

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-537182

(P2007-537182A)

(43) 公表日 平成19年12月20日(2007. 12. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/08 (2006. 01)	C O 7 D 487/08 C S P	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4995 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4995	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	

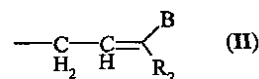
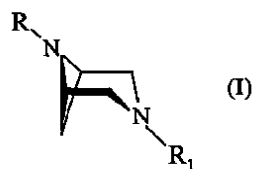
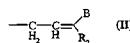
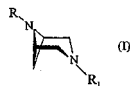
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2007-512054 (P2007-512054)	(71) 出願人	503047641
(86) (22) 出願日	平成17年5月9日 (2005. 5. 9)		ユニヴェルシタ' デリ ストゥディ デ
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月5日 (2007. 1. 5)		イ ミラノ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/004994		UNIVERSITA' DEGLI S
(87) 国際公開番号	W02005/108402		TUDI DI MILANO
(87) 国際公開日	平成17年11月17日 (2005. 11. 17)		イタリア国 イー20122 ミラノ
(31) 優先権主張番号	MI2004A000954		ヴィア フェスタ デル ペルドーノ 7
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004. 5. 12)	(71) 出願人	506375750
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		ユニヴェルシタ' デリ ストゥディ デ
			イ サッサリ
			UNIVERSITA' DEGLI S
			TUDI DI SASSARI
			イタリア国 イー07100 サッサリ
			ピアッツァ ユニヴェルシタ 21
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛活性を有する 3, 6-ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の化合物 (式中、R 及び R₁ は互いに異なり、C₂~C₈ の直鎖又は分岐のアシル基である、又は式 (II) の基 (式中、B 及び R₂ は明細書に定義される)) に関する。化合物 (I) はモルヒネよりも高い中枢鎮痛活性を有し、モルヒネ又は他の中枢鎮痛剤の副作用が実質上ない。さらに本発明は化合物 (I) の製造方法に関する。

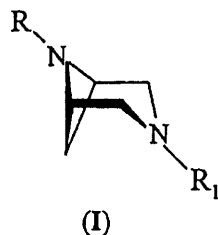


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物及びその医薬的に許容される塩：

【化 1】

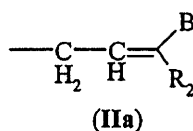


10

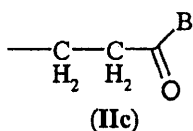
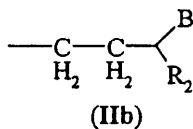
式中、R 及び R₁ は、互いに異なり、

- ・直鎖又は分岐の C₂～C₈ のアシル基、又は
- ・下記式から選択される基である。

【化 2】



20



30

ここで、B は、

- ・場合によっては、同じであるか異なる、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₂ ハロアルキル、C₁～C₃ アルキル、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ニトロ、CONHR₃ (R₃ は直鎖又は分岐の C₁～C₄ アルキルである) からなる群から選択される基の 1 個以上が置換している、C₆～C₁₀ アリール基、
- ・C₅～C₇ シクロアルキル基、
- ・場合によってはベンゼン環が結合している、窒素、酸素、硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員芳香族ヘテロ環 (該ヘテロ環は、場合によっては、アリール基について示したもののから選択される置換基の 1 個以上を有している) であり、

40

R₂ は、水素、直鎖又は分岐の C₁～C₄ アルキル基、C₅～C₇ シクロアルキル基、又は、同じ又は異なることのできる、場合によっては、アリール基について上に示したもののから選択される基の 1 個以上で置換されているフェニル基である。

【請求項 2】

C₂～C₈ の基が、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カプロイルから選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

C₂～C₈ の基が、アセチル又はプロピオニルである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

C₂～C₈ の基が、プロピオニルである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

50

Bが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾチエニルから選択される芳香族ヘテロ環である請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Bが、フェニルである請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Bが、1個以上の塩素原子で置換されたフェニルである請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₂が、水素及び直鎖又は分岐C₁～C₄アルキルから選択される請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項9】

R₂が、水素、メチル又はエチルから選択される請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

3-プロピオニル-6-シンナミル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン

、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(2'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(3'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

20

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-フェニル-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-クロロフェニル)-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(3', 4'-ジクロロフェニル)-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-フェニル-ペンタ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-ニトロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

30

3-プロピオニル-6-(3-フェニルプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[3-(4'-ニトロフェニル)プロピル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[3-(4'-クロロフェニル)プロピル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-(3-フェニルプロピル-3-オン)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

3-プロピオニル-6-[3-(4'-クロロフェニル)プロピル-3-オン]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、

40

3-シンナミル-6-プロピオニル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタンから選択される化合物。

【請求項11】

中枢鎮痛剤としての請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

鎮痛薬の製造への請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項13】

適切な賦形剤及び／又は担体と混合した請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン誘導体、医薬品の調製において中枢鎮痛活性を有する薬剤としてのそれらの使用及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

モルヒネ様オピオイド類は、オピオイド受容体 μ 、 δ 及び κ に対して顕著な選択性を、モルヒネ様に、示す、中枢鎮痛活性を有する物質である。今まで、薬化学の努力は主として、無痛覚を介在する、鎮痛受容体 μ に対して最大選択性を有する中枢鎮痛剤を開発することに重点を置いていた。しかし、多くの合成中枢鎮痛剤は他のオピオイド受容体、すなわち受容体 δ 及び κ にも作用し、その刺激はこの種の薬品の望ましくない副作用を誘起する。従って、前記欠点を克服する鎮痛活性を有する物質に対する要求が依然としてある。

10

【0003】

本出願人による国際公開第9523152号及び国際公開第9847902号は、モルヒネよりもトレランスを引き起こさない3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン誘導体及び3, 9-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体を開示する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

