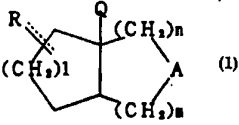
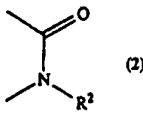
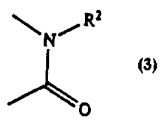


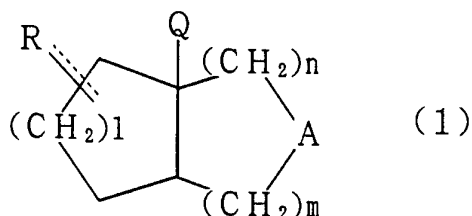


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

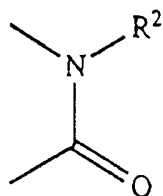
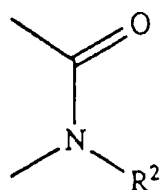
(51) 国際特許分類6 C07D 209/52, 221/04, 215/22, A61K 31/40, 31/435, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO96/41796 (43) 国際公開日 1996年12月27日 (27.12.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01565 (22) 国際出願日 1996年6月7日 (07.06.96) (30) 優先権データ 特願平7/170329 1995年6月12日 (12.06.95) JP 特願平7/274654 1995年9月27日 (27.09.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小川和男(OGAWA, Kazuo) [JP/JP] 〒359 埼玉県所沢市小手指町1-28-18 Saitama, (JP) 山脇一郎(YAMAWAKI, Ichiro) [JP/JP] 〒350-11 埼玉県川越市大字笠幡85-29 Saitama, (JP) 鐘田 学(KANEDA, Manabu) [JP/JP] 〒359 埼玉県所沢市西所沢1-14-3-901 Saitama, (JP) 有馬 隆(ARIMA, Takashi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市末広4-1-9 Tokushima, (JP)		山本潤二(YAMAMOTO, Junji) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市中前川町1-15 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 田村 巖(TAMURA, Iwao) 〒560 大阪府豊中市寺内1丁目4番5-103号 田村特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : BICYCLOLACTAM COMPOUNDS, USE OF THE SAME AND INTERMEDIATE IN THE PRODUCTION OF THE SAME (54) 発明の名称 ビシクロラクタム化合物、その用途及びその製造中間体    (57) Abstract Bicyclic lactam compounds represented by general formula (1) are useful as the active ingredient of medicines having an excellent anxiolytic effect and a high safety with little side effects such as a hypnotic effect, a muscle relaxing effect, a sedative effect, etc. In said formula, R represents oxo or -OR¹ (wherein R¹ represents hydrogen or acyl); A represents one of the following groups (2) and (3); Q represents hydrogen or lower alkyl; l is 1 or 2, m is 0 or 1; and n is 0, 1 or 2, provided that m and n are not 0 at the same time; R² represents optionally substituted benzoyl.		

(57) 要約

一般式(1)で表されるビスクロラクタム化合物は、優れた抗不安作用を有し、安全性が高く、しかも睡眠増強作用、筋弛緩作用、鎮静作用等の副作用が非常に少ない医薬の有効成分として有用である。



[式中、Rはオキシ基又は $-OR^1$ であり、 R^1 は水素原子又はアシル基であり、Aは式(2)又は(3)の基であり、Qは水素原子又は低級アルキル基であり、1は1又は2を、mは0又は1を、nは0、1又は2を示す。但し、m、nが同時に0の場合を除く。]



(R^2 は置換基を有していてもよいベンゾイル基を示す。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	グアム	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国					VN	ベトナム

- 1 -

明 細 書

ビスクロラクタム化合物、その用途及びその製造中間体

(技術分野)

本発明は、新規なビスクロラクタム化合物、その用途及びそれらの製造中間体に関する。本発明化合物は、優れた抗不安作用を有し、抗不安薬として有用である。

(背景技術)

近年、社会環境の急速な多様化に伴い、不安症で悩む人の数は増加しており、心身医学療法及び優れた治療薬の開発が期待されている。

従来、抗不安薬として、例えばジアゼパム等のベンゾジアゼピン系化合物が広く用いられてきた。しかし、この薬物群には一般に睡眠増強作用、筋弛緩作用、鎮静作用等の副作用が発現する。又、近年該ベンゾジアゼピン系化合物とは異なる作用機序をもつ抗不安薬として、ブスピロン等のセロトニン系の抗不安薬が開発されている。これらのセロトニン系薬剤は一般にベンゾジアゼピン系薬剤と比較して、睡眠増強作用、筋弛緩作用、鎮静作用等の副作用が軽減されていることが報告されているが、抗不安効果が弱く、またドーパミン・アンタゴニスト作用に起因すると考えられる自発運動量低下や、セロトニン1Aレセプターに対するフルアゴニストとしての性質に起因すると考えられるセロトニンシンドロームを引き起こす等の問題点がある。

本発明に類似の化合物としては、国際公開番号WO 91/11434号公報に脳機能改善作用、脳代謝賦活・保護作用及び抗老人性痴呆作用を有するビスクロラクタム化合物が開示されているが、本発明化合物とはビスクロ環上の炭素原子に直接結合する置換基を有するか否かという点で相異なる。

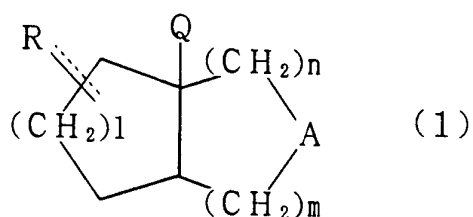
また、該国際公開公報に記載の化合物は経口投与した場合、代謝物が多く産生されるので、有効成分ではない物も投与することとなり、医薬品開発には不適であるが、本発明化合物は代謝物がより少なく、安全性が高い。

- 2 -

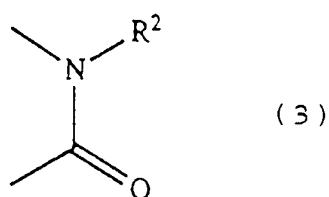
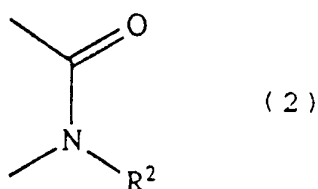
本発明の目的は、優れた抗不安作用を有し、安全性が高く、しかも睡眠増強作用、筋弛緩作用、鎮静作用等の副作用が非常に少ない医薬の有効成分として有用な新規なビスクロラクタム化合物及びそれらの製造中間体を提供することにある。

(発明の開示)

本発明は、一般式(1)で表されるビスクロラクタム化合物に係る。



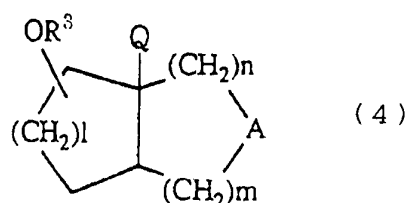
[式中、Rはオキシ基又は $-OR^1$ であり、 R^1 は水素原子又はアシル基であり、Aは式(2)又は(3)の基であり、Qは水素原子又は低級アルキル基であり、1は1又は2を、mは0又は1を、nは0、1又は2を示す。但し、m、nが同時に0の場合を除く。]



(R^2 は置換基を有してもよいベンゾイル基を示す。)

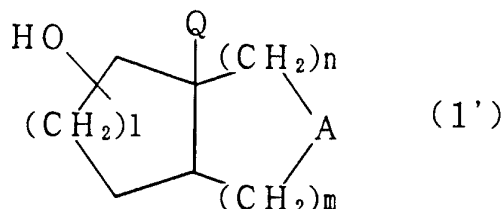
また本発明は一般式(4)で表されるビスクロラクタム化合物に係る。

- 3 -



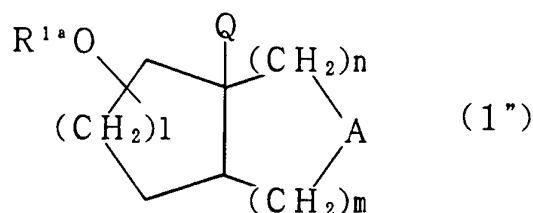
(式中、A、Q、l、m、nは前記に同じ。R³は置換基を有してもよいベンジル基を示す。)

また本発明は一般式(4)で表されるビスクロラクタム化合物を適当な溶媒中、触媒の存在下で水素置換することを特徴とする一般式(1')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法に係る。



(式中、A、Q、l、m及びnは前記に同じ。)

更に本発明は一般式(1')で表されるビスクロラクタム化合物を適当な溶媒中、アシル化反応を行うことを特徴とする一般式(1'')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法に係る。



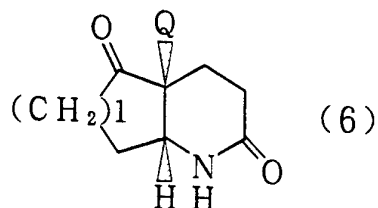
(式中、A、Q、l、m及びnは前記に同じ。R¹はアシル基を示す。)

更に本発明は一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表されるビスクロラクタム化合物を適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることを特徴とする一般式(1''')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法に係る。

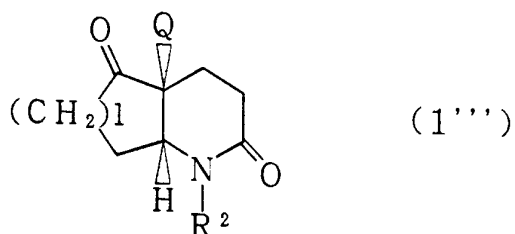


- 4 -

(式中、 R^2 は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。)



(式中、Q及び1は前記に同じ。)



(式中、 R^2 、Q及び1は前記に同じ。)

また本発明は上記ビスクロラクタム化合物の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする医薬組成物に係る。

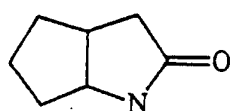
更に本発明は上記ビスクロラクタム化合物の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする抗不安薬に係る。

また本発明は上記ビスクロラクタム化合物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することからなる不安症を治療する方法、更には不安症の治療用の医薬を製造するための上記ビスクロラクタム化合物の使用をも含む。

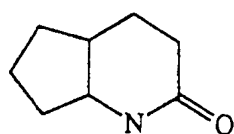
一般式(1)で表されるビスクロラクタム化合物は優れた抗不安作用を有し、安全性が高く、しかも副作用が少なく、医薬として有用である。また、一般式(4)で表されるビスクロラクタム誘導体は化合物(1)を製造するための中間体として有用である。

上記一般式(1)又は(4)のビスクロラクタム化合物には、ビスクロ環に基づく立体異性体、更にはビスクロ環の橋頭位の炭素原子及び R^1O- 又は R^3O- が結合した炭素原子に基づく幾何異性体及び光学異性体が存在するが、本発明はいずれの異性体をも包含する。

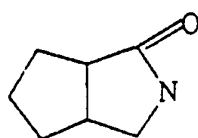
上記一般式(1)又は(4)の化合物におけるビスクロ環骨格は1、m及びnの数により以下の14通りの場合が考えられるが、全ての場合を包含する。



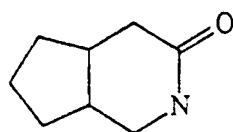
(a)



