸塩および 11.0 cm³ のエピクロロヒドリンで出発して製造することができる。9.0 g の 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールが単離される。

【 0 0 8 8 】

ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アミン塩酸塩は GRISAR M. et al. , J. Med. Chem. , 885 (1973) により記載された方法に従い製造することができる。

10

【 0 0 8 9 】

N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 7.8 cm³ のメチルスルホニルクロリドを、1時間にわたり、2 - アミノ - 6 - クロロピリジンの 12.5 cm³ のピリジン中の + 5 に冷却された溶液に滴々注ぐ。室温に戻しそして 20 時間にわたり攪拌した後に、黒色反応混合物に 140 cm³ の水を補充しそして 200 cm³ のジクロロメタンで抽出する。沈澱後に有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた油状残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.200 mm 、高さ 30 cm 、直径 4 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離しそして 60 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 5 ~ 11 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。17 g の N - (6 - クロロピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドが黄色油の形態で得られる。

20

【 0 0 9 0 】

実施例 2

N - { 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - エチルピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を実施例 1 に記載された通りにして、0.61 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オール、0.40 g の N - (6 - エチルピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミド、50 cm³ の無水テトラヒドロフラン、0.96 cm³ のアゾジカルボン酸ジエチルおよび 0.577 g のトリフェニルホスフィンで出発して行うことにより製造することができる。粗製生成物をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.040 - 0.063 mm 、高さ 20 cm 、直径 2 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離しそして 30 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 6 ~ 9 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。0.3 g の油が得られ、それを 5 cm³ のジエチルエーテルおよび 5 cm³ のジイソプロピルエーテルの混合物の中で粉碎する。懸濁液を濾過し、固体を傾斜させそして次に減圧下 (2.7 kPa) で乾燥する。0.11 g の N - { 1 - [ビス - (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (6 - エチルピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz , CDCl₃ , δ ppm 単位) : 1.26 (t , J = 7.5Hz : 3H) ; 2.76 (q , J = 7.5Hz : 2H) ; 2.85 ~ 2.95 (mt : 2H) ; 2.90 (s : 3H) ; 3.53 (分割 t , J = 7 および 2Hz : 2H) ; 4.22 (s : 1H) ; 4.69 (mt : 1H) ; 7.07 (d , J = 7.5Hz : 1H) ; 7.15 ~ 7.30 (mt : 9H) ; 7.64 (t , J = 7.5Hz : 1H)] 。

30

40

N - (6 - エチルピリド - 2 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 1.56 cm³ のメチルスルホニルクロリドを、2.50 g の 2 - アミノ - 6 - エチルピリジンの 2.50 cm³ のピリジン中の + 5 に冷却された溶液に滴々注ぐ。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物に 8 cm³ の水を補充しそして濾過する。濾液を 50 において減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.040 - 0.063 mm 、高さ 30 cm 、直径 4 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力で 1.5 リットルのジクロロメタンでそし

50

て次にジクロロメタンおよびメタノールの(98/2容量)混合物を用いて溶離しそして60-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分8~12を一緒にしそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。2.8gのN-(6-エチルピリド-2-イル)メチルスルホンアミドが黄色油の形態で得られる。

【0091】

実施例3

N-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-キノール-6-イルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法を行うことにより製造できる：0.70gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールおよび0.597gのトリフェニルホスフィンと、アルゴン下で、0.50gのN-キノール-6-イルメチルスルホンアミドの50cm³の無水テトラヒドロフラン中溶液に加えそして次に0.40cm³のアゾジカルボン酸ジエチルを注入する。20において20時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を還流温度において4時間にわたり加熱しそして2.98gのトリフェニルホスフィンおよび2.0cm³のアゾジカルボン酸ジエチルを補充する。20において48時間にわたり攪拌した後に、混合物を減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。残渣を30cm³のジエチルエーテル中に加え、得られた懸濁液を濾過しそして濾液を濃縮乾固する。得られた残渣の画分(0.90g)を予測した生成物を溶離するために最初にメタノールでそして次に水性アンモニアのメタノール中2M溶液で溶離し、5-cm³の画分を集めるカチオン交換スルホン酸SCX樹脂のボンド・エルト(Bond Elut)カラム(粒子寸法0.054mm、高さ4cm、直径3cm)上で精製する。画分16~19を一緒にしそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。0.33gの油が得られ、それを10cm³のジイソプロピルエーテル中で攪拌する。生じた懸濁液を濾過する。濾液が、再び濾過されて、15分後に、固体を与え、それを50において減圧下(2.7kPa)で乾燥する。83mgのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-キノール-6-イルメチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.87(s:3H); 2.89(mt:2H); 3.55(分割 t, J=7 および 1Hz:2H); 4.18(s:1H); 4.69(mt:1H); 7.15~7.30(mt:8H); 7.47(dd, J=8.5 および 4Hz:1H); 7.58(dd, J=9 および 2.5Hz:1H); 7.73(d, J=2.5Hz:1H); 8.10~8.20(mt:2H); 8.97(dd, J=4 および 1.5Hz:1H)]。]

【0092】

N-キノール-6-イルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法を行うことにより製造することができる：1.1cm³のメチルスルホニルクロリドを、1時間にわたり、1.98gの6-アミノキノリンの1.75cm³のピリジン中の+3に冷却された溶液に滴々注ぐ。20において20時間にわたり攪拌した後に、反応混合物に10cm³の水および50cm³のジクロロメタンを補充し、そして次に濾過する。沈澱後に濾液を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして次に濾過しそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。1.15gのN-キノール-6-イルメチルスルホンアミドがクリーム-黄色固体の形態で得られる。

【0093】

実施例4

N-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-キノール-6-イルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法を行うことにより製造できる：0.70gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールおよび0.597gのトリフェニルホスフィンと、アルゴン下で、0.50gのN-(キノール-5-イル)-メチルスルホンアミドの70cm³の無水テトラヒドロフラン中溶液に加えそして次に0.40cm³のアゾジカルボン酸ジエチルおよび0.45gの1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタンを注入する。20において20時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。残渣を70cm³の酢酸エチル中に加え、生じた溶液を30cm³の食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過

しそして次に50において減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。得られた紫色油をシリカゲルカラム(粒子寸法0.063-0.200 mm、高さ35 cm、直径3.9 cm)上で、0.5バールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの(40/60、次に30/70、そして20/80容量)混合物を用いて溶離しそして50-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにより精製する。画分6~12を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。残渣を15 cm³のメタノール中に加え、生じた白色懸濁液を濾過し、固体を傾斜させそして次に50において減圧下(2.7 kPa)で乾燥する。0.35 gのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-キノール-6-イルメチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.60 (t, J=7Hz: 1H); 2.84 (t, J=7Hz: 1H); 2.99 (s: 3H); 3.36 (分割 t, J=7 および 2.5Hz: 1H); 3.56 (分割 t, J=7 および 2.5Hz: 1H); 4.01 (s: 1H); 4.85 (mt: 1H); 7.10 ~ 7.25 (mt: 8H); 7.40 (dd, J=7.5 および 1Hz: 1H); 7.54 (dd, J=8.5 および 4Hz: 1H); 7.74 (dd, J=8 および 7.5Hz: 1H); 8.20 (広い d, J=8Hz: 1H); 8.54 (広い d, J=9Hz: 1H); 8.99 (d, J=4 および 1.5Hz: 1H)]。

10

【0094】

N-(キノール-5-イル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例3に記載された通りにして、2.0 gの5-アミノキノリン、3.0 cm³のピリジン、1.1 cm³のメチルスルホニルクロリドで出発して行うことにより製造することができる。2.47 gのN-(キノール-5-イル)メチルスルホンアミドが黄褐色固体の形態で得られる。

20

【0095】

実施例5

N-{1-[ビス-(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-イソキノール-5-イルメチルスルホンアミドは、工程を実施例4に記載された通りにして、0.497 gのN-(イソキノール-5-イル)メチルスルホンアミド、70 cm³の無水テトラヒドロフラン、0.712 gの1-[ビス-(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オール、0.597 gのトリフェニルホスフィン、0.40 cm³のアゾジカルボン酸ジエチルおよび0.45 gの1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタンで出発して行うことにより製造することができる。得られた粗製の褐色油をシリカゲルカラム(粒子寸法0.063-0.200 mm、高さ38 cm、直径3 cm)上で、シクロヘキサンおよび酢酸エチルの(30/70容量)混合物を用いて溶離しそして40-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにより精製する。画分8~23を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。残渣を15 cm³のジエチルエーテル中で攪拌し、懸濁液を濾過しそして不溶性物質をSCX樹脂のカラム(高さ4 cm、直径3 cm)上で、最初にメタノールおよびジクロロメタンの(50/50容量)混合物で洗浄しそして次にアンモニアのメタノール中2 M水溶液を用いて溶離しそして20-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分1~6を一緒にしそして出現する白色不溶性物質を濾過し、固体を傾斜させそして次に50において減圧下(2.7 kPa)で乾燥する。0.169 gのN-{1-[ビス-(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-イソキノール-5-イルメチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.64 (t, J=7Hz: 1H); 2.81 (t, J=7Hz: 1H); 2.98 (s: 3H); 3.36 (分割 t, J=7 および 2Hz: 1H); 3.55 (分割 t, J=7 および 2Hz: 1H); 4.02 (s: 1H); 4.86 (mt: 1H); 7.10 ~ 7.25 (mt: 8H); 7.60 (dd, J=8 および 1Hz: 1H); 7.66 (t, J=8Hz: 1H); 7.93 (広い d, J=6Hz: 1H); 8.06 (広い d, J=8 Hz: 1H); 8.66 (d, J=6Hz: 1H); 9.32 (広い s: 1H)]。

30

40

【0096】

N-(イソキノール-5-イル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例4に記載された通りにして、2.0 gの5-アミノイソキノリン、3.0 cm³のピリジンおよび1.1 cm³のメチルスルホニルクロリドで出発して行うことにより製造することができる。2.3 gのN-(イソキノール-5-イル)メチルスルホンアミドがベージュ色固体の形態で得ら

50

れる。

【 0 0 9 7 】

実施例 6

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造できる : 0 . 0 4 2 c m³の三塩化磷を 0 . 1 4 4 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドの 5 c m³のクロロホルム中溶液に注入しそして次に混合物を還流温度に加熱する。1 時間 3 0 分にわたり攪拌した後に、反応混合物を室温に戻しそして次に 5 c m³の 0 . 1 N 塩酸を補充し、次に攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を 2 0 c m³のクロロホルムで希釈し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 0 0 m m、高さ 9 c m、直径 1 . 8 c m) 上で、0 . 1 バールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの (9 5 / 5 容量) 混合物を用いて溶離しそして 1 5 - c m³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 2 ~ 4 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣を 1 5 c m³のジエチルエーテルと共に攪拌し、懸濁液を濾過し、固体を傾斜させそして次に減圧下 (2 . 7 k P a) で乾燥する。3 5 m g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミドがクリーム色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm 単位) : 2.80 ~ 2.95 (mt : 2H) ; 2.87 (s : 3H) ; 3.51 (分割 t, J = 7 および 1.5Hz : 2H) ; 4.18 (s : 1H) ; 4.65 (mt : 1H) ; 7.15 ~ 7.35 (mt : 8H) ; 7.37 (広い dd, J = 8 および 5Hz : 1H) ; 7.64 (デカップリングされた d, J = 8Hz : 1H) ; 8.52 (広い d, J = 2Hz : 1H) ; 8.61 (広い d, J = 5Hz : 1H)] 。

【 0 0 9 8 】

実施例 7

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造できる : 0 . 1 6 c m³のアゾジカルボン酸ジエチルおよび 0 . 2 2 6 g のトリフェニルホスフィン、アルゴン下で、0 . 2 6 5 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールおよび 0 . 1 6 2 g の N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドの 2 5 c m³の無水テトラヒドロフラン中溶液に加える。2 0 において 2 0 時間にわたり、そして次に還流温度において 2 4 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 m m、高さ 2 0 c m、直径 1 . 5 c m) 上で、0 . 5 バールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの (9 8 / 2 容量) 混合物を用いて溶離しそして 4 0 - c m³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 2 6 ~ 6 4 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣を 1 0 c m³のジエチルエーテル中で攪拌し、懸濁液を濾過し、不溶性物質を傾斜させそして次に減圧下 (2 . 7 k P a) で乾燥する。0 . 1 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ppm 単位) : 2.78 (t, J = 7Hz : 2H) ; 3.06 (s : 3H) ; 3.37 (t, J = 7Hz : 2H) ; 4.45 (s : 1H) ; 4.71 (mt : 1H) ; 7.30 ~ 7.50 (mt : 10H) ; 8.21 (広い d, J = 6.5Hz : 1H) ; 8.27 (広い s : 1H)] 。

【 0 0 9 9 】

N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 7 . 1 g の 5 0 - 5 5 % 3 - クロロペルオキシ安息香酸を、一部分ずつ、1 . 8 1 g の N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミドの 7 1 c m³の N, N - ジメチルホルムアミドおよび 3 c m³のメタノール中溶液に加え、引き続き 0 . 5 6 c m³の 4 0 % 弗化水素酸を加える。2 0 において 1 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を 5 0 0 g の氷中に注ぎ、攪拌しそして次に濾過する。濾液を 6 0 にお

いて減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣を 5 0 c m³ のジクロロメタンおよびメタノールの (9 8 / 2 容量) 混合物中に加えそして次に濾過する。濾液をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 m m 、高さ 2 7 c m 、直径 4 c m) 上で、0 . 5 パールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの (9 8 / 2 、9 7 / 3 次に 5 0 / 5 0 容量) 混合物を用いて溶離しそして 6 0 - c m³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 6 2 を減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。0 . 9 6 g の N - (1 - オキシド - ピリド - 3 - イル) メチルスルホンアミドが黄色がかった固体の形態で得られる。

【 0 1 0 0 】

N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミドは、工程を実施例 1 に記載された通りにして、2 g の 3 - アミノピリジン、5 c m³ のピリジンおよび 1 . 8 c m³ のメチルスルホニルクロリドで出発して行うことにより製造することができる。得られた粗製生成物を 4 0 c m³ のジエチルエーテル中で攪拌し、懸濁液を濾過しそして次に固体を傾斜させそして減圧下 (2 . 7 k P a) で乾燥する。2 . 4 7 g の N - ピリド - 3 - イルメチルスルホンアミドがピンク色がかった固体の形態で得られる。

【 0 1 0 1 】

実施例 8

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - シクロヘキシルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造できる : 0 . 4 c m³ のメチルスルホニルクロリドを、攪拌ながら、1 . 8 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - シクロヘキシルアミン、0 . 7 c m³ のトリエチルアミンおよび 2 0 m g の 4 - ジメチルアミノ - ピリジンの 2 5 c m³ のジクロロメタン中溶液に加える。2 0 において 4 8 時間にわたり攪拌した後に、2 0 c m³ のジクロロメタンおよび 2 0 c m³ の水を反応混合物に加えそしてそれを攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥しそして 5 0 において減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。褐色の油状残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 m m 、高さ 2 0 c m 、直径 2 . 0 c m) 上で、0 . 1 パールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの (9 6 / 4 容量) 混合物を用いて溶離しそして 1 0 - c m³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 2 ~ 4 および 5 ~ 1 0 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 m m 、高さ 3 0 c m 、直径 1 . 5 c m) 上で、0 . 1 パールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (7 0 / 3 0 容量) 混合物を用いて溶離しそして 5 - c m³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 7 ~ 1 0 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。0 . 1 0 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - シクロヘキシルメチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz , C D C l ₃ , δ ppm 単位) : 0 . 80 ~ 1 . 90 (m t : 10 H) ; 2 . 82 (s : 3 H) ; 3 . 36 (広い t , J = 7 . 5 H z : 2 H) ; 3 . 46 (広い t , J = 7 . 5 H z : 2 H) ; 3 . 59 (m t : 1 H) ; 4 . 08 (m t : 1 H) ; 4 . 42 (s : 1 H) ; 7 . 20 ~ 7 . 40 (m t : 8 H)] 。

【 0 1 0 2 】

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - シクロヘキシルアミンは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 0 . 5 g のシクロヘキシルアミン、1 g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび 0 . 3 c m³ の 1 0 0 % 酢酸を 1 . 5 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オンの 2 5 c m³ の 1 , 2 - ジクロロエタン中溶液に加える。2 0 において 2 0 時間にわたり攪拌した後に、2 0 c m³ のジクロロメタンおよび 1 0 c m³ の水を反応混合物に、攪拌しながら、加えそして次に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて混合物を p H 7 ~ 8 に中和する。混合物を沈澱後に分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥しそして 5 0 において減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。1 . 8 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - シクロヘキシルアミンがクリーム色ペーストの形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【0103】

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オンは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：8.1 cm³のジメチルスルホキシドの17.6 cm³のジクロロメタン中溶液を - 78 に冷却された5.0 cm³の塩化オキサリルの73 cm³のジクロロメタン中溶液に加える。 - 78 における0.5時間後に、50 cm³のジクロロメタン中に溶解させた16.0 gの1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オールを注入する。 - 78 における5時間後に、26.6 cm³のトリエチルアミンを滴下しそして反応混合物を室温に戻す。16時間後に、反応混合物を200 cm³の水で4回そして次に200 cm³の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲルカラム(粒子寸法0.04 - 0.06 mm、直径9.2 cm、高さ21 cm)上で、0.5バールのアルゴン圧力下で酢酸エチルおよびシクロヘキサンの(40 / 60容量)混合物を溶離剤として用いてそして200 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分15 ~ 25を一緒にしそして次に減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。8.9 gの1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オンが111 で溶融する薄黄色結晶の形態で得られる。

10

【0104】

実施例9

N - {1 - [ビス - (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - シクロプロピルメチルスルホンアミドは、工程を実施例8に記載された通りにして、1.6 gのN - {1 - [ビス - (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - シクロプロピルアミン、25 cm³のジクロロメタン、0.7 cm³のトリエチルアミン、20 mgの4 - ジメチルアミノピリジンおよび0.4 cm³のメチルスルホニルクロリドで出発して、混合物を20 において20時間にわたり撹拌しながら、行うことにより製造することができる。粗製生成物をシリカゲルカラム(粒子寸法0.063 - 0.2 mm、高さ30 cm、直径2.0 cm)上で、0.1バールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの(97 / 3容量)混合物を用いて溶離しそして10 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分6 ~ 9および10 ~ 20を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲルカラム(粒子寸法0.063 - 0.2 mm、高さ30 cm、直径2.0 cm)上で、0.1バールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの(70 / 30容量)混合物を用いて溶離しそして10 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分6 ~ 11を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。0.14 gのN - {1 - [ビス - (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - シクロプロピルメチルスルホンアミドがクリーム色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 0.79 (mt : 2H); 0.95 (mt : 2H); 2.11 (mt : 1H); 2.84 (s : 3H); 3.17 (広い t, J = 7Hz : 2H); 3.50 (mt : 2H); 4.18 (mt : 1H); 4.29 (s : 1H); 7.20 ~ 7.40 (mt : 8H)]。

20

30

【0105】

N - {1 - [ビス - (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - シクロプロピルアミンは、工程を実施例8に記載された通りにして、1.5 gの1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - オン、25 cm³の1,2 - ジクロロエタン、0.37 cm³のシクロプロピルアミン、1 gのトリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび0.3 cm³の100%酢酸で出発して行うことにより製造することができる。1.6 gのN - {1 - [ビス - (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - シクロプロピルアミンが褐色油の形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

40

【0106】

実施例10

N - (1R,2S,4S)ピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル - N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル}メチルスルホンアミドは、工程を実