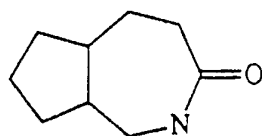
(b)



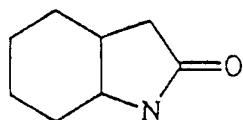
(c)



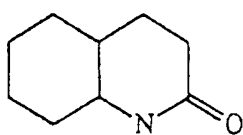
(d)



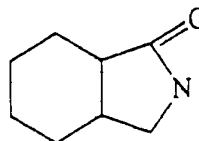
(e)



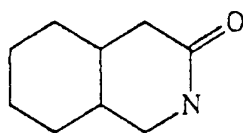
(f)



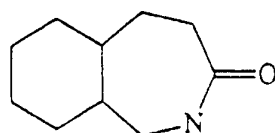
(g)



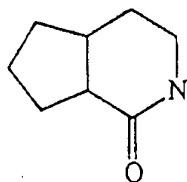
(h)



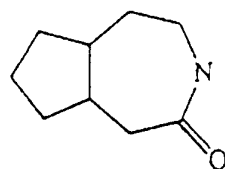
(i)



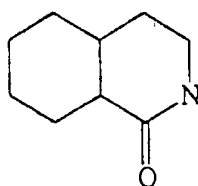
(j)



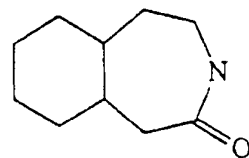
(k)



(l)



(m)

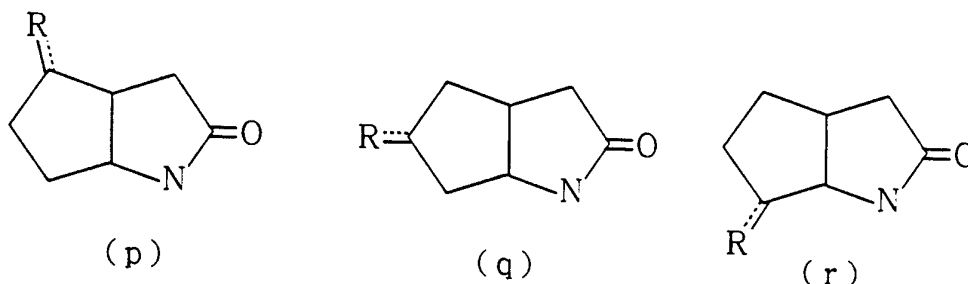


(n)

上記のうち、好ましくは m 又は n が0の場合、即ち(a)、(b)、(c)、(f)、(g)、(h)、(k)又は(m)の場合であり、より好ましくは1が1、 m が0、 n が2の場合、即ち(b)又は(k)の場合である。

本発明において、 R で示される置換基がオキシ基の場合、ビスクロラクタム環上の炭素原子との結合は二重結合を示す。

上記一般式(1)で示される化合物の置換基 R 〔一般式(4)で示される化合物においては置換基 $-OR^3$ 〕のビスクロラクタム環上の置換位置としては例えば前記ビスクロラクタム環骨格(a)で示せば下記の3通りの場合が考えられ、全ての場合を包含するが、例えば下記(p)又は(r)といったビスクロラクタム環の橋頭原子の隣の炭素原子上が好ましい。その他のビスクロラクタム環骨格(b)～(n)の場合も同様である。



本発明において、 R^2 で示される置換基を有してもよいベンゾイル基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基又はアミノ基を置換基として有してもよいベンゾイル基が挙げられ、好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を置換基として有してもよいベンゾイル基であり、より好ましくは低級アルコキシ基を有するベンゾイル基である。置換基の数は1～3個であるのが好ましい。また、置換基の置換位置としてはベンゾイル基のフェニル環上のオルト位、メタ位及びパラ位の何れに置換されていてもよい。 R^3 で示される置換基を有してもよいベンジル基としては、フェニル環上に置換基として、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を1～3個有してもよいベンジル基が挙げられ、好ましくは無置換のベンジル基である。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素原子である。低級アルキル基としては

炭素数1～6の直鎖状或いは分枝状のアルキル基が好ましく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル基等を例示でき、好ましくはメチル又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状或いは分枝状のアルコキシ基が好ましく、例えばメトキシ、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、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示でき、好ましくはメトキシ又はエトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

R^1 又は R^{1*} で示されるアシル基としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基を広く示すことができ、脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル基等の炭素数2～6の脂肪族アシル基が挙げられ、芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、3-トルイル、4-トルイル、2-メトキシベンゾイル、2,4-ジメトキシベンゾイル、 α -ナフチルカルボニル、 β -ナフチルカルボニル基等が挙げられるが、好ましくはアセチル、ベンゾイル基であり、より好ましくはアセチル基である。

Qで示される低級アルキル基としては、上述のものが挙げられるが、好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

Xで示されるハロゲン原子としては上述のハロゲン原子が例示でき、好ましくは塩素原子である。

上記一般式(1)又は(4)で表される化合物のうち、環構造としては m 又は n が0(但し m と n が同時に0の場合を除く)である化合物が好ましく、 l が1、 m が0、 n が2である化合物がより好ましい。更には一般式(1)で表される化合物のうちRが $-OR^1$ の化合物においては、 R^1 が水素原子又はアセチル基、 R^2 が低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、Qが水素原子であり、 l が1、 m が0、 n が2の場合である化合物がより好ましく、その中でも、 R^1 が水素原子、 R^2 がメトキシ基を有するベンゾイル

基、Qが水素原子であり、lが1、mが0、nが2の場合である化合物が特に好ましい。

また、一般式(1)で表される化合物のうち、Rがオキシ基である化合物においては、R²が低級アルコキシ基又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、Qが水素原子又は低級アルキル基であり、lが1、mが0、nが2の場合である化合物がより好ましく、その中でも、R²がメトキシ基又はメチル基を有するベンゾイル基、Qが水素原子又はメチル基であり、lが1、mが0、nが2の場合である化合物が特に好ましい。

また、一般式(4)で表される化合物においては、R²が低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、R³がベンジル基、Qが水素原子であり、lが1、mが0、nが2の場合である化合物がより好ましく、その中でも、R²がメトキシ基を有するベンゾイル基、R³がベンジル基、Qが水素原子であり、lが1、mが0、nが2の場合である化合物が特に好ましい。

上記一般式(1)又は(4)で表される具体的化合物としては、7-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-ベンゾイル-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(p-トルオイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-ベンゾイル-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロベンゾイル)-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(p-トルオイル)-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン、7-

- 9 -

ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0]
ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-ベンゾイル-2-アザビシクロ [4.
3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)
-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(p
-トルオイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒド
ロキシ-2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0]
ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-3-ア
ザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-ベンゾイル-
3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-
フルオロベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-
ヒドロキシ-3-(p-トルオイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-
2-オン、7-ヒドロキシ-3-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-3-アザ
ビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-アセトキシ-2-(4-メトキシ
ベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-アセトキ
シ-2-ベンゾイル-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ア
セトキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノ
ナン-3-オン、7-アセトキシ-2-(p-トルオイル)-2-アザビシクロ
[4.3.0] ノナン-3-オン、7-アセトキシ-2-(2,4-ジメトキシベ
ンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-アセトキシ
-3-(4-メトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2
-オン、7-アセトキシ-3-ベンゾイル-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナ
ン-2-オン、7-アセトキシ-3-(4-フルオロベンゾイル)-3-アザビ
シクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-アセトキシ-3-(p-トルオイル)
-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-アセトキシ-3-(2,
4-ジメトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、
6-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [3.
3.0] オクタン-3-オン、7-ベンジルオキシ-3-ベンゾイル-3-アザ
ビシクロ [3.3.0] オクタン-2-オン、8-ベンジルオキシ-3-(4-フ

ルオロベンゾイル) - 3-アザビシクロ [5. 3. 0] デカン-2-オン、2-ベンジルオキシ-7- (p-トルオイル) - 7-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8-オン、7-ベンジルオキシ-2- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 4. 0] デカン-3-オン、2-ベンジルオキシ-8- (4-メトキシベンゾイル) - 8-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-7-オン、7-ベンジルオキシ-3-ベンゾイル-3-アザビシクロ [4. 4. 0] デカン-4-オン、8-ベンジルオキシ-3- (4-フルオロベンゾイル) - 3-アザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカン-4-オン、9-ベンジルオキシ-4- (p-トルオイル) - 4-アザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカン-3-オン、3- (4-メトキシベンゾイル) - 3-アザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカン-4, 8-ジオン、2- (4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 4. 0] デカン-3, 7-ジオン、2- (4-メチルベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (3-エチルベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (2-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (3-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (2, 6-ジメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、6-メチル-2- (4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン、6-エチル-2- (4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3, 7-ジオン等が例示できる。

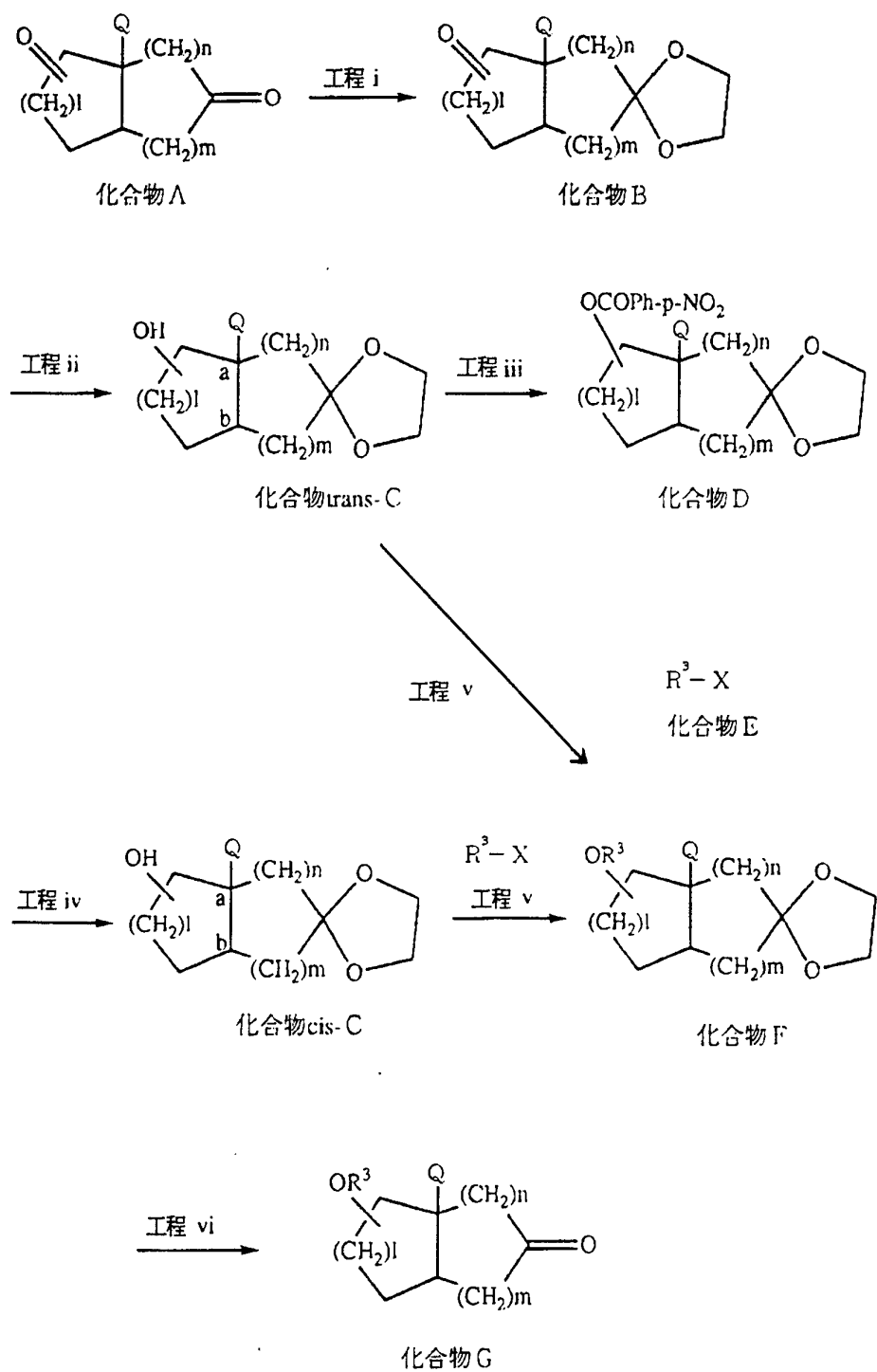
好ましい化合物としては、7-ベンジルオキシ-2- (4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-

2-ベンゾイル-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(p-トルオイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(p-トルオイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ベンジルオキシ-3-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-ベンゾイル-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(4-フルオロベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(p-トルオイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-フルオロベンゾイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-(p-トルオイル)-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-アセトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.4.0] デカン-3,7-ジオン、2-(4-メチルベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(2-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-2-

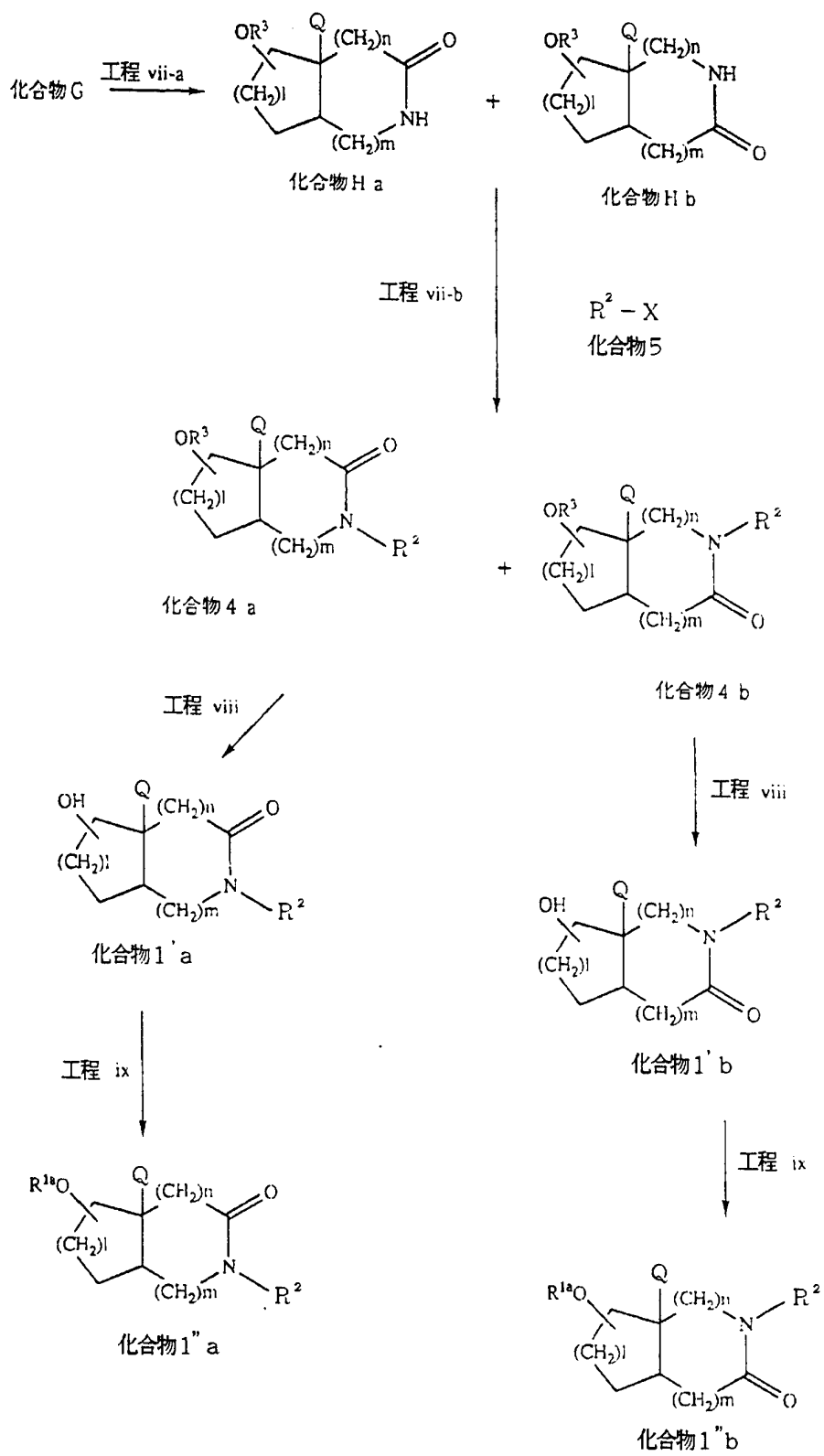
アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(2,6-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,4-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,5-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、6-メチル-2-(4-メトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン等が挙げられ、より好ましくは7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-ベンゾイル-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(4-フルオロベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(p-トルオイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-2-(2,4-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゾイル) -3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-フルオロベンゾイル) -3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、7-ヒドロキシ-3-(p-トルオイル) -3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オン、2-(4-メチルベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3-メトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(2,4-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,4-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,5-ジメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオン、2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) -2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3,7-ジオンである。

本発明におけるビシクロラクタム化合物のうち置換基Rが-OR¹である化合物は例えば次の反応工程式に従い合成される。

- 13 -



-14-



(式中、Q、R²、R³、l、m及びnは前記に同じ。R^{1*}はアシル基であり、R⁴は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、Xはハロゲン原子を示す。)

上記において、R^{1*}で表されるアシル基としては上述のものが例示でき、R⁴で表される低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子としては上述のものが例示でき、Xで示されるハロゲン原子としては上述のものが例示できる。

(工程 i) ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 42, 3764~3767 (1977)、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサエティー, ケミカル コミュニケーション (J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 24, 2759~60 (1994)、ケミストリー レターズ (Chem. Lett.), 9, 1437~40 (1985) 等に記載の方法により合成される公知化合物Aを適当な溶媒中、酸触媒下でエチレングリコールと反応させることにより化合物Bを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が使用できる。酸触媒としては例えば、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。反応は化合物Aに対してエチレングリコール及び酸触媒を1~2倍モル量程度用いて行われる。反応温度は80℃~溶媒の沸点温度程度とするのがよく、反応時間は1~8時間、好ましくは4~7時間程度で反応は完結する。本発明により得られる化合物Bは単離し、又は単離することなく引き続き次の反応に利用できる。

(工程 ii) 次に化合物Bを適当な溶媒中、還元剤を作用させることにより、橋頭原子aに結合した水素原子に対し、トランス位に水酸基を置換した化合物 trans-Cを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。還元剤としては例えば、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

反応は化合物Cに対し還元剤を1～1.5倍モル量程度用いて行われる。反応温度は-5℃～室温、好ましくは0～10℃程度とし、反応時間は1～3時間程度とするのが好ましい。本反応により得られる化合物trans-Cは単離し、又は単離することなく、反応(iii)又は(v)に利用できる。

(工程iii) 化合物trans-Cを適当な溶媒中、p-ニトロ安息香酸、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルとを反応させることにより化合物Dを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が使用できる。反応は化合物trans-Cに対し、それぞれ1～3倍モル量程度用いて行われる。反応温度は-5～50℃、好ましくは0℃～室温程度とし、反応時間は1～15時間、好ましくは6～12時間程度とするのがよい。本反応により得られる化合物Dは単離し、又は単離することなく次の反応に利用できる。

(工程iv) 化合物Dを適当な溶媒中、陰イオン交換樹脂を用いることにより加水分解させ、橋頭原子aに結合した水素原子に対し、シス位に水酸基を置換した化合物cis-Cを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類が使用できる。反応は化合物cis-Cに対し、陰イオン交換樹脂を1～10倍モル量程度用いて行われる。反応温度は室温～100℃とし、反応時間は10～24時間程度とするのがよい。本反応により得られる化合物cis-Cは単離し、又は単離することなく次の反応に利用できる。

(工程v) 工程(ii)または(iv)で得られた化合物Cを適当な溶媒中、塩基の存在下で公知化合物Eと反応させることにより化合物Fを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、

水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等が使用できる。反応に際し、これら塩基及び化合物Eは化合物Cに対して1～2倍モル量程度用いられる。反応温度は室温～100℃、好ましくは室温～70℃程度とするのがよく、反応時間は8時間～30時間、好ましくは20～28時間程度とするのがよい。本反応により得られる化合物Fは単離し、又は単離することなく次の反応に利用できる。

(工程vi) 化合物Fを適当な溶媒中、酸により脱ケタール化し、化合物Gを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸等の有機酸、塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸等の無機酸類が用いられる。反応温度は0～60℃、好ましくは10～70℃程度とするのがよい。反応時間は2～8時間程度とするのがよい。本反応により得られる化合物Gは単離し、又は単離することなく次の反応に利用できる。

(工程vii-a) 化合物Gを適当な溶媒中、ヒドロキシルアミン及び酢酸ナトリウムと反応させることにより、化合物Gのオキシム体を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。ヒドロキシルアミン及び酢酸ナトリウムは化合物Gに対し、1.5～2倍モル量程度用いる。反応温度は0～50℃、好ましくは室温とするのがよい。反応時間は5～8時間とするのがよい。

次に得られた化合物Gのオキシム体を適当な溶媒中、塩基の存在下、p-トルエンスルホン酸クロリドと反応させ、化合物Gのp-トシル酸エステル体を得る。これに同じ溶媒中シリカゲルを添加し、ベックマン転位反応により化合物Ha及び化合物Hbの混合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロ

ロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が用いられる。塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類が用いられる。反応は化合物Gのオキシム体に対し、塩基及びp-トルエンスルホン酸クロリドを2~3倍モル量程度用いる。トシル化における反応温度は0~10℃程度がよく、反応時間は4~8時間程度がよい。シリカゲル中、ベックマン転位での反応温度は10~30℃程度がよく、反応時間は12~24時間程度がよい。