50

施例 8 に記載された通りにして、2.0 g の N - (1 R , 2 S , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミン、25 cm³ のジクロロメタン、0.7 cm³ のトリエチルアミン、20 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンおよび 0.4 cm³ のメタンスルホンクロリドで出発して、20 時間にわたり攪拌しながら、行うことにより製造することができる。褐色油状残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.2 mm、高さ 30 cm、直径 2.0 cm) 上で、0.1 パールのアルゴン圧力下でジクロロメタンおよびメタノールの (97 / 3 容量) 混合物を用いて溶離しそして 10 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 6 ~ 18 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.2 mm、高さ 30 cm、直径 2.0 cm) 上で、0.1 パールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離しそして 10 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 8 ~ 14 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。0.70 g の N - (1 R , 2 S , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } メチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm 単位) : 1.20 ~ 1.75 (mt : 7H) ; 1.84 (広い t , J = 12.5 Hz : 1H) ; 2.29 (mt : 1H) ; 2.35 (mt : 1H) ; 2.82 (s : 3H) ; 3.35 ~ 3.55 (mt : 3H) ; 3.66 (mt : 1H) ; 3.90 ~ 4.05 (mt : 2H) ; 4.51 (s : 1H) ; 7.20 ~ 7.45 (mt : 8H)] 。

【 0 1 0 7 】

N - (1 R , 2 S , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミンは、工程を実施例 8 に記載された通りにして、1.5 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オン、25 cm³ の 1,2 - ジクロロエタン、1.5 g の (1 R , 2 S , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イルアミン、1 g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび 0.3 cm³ の 100 % 酢酸で出発して行うことにより製造することができる。2 g の N - (1 R , 2 S , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミンが褐色油の形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【 0 1 0 8 】

実施例 11

N - (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } メチルスルホンアミドは、工程を実施例 8 に記載された通りにして、1.8 g の N - (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミン、25 cm³ のジクロロメタン、0.7 cm³ のトリエチルアミン、20 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンおよび 0.4 cm³ のメタンスルホンクロリドで出発して、20 時間にわたり攪拌しながら、行うことにより製造することができる。褐色油状残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.2 mm、高さ 30 cm、直径 2.0 cm) 上で、0.1 パールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (60 / 40 容量) 混合物を用いて溶離しそして 10 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 3 ~ 12 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.2 mm、高さ 30 cm、直径 2.0 cm) 上で、0.1 パールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離しそして 10 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 4 ~ 10 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。0.10 g の N - (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } メチルスルホンアミドが黄色フォームの形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm 単位) : 1.00 ~ 1.85 (mt : 8H) ; 2.14 (mt : 1H) ; 2.33 (mt : 1H) ; 2.82 (s : 3H) ; 3.40 ~ 3.60 (mt : 4H) ; 3

.71 (広い dd , J = 8 および 6Hz : 1H) ; 4.10 (mt : 1H) ; 4.47 (s : 1H) ; 7.20 ~ 7.40 (m t : 8H)] 。

【 0 1 0 9 】

N - (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミンは、工程を実施例 8 に記載された通りにして、1.5 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オン、25 cm³ の 1 , 2 - ジクロロエタン、0.6 g の (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イルアミン、1 g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび 0.3 cm³ の 100 % 酢酸で出発して行うことにより製造することができる。1.8 g の N - (1 R , 2 R , 4 S) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル - N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } アミンがクリーム色ペーストの形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【 0 1 1 0 】

実施例 1 2

N - [(1 - ベンズヒドリル) アゼチジン - 3 - イル] - N - フェニルメチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：0.7 cm³ のメチルスルホニルクロリドを 2 g の 1 - ベンズヒドリル - 3 - アニリノアゼチジンの 40 cm³ のジクロロメタン中溶液に注入しそして次に 1.34 cm³ のトリエチルアミンを加える。20 において 4 時間 1 分にわたり攪拌した後に、反応混合物を 20 cm³ の水で 2 回洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥しそして次に 50 において減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた褐色油をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.2 mm、高さ 26 cm、直径 3.6 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離しそして 50 - cm³ の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 10 ~ 15 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、懸濁液を濾過し、固体を傾斜させそして次に減圧下 (2.7 kPa) で乾燥する。35 mg の N - [(1 - ベンズヒドリル) アゼチジン - 3 - イル] - N - フェニルメチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz , 数滴の CD₃COOD d4 の添加で (CD₃)₂SO d6 , δ ppm 単位) : 2.72 (mt : 2H) ; 2.92 (s : 3H) ; 3.36 (mt : 2H) ; 4.32 (s : 1H) ; 4.73 (mt : 1H) ; 7.10 ~ 7.45 (mt : 15H)] 。

【 0 1 1 1 】

1 - ベンズヒドリル - 3 - アニリノアゼチジンは、工程を実施例 8 に記載された通りにして、5 g の 1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - オン、1.92 cm³ のアニリン、74 cm³ の 1 , 2 - ジクロロエタン、6.3 g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムおよび 1.2 cm³ の 100 % 酢酸で出発して行うことにより製造することができる。8.81 g の 1 - ベンズヒドリル - 3 - アニリノアゼチジンが褐色ゴムの形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【 0 1 1 2 】

実施例 1 3

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：1.0 g の炭酸セシウムを 1.23 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルメチルスルホネートおよび 0.66 g の N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドの 25 cm³ のジオキサン中混合物に加える。還流温度において 5 時間にわたりそして次に 20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物に 50 cm³ のジエチルエーテルおよび 30 cm³ の食塩水を補充し、そして次に攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に 50 において減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた橙色油をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.040 - 0.063 mm、高さ 25 cm、直径 2.0 cm) 上で、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (65 /

35容量)混合物を用いて溶離しそして10-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分6~10を一緒にしそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム(粒子寸法0.040-0.063mm、高さ15cm、直径1.0cm)上で、0.5バールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの(65/35容量)混合物を用いて溶離しそして5-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分7を減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。0.11gのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドが白色粉末の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.82(s:3H); 2.85(mt:2H); 3.52(分割t, J=7 および 2H z:2H); 4.22(s:1H); 4.47(mt:1H); 6.75~6.90(mt:3H); 7.20~7.35(mt:8H)]。

10

方法 2

0.78cm³のアゾジカルボン酸ジエチルおよび1.31gのトリフェニルホスフィン、アルゴン下で、1.41gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールおよび0.95gのN-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドの100cm³の無水テトラヒドロフラン中溶液に加える。20において16時間にわたり攪拌した後に、300cm³の酢酸エチルを加え、反応混合物を100cm³の水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム(粒子寸法0.20-0.063mm、高さ50cm、直径4cm)上で、0.6バールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの(75/25容量)混合物を用いて溶離しそして125-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分6~12を一緒にしそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。1.8gの固体が得られ、この固体を熱時に酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルの(155/2容量)混合物中に溶解し、冷却しそして結晶化を開始させるために100cm³のペンタンで希釈する。濾過および乾燥後に、1.0gのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドが154で溶融する白色結晶の形態で得られる。

20

【0113】

N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる: 2.0cm³のメチルスルホニルクロリド、3.8cm³のトリエチルアミンおよび20mgの4-ジメチルアミノ-ピリジンを3.5gの3,5-ジフルオロアニリンの75cm³のジクロロメタン中溶液にゆっくり加える。20において20時間にわたり攪拌した後に、20cm³のジクロロメタンおよび20cm³の水が補充された反応混合物を攪拌しそして次に沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム(粒子寸法0.063-0.200mm、高さ20cm、直径2.0cm)上で、0.1バールのアルゴン圧力でジクロロメタンを用いて溶離しそして25-cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分14~20を一緒にしそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。0.66gのN-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドが白色粉末の形態で得られる。

30

40

【0114】

1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イルメチルスルホネートは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる: 3.5cm³のメチルスルホニルクロリドを、アルゴン下でそして10分間にわたり、12gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールの200cm³のジクロロメタン中溶液に加え、次に混合物を+5に冷却しそして3.8cm³のピリジンを10分間にわたり注入する。+5において30分間にわたりそして次に20において20分間にわたり攪拌した後に、反応混合物を100cm³の水および100cm³のジクロロメタンで希釈する。最初に濾過された混合物を沈澱後に分離する。有機相を水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下(2.7kPa)で濃縮乾固する。得られた油をシ

50

リカゲルカラム（粒子寸法 0.063 - 0.200 mm、高さ 40 cm、直径 3.0 cm）上で、0.5 パールのアルゴン圧力でジクロヘキサンおよび酢酸エチルの（70 / 30 容量）混合物を用いて溶離しそして 100 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィーにかける。画分 4 ~ 15 を一緒にしそして減圧下（2.7 kPa）で濃縮乾固する。6.8 g の 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - イルメチルスルホネートが黄色油の形態で得られる。

【0115】

1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - オールは KATRITZKY A.R. et al., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) により記載された工程に従い、35.5 g の [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アミン塩酸塩および 11.0 cm³のエピクロヒドリンで出発して、製造することができる。9.0 g の 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - オールが単離される。

10

【0116】

[ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アミン塩酸塩は GRISAR M. et al., J. Med. Chem., 885 (1973) により記載された方法に従い製造することができる。

【0117】

実施例 14

N - { 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - イル } - N - (4, 6 - ジメチルピリミド - 2 - イル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例 13（方法 2）に記載された通りにして、0.20 g の N - (4, 6 - ジメチルピリミド - 2 - イル)メチルスルホンアミドおよび 0.308 g の 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - オールで出発して行うことにより製造することができる。シリカゲルカラム（粒子寸法 0.06 - 0.04 mm、高さ 50 cm、直径 2 cm）上での、0.6 パールのアルゴン圧力でジクロロメタンそして次にジクロロメタン + 1%メタノールの混合物そして次にジクロロメタン + 2%メタノールの混合物を用いて溶離しそして 200 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 4 ~ 7 を一緒にしそして減圧下（2.7 kPa）で濃縮乾固する。ジイソプロピルエーテルからの結晶化、濾過および乾燥後に、0.20 g の N - { 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - イル } - N - (4, 6 - ジメチルピリミド - 2 - イル)メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm 単位) : 2.39 (s : 6H) ; 2.89 (広い t, J = 7.5 Hz : 2H) ; 3.51 (s : 3H) ; 3.77 (mt : 2H) ; 4.27 (s : 1H) ; 4.77 (mt : 1H) ; 6.73 (s : 1H) ; 7.20 ~ 7.35 (mt : 8H)]。

20

30

【0118】

N - (4, 6 - ジメチルピリミド - 2 - イル)メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：1.4 cm³のトリエチルアミンを、0 において、50 cm³のジクロロメタン中に溶解させた 1.23 g の 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - ピリミジン、0.77 cm³のメチルスルホニルクロリドおよび 50 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合物に加える。室温における 16 時間後に、反応媒体を 100 cm³の水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下（2.7 kPa）で蒸発乾固する。1.0 g の黄色粉末が得られ、それを 15 cm³の 10%水酸化ナトリウムで 100 において 1 時間にわたり処理する。冷却後に、反応混合物を 50 cm³のジクロロメタンで 2 回抽出する。水相を 5 cm³の 10 N 塩酸を用いて pH = 1 に酸性化しそして 50 cm³のジクロロメタンで 2 回抽出する。得られた有機相を一緒にし、50 cm³の水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして濃縮する。0.20 g の N - (4, 6 - ジメチルピリミド - 2 - イル)メチルスルホンアミドが黄色粉末の形態で得られる。

40

【0119】

実施例 15

N - { 1 - [ビス（4 - クロロフェニル）メチル]アゼチジン - 3 - イル } - N - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例 13（方法

50

2)に記載された通りにして、0.10 gのN-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドおよび0.215 gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールで出発して行うことにより製造することができる。シリカゲルカラム(粒子寸法0.06-0.04 mm、高さ25 cm、直径1 cm)上での、0.8バールのアルゴン圧力で酢酸エチル/シクロヘキサン 20/80そして次に40/60容量混合物を用いて溶離しそして60-cm³の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分26~31を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。ジイソプロピルエーテルからの結晶化、濾過および乾燥後に、40 mgのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 3.01 (s: 3H); 3.09 (分割 t, J=7 および 1.5Hz: 2H); 3.70 (分割 t, J=7 および 1.5Hz: 2H); 4.28 (s: 1H); 4.76 (mt: 1H); 7.20 ~ 7.35 (mt: 8 H); 9.01 (s: 1H)]。

10

【0120】

N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる: 1.5 cm³のメチルスルホニルクロリドを2.02 gの2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールの10 cm³のピリジン中混合物に加える。室温における2時間後に、60 cm³の水を加えそして反応媒体を濾過する。集められた水相を1 N塩酸を用いてpH=2に酸性化し、50 cm³の酢酸エチルで2回抽出し、有機相を50 cm³の水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下(2.7 kPa)で蒸発乾固する。0.1 gの黄色粉末が得られる。

20

【0121】

実施例 16

N-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例15に記載された通りにして、0.50 gのN-(チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドおよび0.5 gの1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-オールで出発して行うことにより製造することができる。シリカゲルカラム(粒子寸法0.06-0.04 mm、高さ60 cm、直径2 cm)上での、0.9バールのアルゴン圧力で酢酸エチル/シクロヘキサン 20/80そして次に40/60容量混合物を用いて溶離しそして30-cm³の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分9~12を一緒にしそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。ジイソプロピルエーテルからの結晶化、濾過および乾燥後に、0.21 gのN-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.95 ~ 3.10 (mt: 2H); 3.00 (s: 3H); 3.59 (mt: 2H); 4.22 (広い s: 1H); 4.69 (mt: 1H); 7.20 ~ 7.35 (mt: 9H); 7.60 (mt: 1 H)]。

30

【0122】

N-(チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる: 1.15 gのメチルスルホニルクロリドを1.0 gの2-アミノチアジアゾールの5 cm³のピリジン中混合物に加える。室温における2時間後に、20 cm³の水を加え、反応媒体を濾過しそして固体を集める(0.35 g)。集められた水相を1 N塩酸を用いてpH=2に酸性化し、40 cm³の酢酸エチルで2回抽出し、有機相を30 cm³の水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下(2.7 kPa)で蒸発乾固する。0.15 gの白色固体が得られ、それはN-(チアジアゾール-2-イル)メチルスルホンアミドおよびN-(チアジアゾール-2-イル)ジ(メチルスルホニル)イミド混合物に相当する濾過された固体と同様な分光特性を有しており、それはそのまま次の段階で使用される。

40

【0123】

実施例 17

50

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - ヒドロキシフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：7.63 cm³の1 M三臭化ホウ素溶液を2 において0.5 gのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドの20 cm³のジクロロメタン中混合物に滴下する。室温における20時間後に、反応媒体を氷上に注ぎそして60 cm³のジクロロメタンで抽出する。有機相を80 cm³の水で3回そして次に80 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で蒸発乾固する。0.33 gの白色フォームが得られ、それをアセトニトリル中に加え、濾過しそして乾燥して0.20 gの白色固体を得る [¹H NMR スペクトル (300 MHz, C DCl₃, δ ppm単位) : 2.81 (s : 3H) ; 2.86 (広い t, J = 7.5Hz : 2H) ; 3.50 (広い t, J = 7.5Hz : 2H) ; 4.20 (s : 1H) ; 4.53 (mt : 1H) ; 5.36 (未分離錯体 : 1H) ; 6.70 ~ 6.85 (mt : 3H) ; 7.15 ~ 7.35 (mt : 9H)]。

【 0 1 2 4 】

実施例 1 8

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を実施例 1 5 に記載された通りにして、1.58 gのN - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドおよび2.0 gの1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールで出発して行うことにより製造することができる。シリカゲルカラム (粒子寸法 0.06 - 0.04 mm、高さ 24 cm、直径 7.8 cm) 上での、0.7 パールのアルゴン圧力下で酢酸エチル / シクロヘキサン 50 / 50そして次に40 / 60容量混合物を用いて溶離しそして100 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 7 ~ 10 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。(2.05 g)。ジイソプロピルエーテルからの結晶化、濾過および乾燥後に、0.21 gのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドが得られる。

【 0 1 2 5 】

N - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：3.14 cm³のメチルスルホニルクロリドを3 において5.0 gの3 - メトキシアニリンの150 cm³のピリジン中混合物に加える。室温における20時間後に、200 cm³の水および400 cm³の酢酸エチルを加え、そして反応媒体を沈澱後に分離する。有機相を400 cm³の水で3回そして次に400 cm³の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で蒸発乾固する。シリカゲルカラム (粒子寸法 0.06 - 0.04 mm、高さ 23 cm、直径 7.8 cm) 上での、0.7 パールのアルゴン圧力下で酢酸エチル / シクロヘキサン 25 / 75容量混合物を用いて溶離しそして100 - cm³の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 24 ~ 36 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。6.21 gのN - (3 - メトキシフェニル) メチルスルホンアミドが橙色油の形態で得られる。

【 0 1 2 6 】

実施例 1 9

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる：1.46 cm³の水素化ジイソプロピルアルミニウムの20 %トルエン溶液を-50 において0.5 gのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチルの20 cm³のトルエン中混合物に滴下する。0 における1.5時間および10 における1.5時間後に、反応媒体を0 に冷却しそして20 cm³の水をゆっくり加える。沈澱の濾過および酢酸エチルを用いる抽出後に、有機相を80 cm³の水で2回そして次に80 cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそし

て次に減圧下 (2 . 7 k P a) で蒸発乾固する。0 . 4 6 g の油が得られ、それをシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 - 0 . 0 4 m m 、高さ 1 6 c m 、直径 4 c m) 上での、0 . 7 パールのアルゴン圧力下で酢酸エチル / シクロヘキサン 4 0 / 6 0 容量混合物を用いて溶離しそして 2 0 - c m ³ の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 7 2 ~ 7 6 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。0 . 2 0 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) メチルスルホンアミドが白色固体の形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz , C D C l ₃ , δ ppm 単位) : 1.80 (m t : 1H) ; 2.83 (s : 3H) ; 2.87 (m t : 2H) ; 3.52 (m t : 2H) ; 4.21 (広い s : 1H) ; 4.60 (m t : 1H) ; 4.74 (広い d , J = 4Hz : 2H) ; 7.10 ~ 7.45 (m t : 1 2H)] 。

10

【 0 1 2 7 】

実施例 2 0

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチルは、工程を実施例 1 5 に記載された通りにして、1 . 5 8 g の N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチルおよび 2 . 0 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - オールで出発して行うことにより製造することができる。シリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 - 0 . 0 4 m m 、高さ 2 4 c m 、直径 7 . 8 c m) 上での、0 . 7 パールのアルゴン圧力下で酢酸エチル / シクロヘキサン 5 0 / 5 0 そして次に 4 0 / 6 0 容量混合物を用いて溶離しそして 1 0 0 - c m ³ の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 7 ~ 1 0 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固して 2 . 0 g の黄色油を与える。

20

【 0 1 2 8 】

N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチルは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 2 . 3 5 c m ³ のメチルスルホニルクロリドを 3 において 5 . 0 g の 3 - アミノ安息香酸エチルの 1 5 0 c m ³ のピリジン中混合物に加える。室温における 2 0 時間後に、2 0 0 c m ³ の水および 4 0 0 c m ³ の酢酸エチルを加えそして反応媒体を沈澱後に分離する。有機相を 4 0 0 c m ³ の水で 3 回そして 4 0 0 c m ³ の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2 . 7 k P a) で蒸発乾固する。シリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 - 0 . 0 4 m m 、高さ 2 5 c m 、直径 7 . 8 c m) 上での、0 . 7 パールのアルゴン圧力下で酢酸エチル / シクロヘキサン 2 5 / 7 5 容量混合物を用いて溶離しそして 1 0 0 - c m ³ の画分を集めるクロマトグラフィー後に、画分 2 7 ~ 3 6 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固して、5 . 2 4 g の N - (メチルスルホニル) - 3 - アミノ安息香酸エチルが橙色油の形態で得られる。