(工程vii-b) 得られた化合物Ha及びHbの混合物と化合物5とを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより化合物4a及び化合物4bを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が用いられる。塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類が用いられる。反応は混合物に対し、化合物5及び塩基を1~2倍モル量程度用いる。反応温度は、0~50℃程度、好ましくは10~35℃程度とするのがよく、反応時間は12~36時間、好ましくは24~36時間程度である。本発明により得られる化合物4a及び4bの混合物は、クロマトグラフィー等の常法により分離精製することができる。本反応により得られる化合物4a又は化合物4bはそれぞれを単離し、又は単離することなく次の反応に利用できる。

(工程viii) 化合物4a又は化合物4bは適当な溶媒中、触媒存在下、水素置換することにより化合物1'a又は1'bを得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類が用いられる。触媒としては、例えばパラジウム-炭素、白金等が使用できる。反応は化合物4a又は化合物4bに対し、触媒を0.5~1重量比用いるのが好ましい。反応温度は室温~50℃程度が好ましい。反応時間は10~20時間程度である。

(工程ix) 化合物1' a又は化合物1' bを適当な溶媒中、特開昭61-106593号公報等に記載のアシル化反応により、化合物1" a又は化合物1" bを得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等が用いられる。

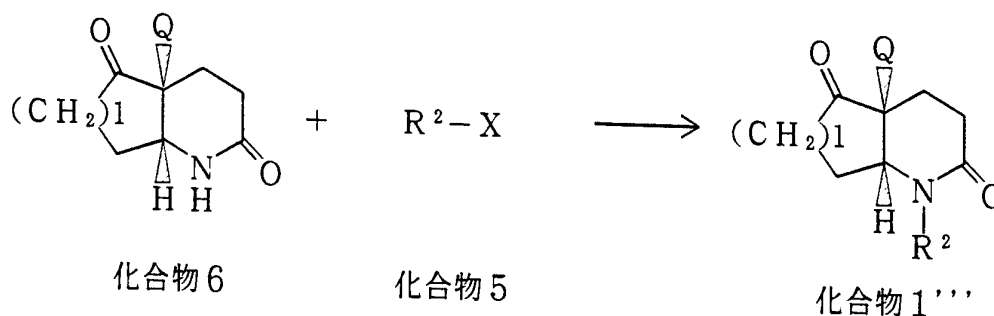
アシル化反応としては通常のアシル化反応方法を適用することができるが、例えば酸無水物法及び酸クロライド法が適用できる。

酸無水物法は、化合物1' a又は化合物1' bを適当な溶媒中、ジメチルアミノピリジン存在下又は非存在下で酸無水物と反応させることにより実施される。酸無水物としてはR^{1*}に導入すべきアシル基に対応する酸の無水物を使用する。その具体例としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水安息香酸等を例示できる。反応は化合物1' a又は1' bに対し、酸無水物を1～3倍モル量程度、ジメチルアミノピリジンを0～3倍モル量程度用いる。反応温度は5～50℃程度、好ましくは10℃～室温程度である。反応時間は4～24時間、好ましくは6～12時間程度である。

酸クロライド反応は化合物1' a又は1' bにアシルハライド(R^{1*}X)を、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中で作用させることにより実施される。脱酸剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等を使用できる。溶媒としては前記に示したものが挙げられる。反応は化合物1' a又は1' bに対し、アシルハライドを1～3倍モル量程度用いる。反応温度は-30～100℃程度、好ましくは室温～80℃程度である。反応時間は1～20時間、好ましくは6～12時間程度である。

また、本発明におけるビシクロラクタム化合物のうち置換基Rがオキソである化合物は例えば次の反応工程式に従い合成される。

-20-

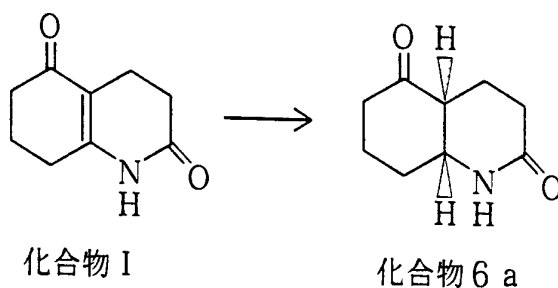


(式中、Q、R²、1 及び X は前記に同じ。)

上述の反応工程 (vii-b) を参考に、化合物 6 と化合物 5 を適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより化合物 1''' を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が用いられる。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の第 3 級アミン類が用いられる。反応は化合物 6 に対して化合物 5 及び塩基を 1~2 倍モル量程度用いる。反応温度は 0~50℃ 程度、好ましくは 10~35℃ とするのがよく、反応時間は 1~24 時間、好ましくは 6~12 時間程度である。

尚、化合物 6 は例えば次の A、B 又は C 法により合成することができる。

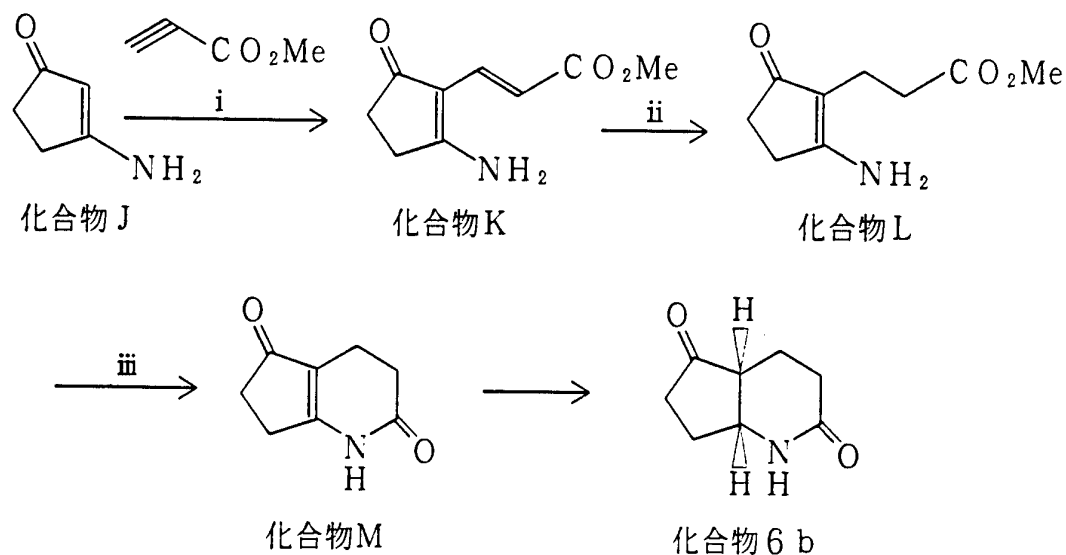
A 法



ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem) 57, 2521 (1992) 記載の方法に従い、2-シアノエチル-1,3-シクロヘキサジオンを閉環することによって得られる化合物 I を適当な溶媒中、パラジウム-炭素存在下、水素圧中で還元することにより、橋頭部の 2 つの水素原子が

シス配置を持つ化合物 6 a が得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。反応は化合物 I に対してパラジウム-炭素を 0.1 ~ 1.2 倍（重量比）程度用いて行われる。水素圧は 1 ~ 3 気圧程度であり、反応温度は 0 ~ 50 °C、好ましくは 10 ~ 室温程度であり、反応時間は 6 ~ 12 時間程度とするのが好ましい。本反応により得られる化合物 6 a は単離し、又は単離することなく本発明化合物 1''' の合成に利用できる。

B 法



(B-i) シンセシス (Synthesis), 176 (1991) 等に記載の公知化合物 J を適当な溶媒中、アセチレンカルボン酸メチルエステルと反応させることにより化合物 K が得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。アセチレンカルボン酸メチルエステルは化合物 J に対し、過剰量、好ましくは 4 ~ 7 倍モル量程度用いる。反応温度は 120 ~ 150 °C 程度であり、反応時間は 6 ~ 18 時間とするの

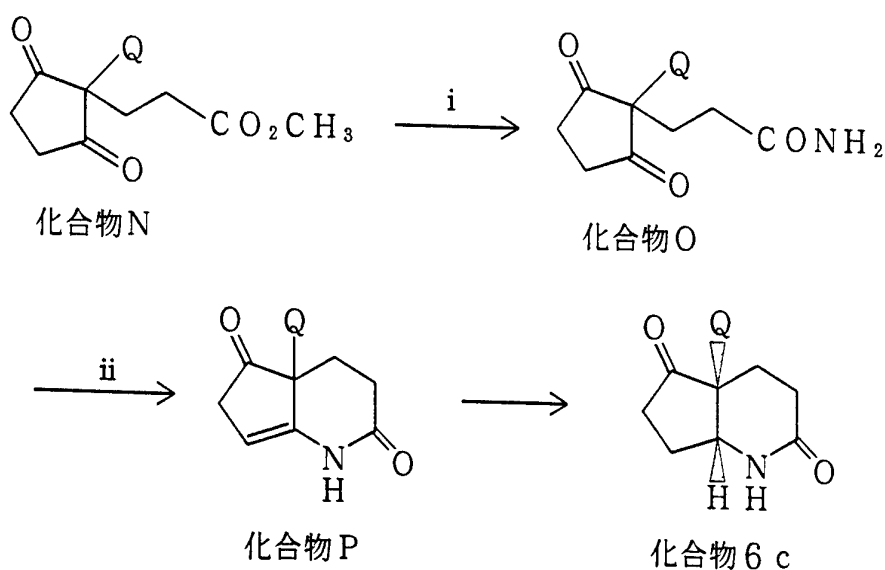
がよい。本反応により得られる化合物Kは単離し、又は単離することなく次の合成に利用できる。

(B-ii) 得られた化合物Kを適当な溶媒中、パラジウム-炭素存在下、水素圧中で還元することにより化合物Lが得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用できる。反応は化合物Kに対してパラジウム-炭素を0.1~0.5倍重量程度用いて行われる。水素圧は1~5気圧程度であり、反応温度は10~50℃、好ましくは15~30℃程度であり、反応時間は2~5時間程度とするのが好ましい。本反応により得られる化合物Lは単離し、又は単離することなく次の合成に利用できる。

(B-iii) 得られた化合物Lを無溶媒中で加熱することにより化合物Mが得られる。加熱温度は170~190℃程度であり、加熱時間は1~3時間程度とするのがよい。

続いて化合物Mを前記A法に記載した方法に従い還元することにより化合物6bが得られる。本反応により得られる化合物6bは単離し、又は単離することなく本発明化合物1'''の合成に利用できる。

C法



(C-i) ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 31, 1489 (1966) 等に記載の公知化合物Nに、25%-アンモニア水又はメタノール-アンモニアを過剰量加え、反応させることにより化合物Oが得られる。反応温度は15~30℃程度であり、反応時間は3~10時間程度とするのがよい。

(C-ii) 得られた化合物Oをジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 35, 3499 (1970) 等に記載の方法に従い、脱水閉環させることにより化合物Pが得られる。反応温度は70~120℃、好ましくは溶媒の沸点程度であり、反応時間は2~6時間程度とするのが好ましい。

続いて化合物Pを前記A法に記載した方法に従い還元することにより化合物6cが得られる。本反応により得られる化合物6cは単離し、又は単離することなく本発明化合物1'''の合成に利用できる。

この様にして得られる一般式(1)で表される化合物は、再結晶法、カラムクロマトグラフィー等の常法により単離精製することができる。得られたラセミ体は例えば光学活性な酸との塩の分別再結晶、または光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学異性体に分割することができる。また、個々の立体異性体は分別結晶化、クロマトグラフィー等の常法により分離精製することができる。

本発明のビシクロラクタム化合物は薬学的担体に配合することにより医薬組成物、特に抗不安薬を得ることができる。

本発明化合物を有効成分とする抗不安薬は経口、非経口的にヒトを含む哺乳動物に投与することができる。本発明製剤の投与単位形態は特に限定されず、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては経口剤、注射剤、坐剤、外用剤(例えば、パップ剤等の貼付剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション等)、点眼剤、点鼻剤等を例示できる。

本発明化合物を有効成分とする抗不安薬は、任意慣用の薬学的担体或いは賦形剤を通常用いられる方法により配合された組成物として調製され、使用に供せられる。

更に具体的に述べれば、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロース、ハイドロキシプロピルスターチ、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等の矯味剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。カプセル剤は上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

経口投与用の液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤等であり、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により調製される。この場合の矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤は水性又は油性の懸濁液、溶液あるいは用時溶解する粉末充填剤、凍結乾燥剤等であってよく、調整する場合はpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、希釈剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により調製される。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウ

ム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

坐剤を調製する場合は、担体として例えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を、更に必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を使用することができる。

軟膏剤（ペースト、クリーム、ゲルなど）の形態に調整する際には、通常使用される基剤、安定化剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合される。基剤としては流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としてはパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

貼付剤の形態に調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

更に上記各製剤には必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を配合してもよい。

本発明製剤の投与方法は特に限定されず、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒及びカプセル剤は経口投与される。坐剤は直腸内投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して動脈内投与され、更に必要に応じ単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。軟膏剤は、皮膚、口腔内粘膜等に塗布される。貼付剤は皮膚に貼付

される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、症状の程度等により適宜選択できる。一般に有効成分の1日投与量は通常0.001~50mg/kg、好ましくは0.01~10mg/kgである。これら本発明製剤は1日に1回又は2~4回程度に分けて投与することができる。

(発明を実施するための最良の形態)

本発明を参考例及び実施例により説明するが、本発明はこれらにより制限されるものではない。

参考例1

6-オキソビシクロ[3.3.0]オクタン-2-オン=エチレン=アセタール(化合物B-1)の合成

ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 42, 3764~3767 (1977)等に記載の公知化合物であるビシクロ[3.3.0]オクタン-2,6-ジオン9.62g、p-トルエンスルホン酸1水和物0.265g及びエチレングリコール4.54gをベンゼン50mlに溶解し、共沸で水を除去しながら6時間還流反応した。反応後室温に戻し、炭酸水素ナトリウム3gを加え15分間放置した。生じた沈殿を濾別し、ベンゼンで洗浄した。濾液を濃縮し得られた褐色油状物をシリカゲル180g、ヘキサン:酢酸エチル=5:1でカラムクロマトグラフィー精製し、無色油状物として標記化合物を9.28g(収率:73%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.80~2.45 (m, 10H)、
3.95 (s, 4H)

参考例2

(1RS, 2SR, 5RS)-2-ヒドロキシビシクロ[3.3.0]オクタン-6-オン=エチレン=アセタール(化合物trans-C-1)の合成

参考例1で得られた化合物9.23gをメタノール70mlに溶解し、氷-メタノール浴で冷却下に水素化ホウ素ナトリウム1.93gを加えた。30分後室温に戻し、更に1時間反応した。その後メタノールを留去し、水70mlを加え、ジクロ

ロメタン100ml、更に50mlで2回抽出した。得られたジクロロメタン層を飽和食塩水50mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、無色油状物を得た。シリカゲル150g、ヘキサン：酢酸エチル=4：1～2：1でカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物を無色油状物として6.63g（収率：71%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.75～2.00 (m, 8H)、
2.10～2.80 (m, 2H)、3.90～4.18 (m, 1H)、
3.94 (s, 4H)

参考例3

(1RS, 2RS, 5RS) - 2 - (4-ニトロベンゾイルオキシ) ビシクロ [3.3.0] オクタン-6-オン=エチレン=アセタール (化合物D-1) の合成

参考例2で得られた化合物を3.68g、p-ニトロ安息香酸6.68g及びトリフェニルホスフィン10.5gをテトラヒドロフラン70mlに溶解し、氷冷下にアゾジカルボン酸ジエチル7.00gのテトラヒドロフラン10ml溶液を10分間で滴下した。氷冷下に1時間攪拌後、室温に戻し、更に16時間反応した。溶媒を留去した後、エーテル50mlとヘキサン30mlを加え、冷蔵庫へ1日間放置した。析出した沈殿（トリフェニルホスフィンオキシド）を濾別し、ヘキサン：エーテル=2：1で洗浄した。得られた濾液を濃縮し、黄色油状物を得た。これをシリカゲル90g、ヘキサン及びヘキサン：酢酸エチル=10：1でカラムクロマトグラフィー精製し、淡黄色油状物として標記化合物を5.34g（収率：80%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60～2.20 (m, 8H)、
2.45～2.90 (m, 2H)、3.94 (s, 4H)、
5.10～5.23 (m, 1H)、8.24 (s, 4H)

参考例4

(1RS, 2RS, 5RS) - 2 - ヒドロキシビシクロ [3.3.0] オクタン-6-オン=エチレン=アセタール (化合物cis-C-1) の合成

参考例3で得られた化合物12.85gをメタノール100mlに溶解し、陰イオン交換樹脂アンバーライトIR400(OH⁻) (オルガノ社製) 15gを加え8時間還流した。原料が残存していたので、更に陰イオン交換樹脂10gを追加し、16時間還流した。反応後室温に戻し、ハイフロースーパーセル(ナカライテスク社製)を通し濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮した後、シリカゲル100g、ヘキサン：酢酸エチル=3：1でカラムクロマトグラフィー精製した。無色油状物として標記化合物を6.52g(収率：92%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.20~2.15(m, 8H)、
2.30~2.80(m, 2H)、3.80~4.10(m, 1H)、
3.91(s, 4H)

参考例5

(1RS, 2RS, 5RS)-2-ベンジルオキシビシクロ[3.3.0]オクタン-6-オン=エチレン=アセタール(化合物F-1)の合成

参考例4で得られた化合物6.40gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、60%水素化ナトリウム2.08gを加え室温で攪拌した。水素が発生し、反応温度は約45℃まで上昇した。1時間後、氷冷してから臭化ベンジル6.3mlを加えた。30分後室温に戻し、24時間攪拌した。更に70℃のバス上で4時間反応後、室温に戻し、氷水80mlを加えた。これをエーテル60mlで3回抽出した。エーテル層を水20mlで3回、飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲル75g、ヘキサン及びヘキサン：エーテル=15：1でカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物を油状物として6.65g(収率：70%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.60~2.10(m, 8H)、
2.40~2.80(m, 2H)、3.50~3.80(m, 1H)、
3.90(s, 4H)、4.92(s, 2H)、7.31(s, 5H)

参考例6

(1RS, 2RS, 5RS)-2-ベンジルオキシビシクロ[3.3.0]オクタン-6-オン(化合物G-1)の合成

参考例5で得られた化合物1.94gをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、2N塩酸3mlを加えて6時間攪拌した。反応後、反応溶液からテトラヒドロフランを留去し、エーテル20mlで2回抽出した。エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlで2回、次いで飽和食塩水5mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、油状物として標記化合物を1.60g(収率:98%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.30~2.40 (m, 8H)、
2.60~3.00 (m, 2H)、3.70~3.90 (m, 1H)、
4.51 (s, 2H)、7.33 (s, 5H)

参考例7

シス-2-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3,7-ジオン(化合物6a)の合成

ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 57, 2522 (1992) 記載の公知化合物である2,3,4,5,6,7,8-ヘプタヒドロ-1(1H)-キノリン-2,5-ジオン 1.5gにメタノール 100mlを加え、10%パラジウム-炭素 0.75gにて1気圧の水素気流下還元した。パラジウム-炭素を濾別後、溶媒を留去し残液はカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: クロロホルム: エタノール=10:1)にて分離精製し標記化合物 0.42g(収率28%)を得た。物性値を表1に示す。

参考例8

3-(3-アミノ-2-シクロペンテン-1-オン-2-イル)-アクリル酸メチル(化合物K)の合成

3-アミノ-2-シクロペンテン-1-オン 0.2g, アセチレンカルボン酸メチル 2mlをジメチルアセトアミド 2ml中に加え120~125℃で19時間加熱攪拌した。反応冷後エーテル 2mlを加え析出物を濾取しエーテルで洗い標記化合物 0.17g(収率46%)を得た。

融点278~279℃

元素分析: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ として、計算値(分析値), C, H, N; 59.67,

6.12, 7.73 (59.34, 6.47, 8.06)

参考例 9

3-(3-アミノ-2-シクロペンテン-1-オン-2-イル)-プロピオン酸メチル(化合物L)の合成

参考例8で得られた化合物K 6.0g, 10%パラジウム-炭素 1.5gをメタノール 200mlに加え、室温、2気圧の水素気流圧で3時間反応させた。反応後パラジウム-炭素を濾別後、溶媒を留去し残渣はエーテルで結晶化させて標記化合物 5.9g(収率98%)を得た。

融点223~224℃

元素分析; $C_8H_{11}NO_3 \cdot 0.2H_2O$ として、計算値(分析値), C, H, N; 55.61, 6.65, 8.11 (55.58, 6.69, 8.31)

参考例 10

2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1(1H)-ピリンジン-2,5-ジオン(化合物M)の合成

参考例9で得られた化合物L 2.8gを無溶媒で油温190~210℃で1時間加熱攪拌した。反応後熱時イソプロパノールを加え、冷後析出物を濾取し標記化合物1.7g(収率74%)を得た。

融点247~248℃

元素分析; $C_8H_9NO_2$ として、計算値(分析値), C, H, N; 63.56, 6.00, 9.27 (63.25, 6.17, 9.30)

参考例 11

シス-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3,7-ジオン(化合物6b)の合成

参考例10で得られた化合物N 3.8gをメタノール 180mlに懸濁下10%パラジウム-炭素 4gを加え2~2.5気圧の水素気流圧にて12時間反応させた。反応後パラジウム-炭素を濾別し濾液は濃縮後カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し標記化合物3.4g(収率89%)を得た。物性値を表1に示す。

参考例 12

2-メチル-2-(2-カルバモイルエチル)-1,3-シクロペンタンジオン(化合物O-1)の合成

ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 31, 1489 (1966) 等に記載の公知化合物2-メチル-2-(β-カルボメトキシエチル)シクロペンタン-1,3-ジオン(化合物N) 1.6gに25%アンモニア水1mlを加え室温で5時間反応させた。反応後THF 10mlを加え不溶物を濾取しエタノールより再結晶し標記化合物 0.6g(収率41%)を得た。
融点159~162℃

参考例 13

2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-4a-メチル-1(1H)-ピリンジン-2,5-ジオン(化合物P-1)の合成