30

【 0 1 2 9 】

実施例 2 1

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - イソブチルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 0 . 1 1 c m ³ のイソブチルアルデヒド、0 . 0 5 7 c m ³ の 1 0 0 % 酢酸および 3 2 0 m g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを 0 . 4 7 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドの 2 0 c m ³ のジクロロメタン中溶液に加える。2 0 において 2 0 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物に 5 0 c m ³ の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を補充しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2 . 7 k P a) で蒸発乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0 . 0 6 3 - 0 . 2 0 0 m m 、高さ 2 0 c m 、直径 2 c m) 上での、0 . 5 パールのアルゴン圧力下でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (4 0 / 6 0 容量) 混合物を用いて溶離しそして 3 0 - c m ³ の画分を集めるクロマトグラフィーにより精製する。画分 3 ~ 1 5 を一緒にしそして減圧下 (2 . 7 k P a) で濃縮乾固する。0 . 2 2 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - イソブチル

40

50

ピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドが白色フォームの形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm単位) : 0.87 (d, $J = 7\text{Hz} : 6\text{H}$) ; 1.60 ~ 1.90 (mt : 5H) ; 1.93 (広い t, $J = 11.5\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 2.03 (d, $J = 7.5\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 2.84 (s : 3H) ; 2.89 (広い d, $J = 11.5\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.38 (広い t, $J = 7\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.47 (広い t, $J = 7\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.62 (mt : 1H) ; 4.08 (mt : 1H) ; 4.43 (s : 1H) ; 7.20 ~ 7.40 (mt : 8H)]。

【 0 1 3 0 】

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 50 cm^3 のジオキサン中 6 N 塩酸溶液を 19 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドの 100 cm^3 のジオキサン中溶液にゆっくり注ぐ。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物を 50 において減圧下 (2.7 kPa) で濃縮する。残渣を 200 cm^3 の酢酸エチルおよび 200 cm^3 の水中に加える。水相を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にしそして次に 200 cm^3 の酢酸エチルで抽出する。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。15.5 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られる。

【 0 1 3 1 】

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 4.60 cm^3 のメチルスルホニルクロリドを 14.7 g の 4 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルアミノ } - (1 - tert - ブトキシカルボニル) ピペリジンの 250 cm^3 のジクロロメタン中溶液にゆっくり加え、引き続き 4.60 cm^3 のトリエチルアミンおよび 100 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンを加える。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混合物に 200 cm^3 の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を補充しそして次に 30 分間にわたり攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。250 cm^3 のジクロロメタン中に加えられた得られたフォームに再び 4.60 cm^3 のメチルスルホニルクロリドをそして次に 4.60 cm^3 のトリエチルアミンおよび 100 mg の 4 - ジメチル - アミノピリジンをゆっくり補充する。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、混合物に 200 cm^3 の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を補充しそして次に 30 分間にわたり攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣をシリカゲルカラム (粒子寸法 0.063 - 0.200 mm、高さ 35 cm、直径 5 cm) 上での、0.5 パールのアルゴン圧力でシクロヘキサンおよび酢酸エチルの (70 / 30 容量) 混合物を用いて溶離し 250 - cm^3 の画分を集めるクロマトグラフィーにより精製する。画分 4 ~ 18 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。19 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリド - 4 - イル) メチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【 0 1 3 2 】

4 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルアミノ } - (1 - tert - ブトキシカルボニル) ピペリジンは、工程を下記の方法で行うことにより製造することができる : 6.58 g の 1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - オンを 9.22 g の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルアミンの 300 cm^3 のジクロロメタン中溶液に加える。9.54 g のトリアセトキシホウ素化ナトリウムを、二部分で、+ 5 に冷却された混合物に加え、そして次に 1.72 cm^3 の 100 % 酢酸を注入する。20 において 20 時間にわたり攪拌した後に、反応混

10

20

30

40

50

合物に 500 cm^3 の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり補充しそして次に充分攪拌しそして沈澱後に分離する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして 50 において減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。 15 g の $4 - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イルアミノ} \} - (1 - \text{tert} - \text{ブトキシカルボニル}) \text{ピペリジン}$ がクリーム色フォームの形態で得られ、それはそのまま次の段階で使用されるであろう。

【 0 1 3 3 】

実施例 2 2

$N - \text{ベンジル} - N - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イル} \}$ アミン: 0.134 cm^3 のベンズアルデヒドを、室温においてアルゴン雰囲気下で、 369 mg の $1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イルアミン}$ の 15 cm^3 のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約 0 に冷却し、その後、それに 382 mg のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを、そして次に 70 mm^3 の酢酸を徐々に加える。室温において 16 時間にわたり攪拌した後に、混合物を 50 cm^3 の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液上に注ぎそして次に 25 cm^3 のジクロロメタンで 2 回抽出する。一緒にした有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー [溶離剤: ジクロロメタン / メタノール ($95 / 5$ 容量)] により精製する。 0.29 g の $N - \text{ベンジル} - N - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イル} \}$ アミンが無色油の形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz , CDCl_3 , δ ppm 単位): 2.71 (広い t, $J = 7\text{Hz} : 2\text{H}$); 3.42 (mt : 2H); 3.49 (mt : 1H); 3.70 (s : 2H); 4.25 (s : 1H); $7.20 \sim 7.40$ (mt : 13H)]。

【 0 1 3 4 】

$1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イルアミン}$ は下記の方法で得ることができる: 400 cm^3 のメタノールおよび液体アンモニアの ($50 / 50$ 容量) 混合物を予め約 -60 に冷却されたオートクレーブ中に含有された 27 g の $1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イルメチルスルホネート}$ に加える。反応媒体を次に 60 において 24 時間にわたり攪拌しそして次にアンモニアを蒸発させるために解放空気中に廃棄しそして最後に減圧下 (2.7 kPa) で濃縮する。残渣を 500 cm^3 の 0.37 N 水酸化ナトリウム水溶液中で入れそして 500 cm^3 のエチルエーテルで 4 回抽出する。一緒にした有機相を連続的に 100 cm^3 の蒸留水で 2 回そして 100 cm^3 の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮する。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー [溶離剤: ジクロロメタン / メタノール ($95 / 5$ 容量)] により精製する。 14.2 g の $1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イルアミン}$ が油の形態で得られ、それはクリーム色固体に固化する。

【 0 1 3 5 】

実施例 2 3

$N - \text{ベンジル} - N - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イル} \}$ メチルスルホンアミド: 104 mm^3 のトリエチルアミンを、室温においてアルゴン雰囲気下で、 120 mg の $N - \text{ベンジル} - N - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イル} \}$ アミンの 5 cm^3 のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約 0 に冷却し、その後、それに 46.4 mm^3 のメチルスルホニルクロリドを加え、そして次にそれを室温において 16 時間にわたり攪拌する。反応混合物を 20 cm^3 のジクロロメタンで希釈しそして次に 15 cm^3 の蒸留水で 2 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固して、ラッカーを与え、それをメタノール中での粉碎により結晶化させる。 42 mg の $N - \text{ベンジル} - N - \{ 1 - [\text{ビス} (4 - \text{クロロフェニル}) \text{メチル}] \text{アゼチジン} - 3 - \text{イル} \}$ メチルスルホンアミドがこのようにして 171 で溶融するクリーム色粉末の形態で得られる。

【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

50

実施例 2 4

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アミンを実施例 2 2 の通りにして製造することができるが、188 mg の 3 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒドおよび 369 mg の 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルアミンおよび 382 mg のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを使用し、フラッシュクロマトグラフィーによる精製はしない。0.48 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アミンが無色油の形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : 2.73 (mt : 2H) ; 3.40 ~ 3.55 (mt : 3H) ; 3.70 (s : 2H) ; 4.26 (s : 1H) ; 6.69 (tt , J = 9 および 2Hz : 1H) ; 6.83 (mt : 2H) ; 7.20 ~ 7.35 (m t : 8H)] 。

【 0 1 3 7 】

実施例 2 5

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) メチルスルホンアミド
347 mm³ のトリエチルアミンを、室温においてアルゴン雰囲気下で、433 mg の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アミンの 30 cm³ のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約 0 に冷却し、その後、それに 46.4 mm³ のメチルスルホンクロリドの 5 cm³ のジクロロメタン中溶液を加え、そして次にそれを室温において 1 時間にわたり攪拌する。反応混合物を 20 cm³ のジクロロメタンで希釈しそして次に 20 cm³ の蒸留水で 2 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣を、連続的にメタノールおよびアンモニアのメタノール中 1 M 溶液で溶離するボンド・エルト[®] SCX カートリッジ (10 g) 上でメタノール中溶液に導入する。アンモニア画分をプールしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。0.44 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) メチルスルホンアミドがこのようにしてクリーム色フォームの形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : 2.81 (s : 3H) ; 3.02 (広い t , J = 7.5Hz : 2H) ; 3.38 (広い t , J = 7.5Hz : 2H) ; 4.23 (s : 1H) ; 4.40 (mt : 1H) ; 4.54 (s : 2H) ; 6.75 (tt , J = 9 および 2Hz : 1H) ; 6.95 (mt : 2H) ; 7.25 (mt : 8H)] 。

【 0 1 3 8 】

実施例 2 6

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アセトアミド
1.6 cm³ のトリエチルアミンを、室温においてアルゴン雰囲気下で、2 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アミンの 75 cm³ のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約 0 に冷却し、その後、それに 0.66 cm³ の塩化アセチルを滴下し、そして次にそれを室温において 16 時間にわたり攪拌する。反応混合物を 50 cm³ のジクロロメタンで希釈しそして次に 20 cm³ の蒸留水で 2 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー [溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール (98 / 2 容量)] により精製する。1.2 g の N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) アセトアミドが無色油の形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : ロータマー類の混合物が観察される。*2.06 および 2.14 (2s : 合計 3H) ; 2.97 (mt : 2H) ; 3.43 (mt : 2H) ; 4.20 および 4.25 (2s : 合計 1H) ; 4.54 および 4.75 ~ 4.80 (mt : 合計 1H) ; 4.68 および 4.78 (広い 2s : 合計 2H) ; 6.70 (mt : 3H) ; 7.24 (広い s : 8H)] 。