参考例12で得られた化合物O-1の4.42gをトルエン 400mlに加えてトシル酸 0.6gを添加し、脱水装置を付けて3時間加熱還流した。反応後溶媒を留去し残渣はエタノール-クロロホルムで再結晶し標記化合物 3.0g(収率75%)を得た。

融点228~230℃

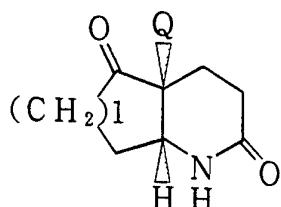
元素分析; C₉H₁₁NO₂として、計算値(分析値), C, H, N; 65.44, 6.71, 8.30(65.13, 6.67, 8.30)

参考例 14

シス-6-メチル-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3,7-ジオン(化合物6c-1)の合成

参考例11と同様な方法で、化合物Mの代りに参考例13で得られた化合物P-1を用いて標記化合物を合成した。物性値を表1に示す。

【表1】



(化合物6)

化合物 番号	Q	1	収率 (%)	融点 (℃)	分子式	元素分析			MS (M ⁺)
						計算値 (分析値)			
						C	H	N	
6 a	H	2	28	177~178	C ₉ H ₁₃ NO ₂	64.65 (64.65)	7.84 (7.37)	8.38 (8.34)	167
6 b	H	1	71	140~142	C ₈ H ₁₁ NO ₂ · 0.3H ₂ O	60.59 (60.41)	7.37 (7.08)	8.83 (8.88)	153
6 c-1	CH ₃	1	77	129~131	C ₉ H ₁₃ NO ₂	64.65 (64.41)	7.84 (7.58)	8.38 (8.32)	167

実施例1

(1RS, 6RS, 7RS) - 7-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル) - 2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン (化合物4a-1) 及び (1RS, 6RS, 7RS) - 7-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシベンゾイル) - 3-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-2-オン (化合物4b-1) の合成

参考例6で得られた化合物1.54gをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、水8mlを加えた後、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.94g及び酢酸ナトリウム3水和物1.84gを加えた。その後均一になるまでテトラヒドロフランを追加し、室温で5時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチル80mlで抽出した。酢酸エチル層を水10ml、飽和炭酸水素ナトリウム10ml、次いで飽和食塩水10mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、無色油状物として参考例6で得た化合物のオキシム体が1.64g得られ

た。

得られたオキシム体 1.60g をベンゼン 16ml に溶解し、氷冷下に p-トルエンスルホン酸クロリド 3.11g、次いでトリエチルアミン 2.27ml を加えた。氷冷下で 4 時間、次いで室温で 2 時間攪拌後、エーテル 50ml を追加して希釈した。この溶液を水 10ml、2N 塩酸 10ml で 2 回、次いで飽和食塩水 10ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、黄色油状物を得た。これを無水ベンゼン 50ml に溶解し、シリカゲル（富士シリシア BW-300、あらかじめ 2N 塩酸、次いで水でよく洗浄後、230℃ で 16 時間乾燥したもの）43g を加え、更に攪拌できるくらいに無水ベンゼンを追加した。25℃ の恒温水槽上で 18 時間振盪した。シリカゲル 20g、ベンゼンを溶媒としたカラムにこの反応液を注ぎ、ベンゼン 300ml を流し、過剰の p-トルエンスルホン酸クロリドを流出させた。その後溶媒をベンゼン：メタノール = 6：1 に変更し、流出物を得た。得られた流出物はなお不純物を含んでいたもので、これをシリカゲル 30g、クロロホルム及びクロロホルム：メタノール = 50：1 で再びカラムクロマトグラフィー精製した。室温減圧乾燥により淡黄色の油状物が 1.233g 得られた。この生成物は $^1\text{H-NMR}$ の測定から、(1RS, 6RS, 7RS) - 7-ベンジルオキシ-2-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-3-オン及び (1RS, 6RS, 7RS) - 7-ベンジルオキシ-3-アザビシクロ [4.3.0] ノナン-2-オンが約 2：1 の混合物であった。

得られた混合物 1.18g をジクロロメタンに 15ml に溶解し、p-メトキシ安息香酸クロリド 1.31g 及びトリエチルアミン 1.34g を加え、室温で 36 時間攪拌した。酢酸エチル 80ml を加えた後、2N 塩酸 20ml で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム 20ml で 2 回、次いで飽和食塩水 10ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると褐色油状物が得られた。これをシリカゲル 30g、ヘキサン：酢酸エチル = 4：1 ~ 3：1 でカラムクロマトグラフィー精製した。先に溶出した成分は標記化合物 4b-1 であり、黄色油状物として 0.576g（収率：25%）得られた。後に溶出した成分は標記化合物 4a-1 であり、溶媒留去後、エタノールで再結晶し、1.05g（収率：46%）を得た。各々の

物性値を表2～3に示す。

実施例2

実施例1と同様の方法により、p-メトキシ安息香酸クロリドの代わりに種々の安息香酸クロリド誘導体を用いて化合物4a-2～4a-5及び化合物4b-2～4b-4を合成した。収率及び物性値を表2～3に示す。

実施例3

(1RS, 6RS, 7RS)-7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン(化合物1'a-1)の合成

実施例1で得られた(1RS, 6RS, 7RS)-7-ベンジルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン(化合物4a-1) 1.05gをジオキサン15mlに溶解し、10%パラジウム炭素(和光純薬社製) 0.50gを加え、アスピレーターで脱気、水素置換を2回繰り返した後、水素雰囲気下(1気圧)で16時間攪拌した。触媒を濾別後、ジオキサンで洗浄した。得られた濾液を濃縮し無色油状物を得た。これをシリカゲル15g、クロロホルムでカラムクロマトグラフィー精製した。溶媒留去後得られた結晶を更にエーテルから再結晶し、無色粉末として標記化合物を0.64g(収率: 81%)得た。物性値を表4に示す。

実施例4

実施例3と同様の方法で、化合物4a-1の代わりに実施例2で得られた化合物4a-2～4a-5を出発原料として、化合物1'a-2～1'a-5を合成した。同じく、化合物4b-1の代わりに実施例2で得られた化合物4b-3及び4b-4を出発原料として、化合物1'b-2及び1'b-3を合成した。収率及び物性値を表4～5に示す。

実施例5

(1RS, 6RS, 7RS)-7-アセトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3-オン(化合物1''a-1)の合成

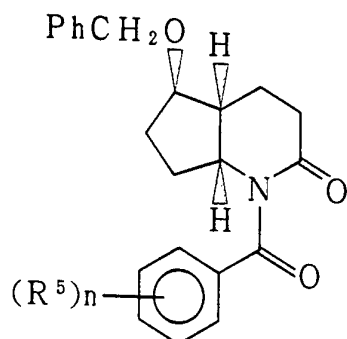
実施例3で得られた(1RS, 6RS, 7RS)-7-ヒドロキシ-2-(4

-35-

ーメトキシベンゾイル)ー2ーアザビシクロ[4.3.0]ノナンー3ーオン(化合物1'a-1) 0.29gをジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下、ジメチルアミノピリジン0.225g、続いて無水酢酸0.2gを加え、室温下12時間反応した。反応液にジクロロメタン20mlを追加し、1N塩酸10ml次いで飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、淡褐色油状物が得られた。これをシリカゲル20g、クロロホルム：メタノール=20：1でカラムクロマトグラフィー精製し、油状物として標記化合物1'a-1を0.23g(収率：69%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60~2.70 (m, 9H)、
2.08 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.70 (q, 1H)、
5.00~5.10 (m, 1H)、6.88 (d, 2H)、7.10 (d, 2H)

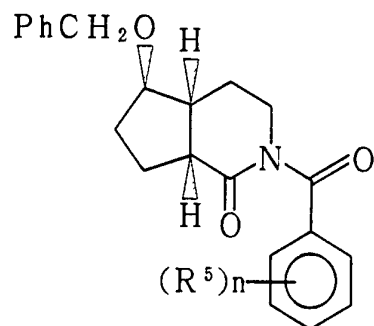
【表 2】



化合物 番 号	(R ⁵) _n	収率 (%)	融点 (°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃) (δ ppm)
4a-1	4-OCH ₃	46	108.5 ~ 109.5	1.30~2.70(m, 10H), 3.70~4.00(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.54(s, 2H), 6.87(d, 2H), 7.34(s, 5H), 7.58(d, 2H)
4a-2	H	26	油状	1.50~2.31(m, 6H), 2.40~2.57(m, 3H), 3.89(m, 1H), 4.52(m, 2H), 4.55(q, 1H), 7.26~7.58(m, 10H)
4a-3	4-F	27	油状	1.10~2.25(m, 6H), 2.25~2.75(m, 3H), 3.70~3.95(m, 1H), 4.55(dd, 2H), 4.70(q, 1H), 6.90~7.70(m, 9H)
4a-4	4-CH ₃	28	97~98	1.00~2.30(m, 6H), 2.36(s, 3H), 2.30~2.70(m, 3H), 3.70~4.00(m, 1H), 4.54(dd, 2H), 4.69(q, 1H), 7.10~7.60(m, 9H)
4a-5	2,4-(OCH ₃) ₂	20	油状	1.42~2.06(m, 5H), 2.25~2.50(m, 4H), 3.73(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.86(m, 1H), 4.50(d, 1H), 4.53(d, 1H), 4.58(q, 1H), 6.50(d, 1H), 6.54(dd, 1H), 7.28(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.35(m, 4H)

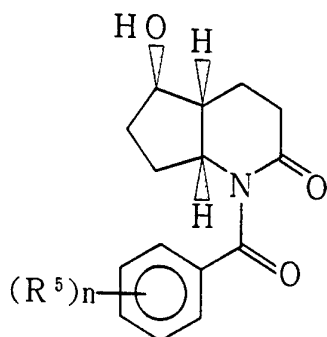
-37-

【表3】



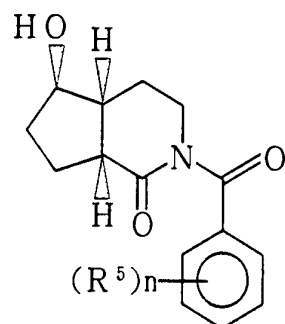
化合物 番 号	$(\text{R}^5)_n$	収率 (%)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ ppm)
4b-1	4 - OCH_3	25	油状	1.30~3.30(m, 10H), 3.60~4.10(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.52(s, 2H), 6.86(d, 2H), 7.33(s, 5H), 7.54(d, 2H)
4b-2	4 - F	14	128 ~ 130	1.20~2.30(m, 6H), 2.40~2.80(m, 1H), 2.90~3.30(m, 1H), 3.40~3.65(m, 1H), 3.65~3.85(m, 1H), 3.95~4.25(m, 1H), 4.52(dd, 2H), 6.90~7.70(m, 9H)
4b-3	4 - CH_3	14	油状	1.20~2.30(m, 6H), 2.36(s, 3H), 2.40~2.80(m, 1H), 2.90~3.30(m, 1H), 3.40~3.65(m, 1H), 3.65~3.85(m, 1H), 3.95~4.25(m, 1H), 4.52(dd, 2H), 7.10~7.50(m, 9H)
4b-4	2,4 - $(\text{OCH}_3)_2$	17	油状	1.44~2.52(m, 7H), 3.02(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.71(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.01(m, 1H), 4.48(d, 1H), 4.50(d, 1H), 6.49(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 7.22(d, 1H), 7.28(m, 1H), 7.32~7.38(m, 4H)