【 0 1 3 9 】

実施例 27

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 4 - イルメチル) メチルスルホンアミド

346 mm³のトリエチルアミンを、室温においてアルゴン雰囲気下で、398 mgのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 4 - イルメチル) アミンの8 cm³のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約0に冷却し、その後、それに155 mm³のメチルスルホニルクロリドを加え、そして次にそれを室温において3時間にわたり攪拌する。反応混合物を35 cm³のジクロロメタンで希釈しそして次に20 cm³の蒸留水で2回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー [溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール (97 / 3 容量)] により精製する。288 mgのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 4 - イルメチル) メチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位) : 2.83 (s : 3H) ; 3.02 (広い t , J = 7.5Hz : 2H) ; 3.40 (広い t , J = 7.5Hz : 2H) ; 4.23 (s : 1H) ; 4.43 (mt : 1H) ; 4.57 (s : 2H) ; 7.20 ~ 7.35 (mt : 8H) ; 7.32 (広い d , J = 5.5Hz : 2H) ; 8.60 (広い d , J = 5.5Hz : 2H)] 。

【 0 1 4 0 】

実施例 28

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 4 - イルメチル) アミンは下記の方法で製造することができる : 0.126 cm³のピリド - 4 - イルカルボアルデヒドを、室温においてアルゴン雰囲気下で、369 mgの1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イルアミンの15 cm³のジクロロメタン中溶液に加える。混合物を約0に冷却し、その後、それに382 mm³のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを、そして次に70 mm³の酢酸を徐々に加える。室温において72時間にわたり攪拌した後に、混合物を100 cm³の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液上に注ぎそして次に100 cm³のジクロロメタンで2回抽出する。一緒にした有機相を50 cm³の蒸留水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。残渣を、連続的に50 cm³のメタノールおよび60 cm³のアンモニアのメタノール中1 M溶液で溶離するボンド・エルト[®] SCXカートリッジ (10 g) 上で5 cm³のメタノール中溶液に導入する。アンモニア画分をプールしそして減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。0.48 gのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 4 - イルメチル) アミンがこのようにして無色油の形態で得られる。

【 0 1 4 1 】

実施例 29

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イルメチル) メチルスルホンアミド

操作を実施例 27 の工程に従うが、380 mgのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イルメチル) アミンで出発して行うことにより、319 mgのN - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリド - 3 - イルメチル) メチルスルホンアミドがクリーム色フォームの形態で得られる [¹H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位) : 2.80 (s : 3H) ; 3.02 (分割 t , J = 7 および 1.5Hz : 2H) ; 3.38 (分割 t , J = 7 および 1.5Hz : 2H) ; 4.22 (s : 1H) ; 4.35 (mt : 1H) ; 4.56 (s : 2H) ; 7.23 (広い s : 8H) ; 7.31 (dd , J = 8 および 5Hz : 1H) ; 7.80 (広い d , J = 8Hz : 1H) ; 8.57 (dd , J = 5 および 1.5Hz : 1H) ; 8.63 (広い d , J = 1.5Hz : 1H)] 。

【 0 1 4 2 】

実施例 30

N - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (ピリ

ド - 3 - イルメチル) アミンは実施例 28 の通りにして、 0.124 cm^3 のピリド - 3 - イルカルボキシアルデヒド、 0.36 g の 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イルアミンおよび 0.38 g のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムで出発して製造することができる。 0.44 g の N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (ピリド - 3 - イルメチル) アミンがこのようにして無色油の形態で得られる。

【0143】

実施例 31

N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (1, 1 - ジオキソ - 1H - 1 λ^6 - ベンゾ[d]イソチアゾール - 3 - イル) アミン
 182 mg の 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - アミン 1, 1 - ジオキソドおよび 326 mg の炭酸セシウムを 386 mg の 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イルメチルスルホネートの 10 cm^3 のジメチルホルムアミド中溶液に加える。反応媒体を次に 100 において 9 時間にわたり攪拌しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で濃縮する。残渣を 5 cm^3 の沸騰している蒸留水で 4 回洗浄し、 5 cm^3 の蒸留水中で室温において攪拌することにより崩壊させそして次に濾過により回収しそしてシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー [溶離剤: ジクロロメタン/メタノール (98/2 容量)] により精製する。 53 mg の N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (1, 1 - ジオキソ - 1H - 1 λ^6 - ベンゾ[d]イソチアゾール - 3 - イル) アミンがペースト状生成物の形態で得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位): 3.17 (mt: 2H); 3.61 (広い t, $J=7.5\text{Hz}$: 2H); 4.37 (s: 1H); 4.75 (mt: 1H); 6.30 ~ 6.40 (未分割錯体: 1H); 7.20 ~ 7.35 (mt: 8H); 7.62 (広い d, $J=7.5\text{Hz}$: 1H); 7.69 (広い t, $J=7.5\text{Hz}$: 1H); 7.76 (広い t, $J=7.5\text{Hz}$: 1H); 7.93 (広い d, $J=7.5\text{Hz}$: 1H)]。

【0144】

1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - アミン 1, 1 - ジオキソドは Stoss, P. et al., Chem. Ber. (1975), 108 (12), 3855-63 により記載された方法に従い製造することができる。

【0145】

実施例 32

N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N' - tert - ブチルオキシカルボニル - スルファミドは下記の方法で製造することができる: 0.048 cm^3 のイソシアン酸クロロスルホニルを 0.095 cm^3 の tert - ブチルアルコールの 2 cm^3 の無水ジクロロメタン中溶液に加え、そして 2 分間にわたり攪拌した後に、 1.25 cm^3 の無水ジクロロメタン中の 0.21 g の {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) アミンをそして次に 0.084 cm^3 のトリエチルアミンを連続的に加える。1 時間にわたり 20 付近の温度において攪拌した後に、 2 cm^3 の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を激しく攪拌しながら加える。反応媒体を沈澱後に分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして次に減圧下 (2.7 kPa) で濃縮乾固する。得られた残渣を 3 g の微細シリカ ($0.040 - 0.063 \text{ mm}$) が充填されたバリアン・カートリッジ (6 cm^3) 上でクロマトグラフィーにかけ、コンディショニングしそして次に石油エーテル - 酢酸エチル混合物を用いてデュラマットポンプにより溶離して、 2 cm^3 画分を集める。画分 6 ~ 17 を一緒にしそして減圧下 (2.7 kPa) で 40 において 2 時間にわたり濃縮乾固する。 61 mg の N - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N' - tert - ブチルオキシカルボニル - スルファミドがこのようにして白色フォームの形態で得られる [^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位): 1.47 (s: 9H); 2.77 (広い t, $J=8\text{Hz}$: 2H); 3.52 (mt: 2H); 4.19 (s: 1H); 5.06 (mt: 1H); 6.75 ~ 6.90 (mt: 3H); 7.15 ~ 7.35 (mt: 8H)]。

【 0 1 4 6 】

実施例 3 3

(RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドは下記の方法で得ることができる : 0 . 2 g の炭酸カリウムおよび 2 3 m g のヨウ化カリウムを 0 . 2 g の 3 - [ブロモ - (4 - クロロフェニル) メチル] ピリジンおよび 0 . 2 2 g の N - アゼチジン - 3 - イル - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド塩酸塩の 1 0 c m³ のアセトニトリル中混合物に加え、そして次に混合物を還流下で 3 時間にわたり加熱する。0 . 2 g の炭酸カリウムを加えた後に、混合物を還流下でさらに 1 5 時間にわたり加熱する。2 1 に冷却した後に、不溶性物質を濾過により除去しそして次に濾液を 4 0 において 2 . 7 k P a で濃縮乾固する。1 7 0 m g の無色ラッカーが得られ、そのラッカーをシリカカートリッジ (照会番号 S I L - 0 2 0 - 0 0 5 、フラッシュパック (Flash Pack)、ジョーンズ・クロマトグラフィー・リミテッド、ニューロード、ヘンゴード、ミッド・グラモルガン、C F 8 2 8 A U、英国) 上でのシクロヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1 混合物を用いて溶離するクロマトグラフィーにより精製する (6 c m³ / 分、5 - c m³ 画分)。R f = 5 / 5 7 を有する画分 (シクロヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1、シリカプレート、メルク (Merck) 照会番号 1 . 0 5 7 1 9、メルク K G a A、6 4 2 7 1 ダルムスタッド、ドイツ) を一緒にしそして 2 . 7 k P a で 4 0 において濃縮して 1 0 0 m g の 1 1 0 で溶融する (RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドを与える [¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ppm 単位) : 2.77 (mt : 2H) ; 2.98 (s : 3H) ; 3.38 (mt : 2H) ; 4.50 (s : 1H) ; 4.70 (mt : 1H) ; 7.11 (mt : 2H) ; 7.20 ~ 7.40 (mt : 2H) ; 7.34 (d , J = 8Hz : 2H) ; 7.41 (d , J = 8Hz : 2H) ; 7.72 (広い d , J = 8Hz : 1H) ; 8.40 (dd , J = 5 および 1.5Hz : 1H) ; 8.58 (d , J = 1.5Hz : 1H)] 。

【 0 1 4 7 】

(RS) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メタンスルホンアミドの 2 種の異性体はキラセル (CHIRAERL) O D キラル静止相上で分離することができる。

【 0 1 4 8 】

第一異性体 : [¹H NMR スペクトル (300 MHz , CDCl₃ , δ ppm 単位) : 2.82 (s : 3H) ; 2.87 (mt : 2H) ; 3.53 (mt : 2H) ; 4.29 (s : 1H) ; 4.47 (mt : 1H) ; 6.80 (mt : 3H) ; 7.19 (dd , J = 8 および 5Hz : 1H) ; 7.20 ~ 7.35 (mt : 4H) ; 7.62 (広い d , J = 8Hz : 1H) ; 8.45 (広い d , J = 5Hz : 1H) ; 8.59 (広い s : 1H)] 。