【表 4】



化合物 番 号	(R ⁵)n	収率 (%)	融点 (°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃) (δ ppm)
1'a-1	4-OCH ₃	81	120 ~ 121	1.20~2.70(m, 10H), 3.84(s, 3H), 3.90~4.30(m, 1H), 4.20(q, 1H), 6.88(d, 2H), 7.59(d, 2H)
1'a-2	H	37	137.5 ~ 139	1.36~2.29(m, 7H), 2.45(t, 2H), 3.96(q, 1H), 4.56(q, 1H), 4.86(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.48~7.56(m, 3H)
1'a-3	4-F	39	110~ 112	1.20~2.80(m, 9H), 3.90~4.25(m, 1H), 4.73(q, 1H), 6.85~7.70(m, 4H)
1'a-4	4-CH ₃	27	131~ 133	1.20~2.70(m, 9H), 2.37(s, 3H), 4.00~4.25(m, 1H), 4.71(q, 1H), 7.10~7.60(m, 4H)
1'a-5	2,4-(OCH ₃) ₂	56	114~ 115.5	1.28~2.27(m, 7H), 2.39(t, 3H), 3.73(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.93(m, 1H), 4.59(q, 1H), 4.84(d, 1H), 6.49(d, 1H), 6.54(dd, 1H), 7.31(d, 1H)

【表5】



化合物 番 号	(R ⁵) _n	収率 (%)	融点 (°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃) (δ ppm)
1'b-1	4-OCH ₃	72	108~ 109	1.50~1.70(m, 2H), 1.90~2.40(m, 7H), 3.00~3.15(m, 1H), 3.50~3.65(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.90~4.10(m, 1H), 6.90(d, 2H), 7.55(d, 2H)
1'b-2	4-F	30	油状	1.20~2.55(m, 7H), 2.95~3.30(m, 1H), 3.40~3.80(m, 2H), 3.90~4.30(m, 2H), 6.90~7.70(m, 4H)
1'b-3	4-CH ₃	28	104~ 106	1.30~2.60(m, 7H), 2.37(s, 3H), 2.90~3.30(m, 1H), 3.30~3.80(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 7.10~7.65(m, 4H)

実施例6

シス-2-(p-トルオイル)-2-アザビシクロ[4.3.0]ノナン-3,7-ジオン(化合物1'''-2)の合成

参考例11で得られた化合物6b 0.3g, 4-メチルベンゾイルクロライド 0.39gをジクロルメタン 20mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.38mlを滴下した。室温で12時間反応後0.1N-HCl、次に0.1N-NaOH溶液、続いて水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後溶媒を留去し残渣はイ

ソプロパノールで再結晶を行い標記化合物 0.35g (収率66%)を得た。物性値を表6に示す。

実施例7

実施例6と同様にして化合物1'''-1, 1'''-3~1'''-11を合成した。物性値を表6に示す。尚、化合物1'''-3及び1'''-4のNMR分析値を下記に示す。

化合物1'''-3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

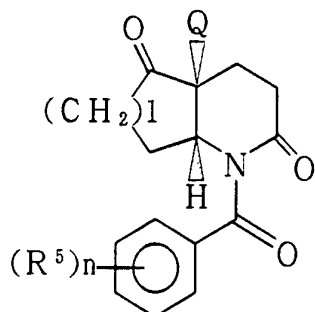
1.80~2.90 (m, 9H)、3.75 (s, 3H)、3.94~4.20 (m, 1H)、6.70~7.04 (m, 2H)、7.22~7.48 (m, 2H)

化合物1'''-4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

1.70~2.80 (m, 9H)、3.80 (s, 3H)、4.84~5.10 (m, 1H)、6.90~7.35 (m, 4H)

【表6】



(化合物 1''')

化合物番号	Q	1	(R ⁵) _n	収率 (%)	m. p. (°C)
1'''-1	H	2	4-OCH ₃	83	169~171
1'''-2	H	1	4-CH ₃	66	148~149
1'''-3	H	1	2-OCH ₃	85	油状
1'''-4	H	1	3-OCH ₃	89	油状
1'''-5	H	1	4-OCH ₃	49	115~117
1'''-6	H	1	2,4-(OCH ₃) ₂	74	153~154
1'''-7	H	1	2,6-(OCH ₃) ₂	68	144~145
1'''-8	H	1	3,4-(OCH ₃) ₂	56	123~125
1'''-9	H	1	3,5-(OCH ₃) ₂	81	135~136
1'''-10	H	1	3,4,5-(OCH ₃) ₃	79	150~151
1'''-11	CH ₃	1	4-OCH ₃	62	111~113

製剤例1 錠剤

化合物 1' a-1	30mg
微結晶セルロース	50mg
ハイドロキシプロピルスターチ	20mg
乳糖	47mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり150mgの錠剤を調製した。

製剤例 2 顆粒剤

化合物 1' a - 5	1 0 mg
乳糖	4 0 0 mg
トウモロコシデンプン	3 7 0 mg
ハイドロキシプロピルセルロース	2 0 mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり 8 0 0 mg の顆粒剤を調製した。

製剤例 3 カプセル剤

化合物 1' b - 1	5 5 mg
乳糖	5 0 mg
トウモロコシデンプン	5 0 mg
微結晶セルロース	9 4 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

上記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり 2 5 0 mg のカプセル剤を調製した。

製剤例 4 注射剤

化合物 1''' - 8	1 0 mg
塩化ナトリウム	3. 5 mg
注射用蒸留水	適量
1 アンプル当たり 2 ml	

上記配合割合で、常法に従い、注射剤を調製した。

製剤例 5 シロップ剤

化合物 1''' - 9	5 0 mg
精製白糖	6 0 g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	5 mg
パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5 mg
香料	適量
着色料	適量
精製水	適量

上記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

製剤例6 坐剤

化合物1'''-10 50mg

ウィテップソールW-35 1400mg

(登録商標、ラウリン酸からステアリン酸
までの飽和脂肪酸のモノー、ジー及びト
リーグリセライド混合物、ダイナマイト
ノーベル社製)

上記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

次に試験例を示すが、国際公開番号WO 91/11434号公報記載の2-アザビシクロ[3.4.0]ノナン-2-オンを比較化合物として実験を行った。

試験例1 抗コンフリクト試験

1. 実験動物

実験にはウィスター系ラット(体重140~160gの雄)を1群11~14の範囲で用いた。

2. 使用薬物及び投与方法

化合物1'a-1、化合物1'a-5、化合物1'b-1、化合物1'''-8、化合物1'''-9、比較化合物、ジアゼパム、ブスピロンは0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁し、5ml/kgの容量で実験開始1時間前に経口投与した。

3. 実験方法及び結果

「抗不安薬・抗うつ薬の進歩、植木昭和・古川達夫編集、医歯薬出版社、56~59、(1981)」記載の方法を参考にし、給水口を設置したグリッド床の実験箱を用いて試験を行った。ラットは48時間絶水して実験に供した。最初の24時間が経過した時点でラットを実験箱に入れ30秒間摂水させ、給水口を認識させた。更に24時間絶水した時点でラットを再度実験箱に入れ、摂水行動20回毎に給水口とグリッドの間に通電し電気ショックを与える条件下で摂水させ、摂水行動回数を3分間測定した。抗不安効果は、不安を与えない電気ショックな

しの対照群の摂水行動回数（非罰事態での回数）、不安を感じるよう電気ショックを与え（罰事態）、被検化合物を含まない溶媒を投与した群の摂水行動回数（溶媒対照群の回数）、及び被検化合物の投与により不安緩解した群の摂水行動回数（薬物投与群の回数）をそれぞれ測定し、次式により計算し、不安緩解率として求めた。結果を表 7 に示す。

$$\text{不安緩解率 (\%)} = \frac{(\text{薬物投与群の回数}) - (\text{溶媒対照群の回数})}{(\text{非罰事態での回数}) - (\text{溶媒対照群の回数})} \times 100$$

【表 7】

被検化合物	投 与 量 (mg/kg)	不安緩解率 (%)
化合物 1' a - 1	0.01	93
	0.1	86
	1.0	76
化合物 1' a - 5	0.01	89
化合物 1' b - 1	0.01	80
化合物 1''' - 8	0.01	96
化合物 1''' - 9	0.01	96
比較化合物	0.01	43
	0.1	44
	1.0	46
ジアゼパム	1.0	-3
ブスピロン	1.0	2

上記結果より、本発明化合物は 0.01～0.1 mg/kg の低投与量で不安が 100% に近く解消されたが、比較化合物においては同容量では不安の解消は 50% 以下にとどまった。また、ジアゼパム、ブスピロンにおいては、1.0 mg/kg 投

与しても抗不安作用はほとんどみられなかった。以上より、本発明化合物は非常に優れた抗不安効果を示す。

試験例2 筋弛緩作用（懸垂法）

1. 試験動物及び投与方法

化合物1' a-1、比較化合物、ジアゼパム及びブスピロンを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁し、10ml/kgの容量で実験開始1時間前に3～4週齢の雄性ddY系マウス（1群5例）に経口投与した。

2. 実験方法及び結果

「ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Japan, J. Pharmacol.）, 49, 337～349（1989）」記載の方法を参考にし、マウスの前肢を直径1.2mm高さ30cmのホリゾナルワイヤーにかけ、3回連続して10秒以内に後肢がワイヤーに触れなければ陽性とし、ED₅₀値で評価した。その結果、化合物1' a-1及び比較化合物をそれぞれ300mg/kg投与した場合も筋弛緩作用は認められなかった。ジアゼパム及びブスピロンはそれぞれ2.2mg/kg, 427.8mg/kgであった。

試験例3 鎮静作用（自発運動量）

1. 実験動物及び投与方法

化合物1' a-1、比較化合物、ジアゼパム及びブスピロンを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁し、10ml/kgの容量で実験開始1時間前に3～4週齢の雄性ddY系マウス（1群5例）に経口投与した。

2. 実験方法及び結果

「薬効の評価（1），薬理試験法《上》，医薬品開発基礎講座，50～54，（1971）」記載の方法を参考に試験を行った。すなわちマウスに被検化合物投与後、自発運動量をアニメックスMK-110（室町機械社製）を用いて1匹当たり10分間測定し、運動量が対照群の50%以下の場合を陽性とし、ED₅₀値で評価した。その結果、化合物1' a-1及び比較化合物を300mg/kg投与した場合も鎮静作用は認められなかった。ジアゼパム及びブスピロンはそれぞれ1.7mg/kg, 149.7mg/kgであった。

試験例4 中枢抑制作用（エタノール増強法）

1. 実験方法及び投与方法

化合物1' a-1、比較化合物、ジアゼパム及びブスピロンを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁し、10ml/kgの容量で実験開始1時間前に3~4週齢の雄性ddY系マウス（1群6例）に経口投与した。

2. 実験方法及び結果

「ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Japan. J. Pharmacol.）, 49, 337~349（1989）」記載の方法を参考に試験を行った。すなわち25%エタノール20ml/kgの容量で腹腔内投与し、対照群の正向反射消失時間より2倍以上超過した場合を陽性とし、ED₅₀値で評価した。その結果、化合物1' a-1及び比較化合物を300mg/kg投与した場合もエタノール増強作用は認められなかった。ジアゼパム及びブスピロンはそれぞれ0.48mg/kg, 120.1mg/kgであった。

試験例5 抗痙攣作用（ペンチレンテトラゾール痙攣法）

1. 実験方法及び投与方法

化合物1' a-1、比較化合物、ジアゼパム及びブスピロンを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁し、10ml/kgの容量で実験開始1時間前に3~4週齢の雄性ddY系マウス（1群6例）に経口投与した。

2. 実験方法及び結果

「薬効の評価（1），薬理試験法《上》，医薬品開発基礎講座，167~172」記載の方法を参考に試験を行った。すなわちペンチレンテトラゾール150mg/kgを皮下投与し、60分以内に痙攣発症後死亡しない場合を陽性とし、ED₅₀値で評価した。その結果、化合物1' a-1及び比較化合物を300mg/kg投与した場合も抗痙攣作用は認められなかった。ジアゼパム及びブスピロンはそれぞれ0.35mg/kg, 300mg/kg以上であった。

試験例6 急性毒性試験

5週齢の雄性ddY系マウスを1群6匹として用いた。被検化合物を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム液中に懸濁して経口投与した後、3日間

の観察により各投与量における死亡例数を求めた。結果を表8に示す。

【表8】

被検化合物	投与量 (mg/kg)	動物数	死亡例数
化合物1' a-1	2000	6	0
	3000	6	2
比較化合物	2000	6	1
	3000	6	5

上記結果より、比較化合物では3000mg/kg投与時には6例中5例が死亡したが、本発明化合物においては6例中2例の死亡が確認されたのみである。従って、比較化合物よりも本発明化合物は毒性が低く、安全性が高い。

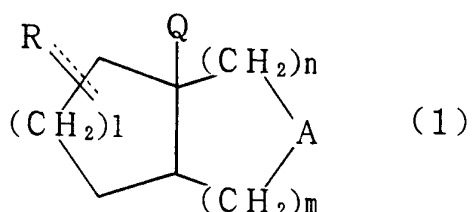
(産業上の利用可能性)

一般式(1)で表されるビスクロラクタム誘導体は、優れた抗不安作用を有し、又鎮静作用・筋弛緩作用等の副作用も少なく、更に低毒性である。従って、本発明化合物を有効成分とする薬剤は、慢性及び急性不安障害(又は不安及び恐怖神経症)、例えば広場恐怖、社会的恐怖、単純恐怖を伴う又は伴わないパニック障害、強迫障害(又は強迫神経症)、外傷後のストレス障害、全身不安障害、その他の不安障害の治療又は予防、更に健常人及び老人の不安緩解を目的とした薬剤としても有用である。

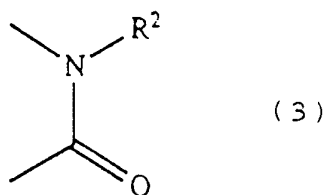
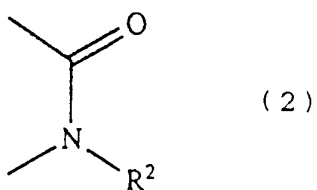
加えて本発明は、薬物依存及び/又は薬物嗜癖の禁断症状に付随する不安症を治療又は予防するのに有用である。即ち、本発明は不安を減少させることにより、アルコール依存、ニコチン依存、コカイン依存及びベンゾジアゼピン依存からの禁断症状並びに他の薬物依存からの禁断症状を軽減するのに有用である。

請求の範囲

- (1) 一般式(1)で表されるビスクロラクタム化合物。

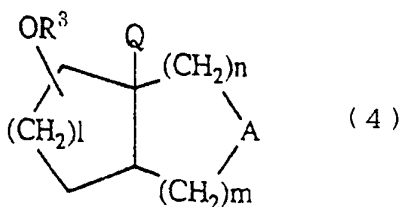


[式中、Rはオキソ基又は $-OR^1$ であり、 R^1 は水素原子又はアシル基であり、Aは式(2)又は(3)の基であり、Qは水素原子又は低級アルキル基であり、lは1又は2を、mは0又は1を、nは0、1又は2を示す。但し、m、nが同時に0の場合を除く。]



(R^2 は置換基を有してもよいベンゾイル基を示す。)

- (2) 一般式(4)で表されるビスクロラクタム化合物。



(式中、A、Q、l、m、nは前記に同じ。 R^3 は置換基を有してもよいベンジル基を示す。)

(3) m 又は n が0である請求の範囲第1項又は第2項記載のビスクロラクタム化合物。

(4) l が1、 m が0、 n が2である請求の範囲第1項又は第2項記載のビスクロラクタム化合物。

(5) R が $-OR^1$ であって、 R^1 が水素原子又はアセチル基、 R^2 が低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、 Q が水素原子であり、 l が1、 m が0、 n が2である請求の範囲第1項記載のビスクロラクタム化合物。

(6) R が $-OR^1$ であって、 R^1 が水素原子、 R^2 がメトキシ基を有するベンゾイル基、 Q が水素原子である請求の範囲第5項記載のビスクロラクタム化合物。

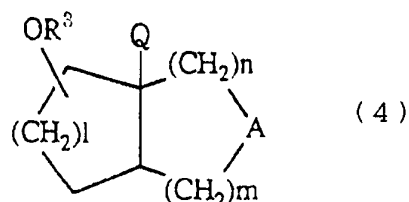
(7) R がオキシ基であり、 R^2 が低級アルコキシ基又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、 Q が水素原子又は低級アルキル基であり、 l が1、 m が0、 n が2である請求の範囲第1項記載のビスクロラクタム化合物。

(8) R^2 がメトキシ基又はメチル基を有するベンゾイル基、 Q が水素原子又はメチル基である請求の範囲第7項記載のビスクロラクタム化合物。

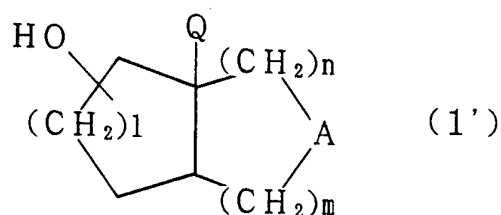
(9) R^2 が低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を有してもよいベンゾイル基、 R^3 がベンジル基、 Q が水素原子であり、 l が1、 m が0、 n が2である請求の範囲第2項記載のビスクロラクタム化合物。

(10) R^2 がメトキシ基を有するベンゾイル基、 R^3 がベンジル基である請求の範囲第9項記載のビスクロラクタム化合物。

(11) 一般式(4)で表されるビスクロラクタム化合物を水素置換することを特徴とする一般式(1')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法。

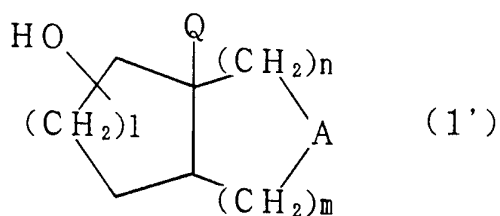


(式中、 A 、 R^3 、 Q 、 l 、 m 、 n は前記に同じ。)

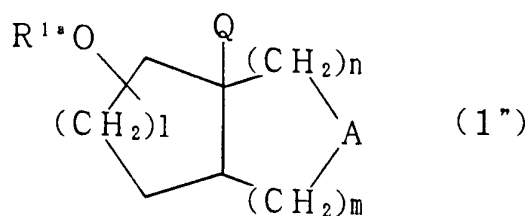


(式中、A、Q、l、m及びnは前記に同じ。)

(12) 一般式(1')で表されるビスクロラクタム化合物をアシル化することを特徴とする一般式(1'')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法。

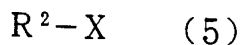


(式中、A、Q、l、m及びnは前記に同じ。)



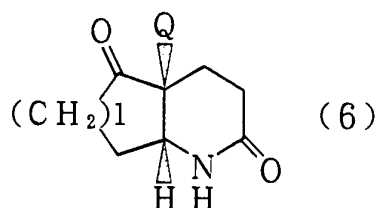
(式中、A、Q、l、m及びnは前記に同じ。R^{1*}はアシル基を示す。)

(13) 一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表されるビスクロラクタム化合物を塩基の存在下反応させることを特徴とする一般式(1''')で表されるビスクロラクタム化合物の製造法。

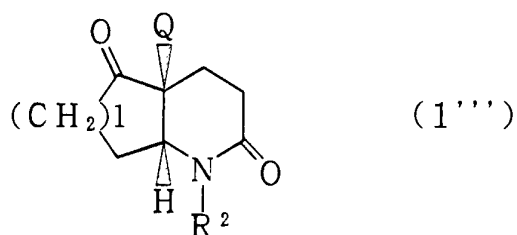


(式中、R²は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。)

-51-



(式中、Q及び1は前記に同じ。)

(式中、R²、Q及び1は前記に同じ。)

(14) 請求の範囲第1項記載のビスクロラクタム化合物の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする医薬組成物。

(15) 請求の範囲第1項記載のビスクロラクタム化合物の有効量と薬学的担体とを含有することを特徴とする抗不安薬。

(16) 請求の範囲第1項に記載のビスクロラクタム化合物の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することからなる不安症を治療するための方法。

(17) 不安症の治療用の医薬を製造するための請求の範囲第1項に記載の抗不安薬の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/52, 221/04, 215/22, A61K31/40, 31/435, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/52, 221/04, 215/22, A61K31/40, 31/435, 31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X P,A A	WO, 95/26187, A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), October 5, 1995 (05. 10. 95), Full descriptions & EP, 713702, A1 & AU, 9520836, A & FI, 9505728, A & NO, 9504805, A WO, 91/11434, A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), August 8, 1991 (08. 08. 91), Full descriptions & EP, 466933, A & US, 5185344, A & EP, 668268, A & US, 5214039, A & AU, 9171866, A & DE, 69114778, A & KR, 9404059, A & ES, 2083568, A	1, 3-6, 14-17 2, 7-13 1 - 17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 8, 1996 (08. 08. 96)Date of mailing of the international search report
August 20, 1996 (20. 08. 96)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl¹ C 07 D 209/52, 221/04, 215/22
 A 61 K 31/40, 31/435, 31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl¹ C 07 D 209/52, 221/04, 215/22
 A 61 K 31/40, 31/435, 31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 95/26187, A1 (大鵬薬品工業株式会社), 5. 10月. 1995 (05. 10. 95), 全文&EP, 713702, A1&AU, 9520836, A&FI, 9505728, A&NO, 9504805, A	1, 3-6, 14-17 2, 7-13
P, A		
A	WO, 91/11434, A1 (大鵬薬品工業株式会社), 8. 8月. 1991 (08. 08. 91), 全文&EP, 466933, A&US, 5185344, A &EP, 668268, A&US, 5214039, A&AU, 9171866, A &DE, 69114778, A&KR, 9404059, A& ES, 2083568, A	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
 08. 08. 96

国際調査報告の発送日
 20.08.96

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 富永 保

4 C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454