【 0 1 4 9 】

第二異性体 : [¹H NMR スペクトル (300 MHz , CDCl₃ , δ ppm 単位) : 2.82 (s : 3H) ; 2.87 (mt : 2H) ; 3.53 (mt : 2H) ; 4.29 (s : 1H) ; 4.48 (mt : 1H) ; 6.80 (mt : 3H) ; 7.19 (広い dd , J = 8 および 5Hz : 1H) ; 7.25 ~ 7.35 (mt : 4H) ; 7.62 (dt , J = 8 および 2Hz : 1H) ; 8.46 (dd , J = 5 および 2Hz : 1H) ; 8.59 (広い d : J = 2Hz : 1H)] 。

【 0 1 5 0 】

N - アゼチジン - 3 - イル - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド塩酸塩は下記の方法で得られる : 5 0 0 - c m³ の水素化器の中で、1 g の N - (1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イル) - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドの 2 . 5 c m³ の 1 M 塩酸と 0 . 4 1 c m³ の酢酸との混合物中溶液を 0 . 1 6 1 g の水酸化パラジウムの存在下で 3 0 バールの水素圧において 4 時間にわたり水素化する。触媒をセライト床上の濾過により除去しそして次に濾液を 4 0 において 2 . 7 k P a で濃縮乾固して 6 3 0 m g の 2 1 6 で溶融する N - アゼチジン - 3 - イル - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドを与える。

【 0 1 5 1 】

N - (1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イル) - N - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドは、工程を実施例 1 3 (方法 2) の通りにして下記の方法を行う

ことにより得ることができる：0.86 gのN-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミド、3.28 gのトリフェニルホスフィンおよび次に2 mlのアゾジカルボン酸ジエチルを連続的に2 gの1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール¹⁰の100 cm³のテトラヒドロフラン中溶液に加える。22 から29 への温度上昇並びにアゾジカルボン酸ジエチルの添加直後の沈澱の生成が観察される。22 における20時間後に、沈澱を濾過により除去しそして濾液を40 において2.7 kPaで濃縮乾固する。残渣を5 cm³のメタノールと共に20分間にわたり21 において粉碎して、1.07 gのN-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドが白色非晶質固体の形態で与える。

【0152】

1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オールは KATRITZKY A.R. et al., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) により記載された工程に従い製造することができる。

【0153】

3-[プロモ(4-クロロフェニル)メチル]ピリジンは下記の方法で得られる：3.5 cm³の臭化水素酸の酢酸中48%溶液および1 cm³の臭化アセチルを1.5 gの(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イルメタノールに加える。このようにして得られた琥珀色の混合物を還流下で4時間にわたり加熱しそして次に20 に冷却し、40 において2.7 kPaで濃縮乾固して、1.53 gの3-[プロモ(4-クロロフェニル)メチル]ピリジン(Rf = 75/90、254 nm、シリカプレート(Silia Plates)、照会番号1.05719、メルクKGA A、64271ダルムスタッド、ドイツ)を与える。²⁰

【0154】

4-(クロロフェニル)ピリジン-3-イルメタノールは下記の方法で得られる：20 cm³の4-クロロフェニルマグネシウムプロミドのエチルエーテル中1モル溶液を5 の3 gの3-ピリジン-カルボキシアルデヒドのテトラヒドロフラン中溶液に加える。20 に加熱した後に、混合物を15時間にわたり攪拌しながら反応させる。20 cm³の飽和塩化アンモニウム溶液を次に加え、引き続き20 cm³の酢酸エチルを加える。混合物を沈澱後に分離しそして有機相を追加の20 cm³の酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を一緒にし、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして次に40 において2.7 kPaで濃縮乾固する。得られた残渣をシリカ(アミコン(Amicon)、20-45 μm、500 gシリカ、カラム直径5 cm)上で、80:20から50:50のシクロヘキサン：酢酸エチル混合物を用いて0.4バールのアルゴン圧力下で溶離するクロマトグラフィーにかける。Rf = 13/53を有する化合物(メルクシリカプレート(Merck Silica Plaets)、照会番号1.05719、メルクKGA A、64271ダルムスタッド、ドイツ)を含有する画分と一緒にしそして40 において2.7 kPaで蒸発乾固して2.53 gの4-(クロロフェニル)ピリジン-3-イルメタノールを与える。³⁰

【0155】

実施例34

N-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-N-(3,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドは下記の方法で得られる：0.36 gの炭酸カリウムおよび27 mgのヨウ化カリウムを0.2 gの4,4'-ジフルオロベンズヒドリルクロリドおよび0.26 gのN-アゼチジン-3-イル-N-(3,5-ジフルオロフェニル)-塩酸塩⁴⁰の10 cm³のアセトニトリル中混合物に加え、そして次に混合物を還流下で3時間にわたり加熱する。21 に冷却した後に、不溶性物質を濾過により除去しそして次に濾液を40 において2.7 kPaで濃縮乾固する。残渣を30 cm³の酢酸エチルと共に粉碎しそして次に固体を濾過により除去する。濾液を40 において2.7 kPaで濃縮乾固しそして90 mgの薄黄色固体が得られ、その固体を2 gのグラフトシリカ(照会番号1225-6019、バリアン・アソシエーツ・インコーポレーテッド(Varian Associates, Inc.)、24201フランプトン・アベニュー、ハーバーシティ、CA 90710、米国)を含有するボンドエルトSCXカートリッジ上でのメタノール水性アンモニアの2 M溶液を用いて溶離するクロマトグラフィーにより精製する。Rf = 16⁵⁰

/ 8 2 を有する画分 (シクロヘキサン : 酢酸エチル 7 : 2、シリカプレート、メルク照会番号 1.05719、メルク K G a A、64271 ダルムスタッド、ドイツ) を一緒にしそして 2.7 k P a で 40 において濃縮して 243 m g の 98 で溶融する N - { 1 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドを与える [^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm 単位) : 2.74 (広い t, $J = 7\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.00 (s : 3H) ; 3.37 (広い t, $J = 7\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 4.43 (s : 1H) ; 4.69 (mt : 1H) ; 7.05 ~ 7.20 (mt : 6H) ; 7.28 (tt, $J = 9$ および 2.5Hz : 1H) ; 7.40 (mt : 4H)] 。

【 0 1 5 6 】

実施例 3 5

(R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドは下記の方法で得ることができる : 約 100 m g の (4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) クロロメタン、143 m g の N - アゼチジン - 3 - イル - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミド塩酸塩、17 m g のヨウ化カリウムおよび 200 m g の炭酸カリウムの 5 c m³ のアセトニトリル中混合物を約 18 時間にわたり 20 付近の温度において攪拌する。反応混合物を次に還流下で 3 時間にわたり加熱し、17 m g のヨウ化カリウムを補充しそして還流下でさらに 2 時間にわたり保つ。20 付近の温度に冷却した後に、反応媒体を焼結ガラス上で濾過する。固体をアセトニトリルでそして次に 3 c m³ の酢酸エチルで 2 回すすぐ。濾液を減圧下で濃縮乾固する。230 m g の薄黄色ペーストが得られ、そのペーストをシリカ [4 メルクキーセルゲル (Merck Kieselgel) 60 F 254 分取プレート 20 × 20 c m 厚さ 0.5 m m] 上でのメタノール - ジクロロメタン (5 - 95 容量) 混合物を用いて溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製する。所望する生成物に相当する区域の溶離、焼結ガラス上での濾過および次の 40 付近の温度における減圧下での溶媒の蒸発後に、12 m g の (R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホンアミドが得られる [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : 2.82 (s : 3H) ; 2.96 (未分割錯体 : 2H) ; 3.50 ~ 3.80 (mt : 2H) ; 4.33 (未分割錯体 : 1H) ; 4.54 (mt : 1H) ; 6.82 (mt : 3H) ; 7.20 ~ 7.45 (mt : 6H) ; 8.53 (広い d, $J = 5.5\text{Hz} : 2\text{H}$)] 。

【 0 1 5 7 】

(R S) - N - { 1 - [(4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イルメチル] アゼチジン - 3 - イル } - N - (3, 5 - ジフルオロフェニル) メタンスルホンアミドの 2 種の異性体はキラセル O D キラル静止相上で分離することができる。

【 0 1 5 8 】

第一異性体 : [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : 2.83 (s : 3H) ; 2.87 (広い t, $J = 7.5\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.51 (mt : 1H) ; 3.60 (mt : 1H) ; 4.24 (s : 1H) ; 4.50 (mt : 1H) ; 6.82 (mt : 3H) ; 7.20 ~ 7.35 (mt : 6H) ; 8.50 (広い d, $J = 5.5\text{Hz} : 2\text{H}$)] 。

【 0 1 5 9 】

第二異性体 : [^1H NMR スペクトル (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm 単位) : 2.83 (s : 3H) ; 2.88 (t, $J = 7.5\text{Hz} : 2\text{H}$) ; 3.51 (mt : 1H) ; 3.61 (mt : 1H) ; 4.25 (s : 1H) ; 4.51 (mt : 1H) ; 6.81 (mt : 3H) ; 7.20 ~ 7.35 (mt : 6H) ; 8.50 (広い d, $J = 5.5\text{Hz} : 2\text{H}$)] 。

【 0 1 6 0 】

(4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) クロロメタンは下記の方法で製造することができる : 0.0598 c m³ の塩化チオニルを 0 付近の温度に冷却された 100 m g の (4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) メタノールの 2 c m³ のトルエン中懸濁液に加える。0 付近の温度における 2 時間および 20 付近の温度における 1 時間後に、反応媒体を減圧下で濃縮する。約 100 m g の (4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) クロロメタンが白色固体の形態で得られる。

【 0 1 6 1 】

(4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) メタノールは下記の方法で製造することができる: 348 mg のテトラホウ水素化ナトリウムを、20 付近の温度において、2 g の 4 - (4 - クロロベンゾイル) ピリジンの 160 cm³ のエタノール中溶液に加える。20 付近の温度において2時間にわたり攪拌した後に、90 mg のテトラホウ水素化ナトリウムを加える。同じ温度における約1.5時間後に、反応媒体を200 cm³ のジクロロメタンおよび200 cm³ の水で希釈する。水相のpHを約13 cm³ の1 N塩酸水溶液の添加により約5の値に調節する。傾斜後に、水相を100 cm³ のジクロロメタンで3回抽出する。有機相を一緒にし、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下で濃縮する。2 g の(4 - ピリジル) (4 - クロロフェニル) メタノールがこのようにして白色粉末の形態で得られる。

10

【0162】

実施例36

24.4 mg の水素化ナトリウムの鉱油中75%分散液を、室温においてアルゴン雰囲気下で、330 mg の{1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} (3,5 - ジフルオロベンジル) アミンの25 cm³ のテトラヒドロフラン中溶液に加える。混合物を室温において1時間にわたり攪拌し、その後、それに59 mm³ のクロロ蟻酸メチルを加え、そして次に攪拌を18時間にわたり同一条件下で維持する。反応混合物に0.3 cm³ の蒸留水を補充しそしてテトラヒドロフランを回転蒸発器中で追い出す。得られた残渣をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして減圧下(2.7 kPa)で濃縮乾固する。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュ

20

クロマトグラフィー[溶離剤: ジクロロメタン/メタノール(97.5/2.5容量)]により精製する。328 mg の{1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - (3,5 - ジフルオロベンジル) カルバミン酸メチルが無色油の形態で得られる[¹H NMR スペクトル(300 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.97 (mt: 2H); 3.39 (mt: 2H); 3.71 (s: 3H); 4.24 (広い s: 1H); 4.45 (未分割錯体: 1H); 4.57 (s: 2H); 6.65 ~ 6.80 (mt: 3H); 7.15 ~ 7.30 (mt: 8H)]。

【0163】

実施例37

(RS) - N - {1 - [(4 - クロロフェニル)ピリミジン - 5 - イルメチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (3,5 - ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドは、工程を実施例33の通りにして、0.16 g の(RS) - 5 - [ブromo - (4 - クロロフェニル)メチル]ピリミジン臭化水素酸塩、5 cm³ のアセトニトリル中の0.131 g のN - アゼチジン - 3 - イル - N - (3,5 - ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド塩酸塩、303 mg の炭酸カリウムおよび95 mg のヨウ化カリウムで出発して行うことにより得ることができ、26 mg の(RS) - N - {1 - [(4 - クロロフェニル)ピリミジン - 5 - イルメチル]アゼチジン - 3 - イル} - N - (3,5 - ジフルオロフェニル)メチルスルホンアミドがこのようにして黄色フォームの形態で得られる[¹H NMR スペクトル(400 MHz, CDCl₃, δ ppm単位): 2.83 (s: 3H); 2.91 (mt: 2H); 3.57 (mt: 2H); 4.31 (s: 1H); 4.50 (mt: 1H); 6.75 ~ 6.90 (mt: 3H); 7.29 (s: 4H); 8.71 (s: 2H); 9.08 (s: 1H)]。

30

40

【0164】

本発明による薬剤は、純粋状態の、または不活性もしくは生理学的に活性であることができる任意の他の製薬学的に適合する生成物と組み合わせる組成物の形態の、式(I)の化合物またはそのような化合物の異性体もしくは塩の少なくとも一種からなる。本発明による薬剤は、経口的に、非経口的に、直腸にもしくは局所的に用いることができる。

【0165】

経口投与のための固体組成物として、錠剤、丸剤、散剤(ゼラチンカプセル剤、薬袋(sachets))もしくは顆粒剤を用いることができる。これらの組成物において、本発明による有効成分は、アルゴン気流下で、澱粉、セルロース、ショ糖、ラクトースもしくはシリカのような、1種もしくはそれ以上の不活性希釈剤と混合される。これらの組成物

50

はまた、希釈剤以外の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクのような 1 種もしくはそれ以上の潤滑剤、着色剤、コーティング（糖衣錠）または艶出剤を含んでなることもできる。

【0166】

経口投与のための液体組成物として、水、エタノール、グリセロール、植物油もしくはパラフィン油のような不活性希釈剤を含有する製薬学的に許容しうる液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤及びエリキシル剤を用いることができる。これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば、湿潤剤、甘味料、増粘剤、香料もしくは安定剤を含んでなることができる。

【0167】

非経口投与のための滅菌組成物は、好ましくは、水性もしくは非水性である液剤、懸濁剤または乳剤であることができる。溶媒もしくはビヒクル (vehicle) として、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注入可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルもしくは他の適当な有機溶媒を用いることができる。これらの組成物はまた、添加剤、特に湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散助剤及び安定剤を含有することもできる。滅菌はいくつかの方法で、例えば、無菌濾過により、組成物に滅菌剤を導入することにより、照射により、もしくは加熱することにより実施することができる。それらはまた、使用時に滅菌水もしくは任意の他の注入可能な滅菌媒質に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で製造することもできる。

10

【0168】

直腸投与のための組成物は、座薬もしくは直腸投与カプセル剤であり、これらは、有効生成物に加えて、ココアバター、半合成グリセリドもしくはポリエチレングリコールのような賦形剤を含有する。

20

【0169】

局所投与のための組成物は、例えば、クリーム、ローション、洗眼薬、うがい薬、点鼻薬もしくはエ-ロゾル剤であることができる。

【0170】

ヒト治療において、本発明による化合物は、精神分裂病を包含する精神病、不安障害、鬱病、癲癇、神経変性、小脳及び旧小脳 (Spinocerebellar) 障害、認識障害、頭蓋外傷、パニック発作、末梢ニューロパシー、緑内障、片頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、レイノー症候群、振せん、強迫性障害、老年痴呆、胸腺障害、トゥレット症候群、遅発性ジスキネシア、双極性障害、癌、薬剤により誘発される運動障害、失調症、内毒素血症性ショック、出血性ショック、低血圧症、不眠症、免疫学的疾患、多発性硬化症、嘔吐、喘息、食欲障害（過食症、食欲不振）、肥満症、記憶障害、腸通過障害 (intestinal transit disorders) の処置及び／もしくは予防のために、慢性処置及びアルコールもしくは薬物乱用（例えば、オピオイド、バービツレート、大麻、コカイン、アンフェタミン、フェンシクリド、幻覚誘発薬、ベンゾジアゼピン）からの離脱において、鎮痛薬もしくは麻酔性及び非麻酔性の薬剤の鎮痛活性の増強剤として特に有用である。

30

【0171】

用量は、所望の効果、処置の期間及び用いる投与の経路により決まり；それらは一般に、1 mg ~ 250 mg の有効物質の範囲の単位用量で成人に対して経口的に 1 日につき 5 mg ~ 1000 mg の間である。

40

【0172】

一般に、医師が、年齢、体重及び処置する被験体に固有の任意の他の因子により適切な投与量を決定する。

【0173】

以下の実施例は、本発明による組成物を例示する：

実施例 A

50 mg の用量の有効生成物を含有しそして以下の組成を有するゼラチンカプセル剤を通常の技術に従って製造する：

50

- 式 (I) の化合物	5 0 m g
- セルロース	1 8 m g
- ラクトース	5 5 m g
- コロイドシリカ	1 m g
- ナトリウムカルボキシメチル澱粉	1 0 m g
- タルク	1 0 m g
- ステアリン酸マグネシウム	1 m g

実施例 B

5 0 m g の用量の有効生成物を含有しそして以下の組成を有する錠剤を通常の技術に従って製造する：

- 式 (I) の化合物	5 0 m g
- ラクトース	1 0 4 m g
- セルロース	4 0 m g
- ポリビドン	1 0 m g
- ナトリウムカルボキシメチル澱粉	2 2 m g
- タルク	1 0 m g
- ステアリン酸マグネシウム	2 m g
- コロイドシリカ	2 m g
- ヒドロキシメチルセルロース、グリセリン、 酸化チタン (7 2 - 3 . 5 - 2 4 . 5) の 混合物	1 個の最終フィルム被覆錠剤が 2 4 5 m g を含有するのに足る 量

10

20

実施例 C

1 0 m g の有効生成物を含有しそして以下の組成を有する注入可能な液剤を製造する：

- 式 (I) の化合物	1 0 m g
- 安息香酸	8 0 m g
- ベンジルアルコール	0 . 0 6 m l
- 安息香酸ナトリウム	8 0 m g
- エタノール、9 5 %	0 . 4 m l
- 水酸化ナトリウム	2 4 m g
- プロピレングリコール	1 . 6 m l
- 水	適当量 4 m l

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/397	(2006.01)	A 6 1 K	31/397
A 6 1 K	31/425	(2006.01)	A 6 1 K	31/425
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433
A 6 1 K	31/4427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4427
A 6 1 K	31/4523	(2006.01)	A 6 1 K	31/4523
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/12
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30
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	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00

(72)発明者 ブーケレル, ジャン

フランス・エフ - 9 3 7 0 0 ドランシ・リュデレマンシパシヨン 4 0

(72)発明者 フイロシユ, ブルノ

フランス・エフ - 9 4 0 0 0 クレティユ・アベニユードサンテユール 9

(72)発明者 グリソニ, セルジユ

フランス・エフ - 9 4 6 0 0 ショワシルロワ・リュバブーフ 1 7

(72)発明者 ヒツテインガー, アウグステイン

フランス・エフ - 9 1 4 3 0 イグニ・リュガリエニ 1 1

(72)発明者 ミエル, ミカエル

フランス・エフ - 7 8 8 6 0 サンノムラブレテシユ・アレーデュプリウール 3

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平 0 3 - 0 3 8 5 6 5 (J P , A)

特開平 0 5 - 2 0 1 9 7 1 (J P , A)

国際公開第 9 9 / 0 0 1 4 5 1 (W O , A 1)

国際公開第 9 7 / 0 0 1 5 5 6 (W O , A 1)

特開昭 4 9 - 1 0 9 3 6 9 (J P , A)

米国特許第 0 5 6 6 5 7 1 9 (U S , A)

米国特許第 0 5 5 4 5 6 3 6 (U S , A)

米国特許第 0 5 5 5 6 8 6 1 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 205/04

C07D 401/12

C07D 403/06 ~ 12

C07D 417/12

A61K 31/397 ~ 506

A61P 3/04

A61P 9/00

A61P 25/00 ~ 36

A61P 27/06

A61P 35/00

A61P 37/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)