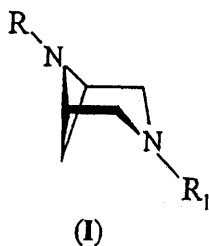
20

【0004】

本発明は一般式(I)の化合物及びその医薬的に許容される塩に関する。

【0005】

【化1】

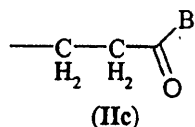
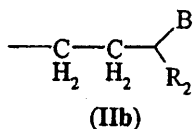
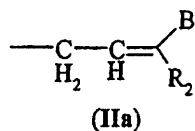


30

式中、R及びR₁は、互いに異なる、直鎖又は分岐のC₂～C₈アシル基、又は下記式から選択される基である。

【0006】

【化 2】



10

【0007】

ここで、Bは、

・ 場合によっては、同じであるか異なる、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 CONHR_3 (R_3 は直鎖又は分岐の $C_1 \sim C_4$ アルキルである) から選択される基の1個以上で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、

20

・ $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル基、

・ 場合によってはベンゼン環が結合している、窒素、酸素、硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5又は6員芳香族ヘテロ環(該ヘテロ環は、場合によっては、アリール基について示した置換基の1個以上を有している)であり、

R_2 は、水素、直鎖又は分岐の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル基、又は場合によっては、同じであるか異なる、アリール基について上に示したものから選択される1個以上の基で置換されたフェニルである。

【0008】

$C_2 \sim C_8$ アシル基は、好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カプロイルである。

30

【0009】

芳香族ヘテロ環は、好ましくはピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾチエニルである。

【0010】

医薬的に許容可能な塩は、塩化水素酸、臭化水素酸などのハロ酸、硫酸及びリン酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、安息香酸、サリチル酸などの有機酸との塩である。カルボン酸が式(I)の化合物中に存在する場合、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ又はアルカリ土類金属塩基、非毒性金属塩基、非毒性有機アミンとの塩化形とすることができる。

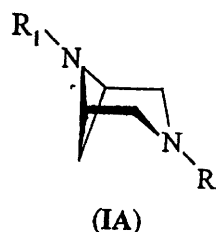
40

【0011】

式(I)の化合物の第1の好ましい基は化合物(IA)からなる。

【0012】

【化 3】



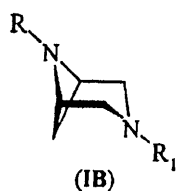
式中、Rは上で定義したC₂～C₈アシルであり、R₁は上で定義した式（I I a～c）の基である。 10

【0 0 1 3】

式（I）の化合物の第2の好ましい基は化合物（I B）からなる。

【0 0 1 4】

【化 4】



20

式中、Rは上で定義したC₂～C₈アシルであり、R₁は上で定義した式（I I a～c）の基である。

【0 0 1 5】

基R及び基R₁が、それぞれ、アセチル又はプロピオニル（最も好ましくはプロピオニル）及び式（I I a）、（I I b）又は（I I c）（Bが、フェニル（上述のように、場合によって置換された）であり、R₂が水素又はC₁～C₄アルキル、好ましくはメチル又はエチルである）である式（I A）及び（I B）の化合物が最も好ましい。

【0 0 1 6】

以下の化合物が特に好ましい。

30

3-プロピオニル-6-シンナミル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A a）

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(2'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A b）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(3'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A c）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-クロロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A d）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-フェニル-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A e）、

40

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-クロロフェニル)-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A f）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(3', 4'-ジクロロフェニル)-ブト-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A g）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-フェニル-ペンタ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A h）、

3-プロピオニル-6-[(2E)-3-(4'-ニトロフェニル)-プロプ-2-エニル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A i）、

3-プロピオニル-6-(3-フェニルプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン（I A l）、

50

3-プロピオニル-6-[3-(4'-ニトロフェニル)プロピル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(IAm)、

3-プロピオニル-6-[3-(4'-クロロフェニル)プロピル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(IAn)、

3-プロピオニル-6-(3-フェニルプロピル-3-オン)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(IAo)、

3-プロピオニル-6-[3-(4'-クロロフェニル)プロピル-3-オン]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(IAp)、

3-シンナミル-6-プロピオニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(IBa)。

10

【0017】

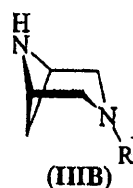
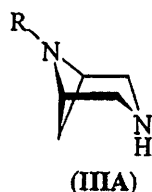
本発明はさらに化合物(I)の製造方法に関する。

【0018】

式(IA)の化合物は式(IIIA)又は(IIIB)の化合物、

【0019】

【化5】



20

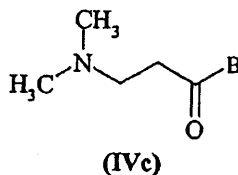
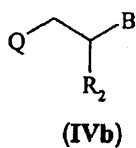
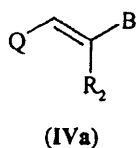
(式中、Rは上で定義したC₂~C₈アシル基である)

【0020】

と式(IVa)~(IVc)の化合物との反応によって製造することができる。

【0021】

【化6】



30

これらの式中、R₂及びBは上で定義した通りであり、QはCHO基又はCH₂X基(Xは好ましくはハロゲン、メシル及びトシルから選択される脱離基である)である。

【0022】

化合物(IIIA)又は(IIIB)と式(IVa~c)の化合物との反応は、当業者であれば既知の従来方法によって行われる。通常、薬品は特定の薬品の反応性に応じて化学量論的量であるか、又は僅かに異なる比である。反応過程に化合物(IIIB)を与えるアシル基の移動が起きるので、化合物(IA)は式(IIIA)の化合物から出発しても得ることができることも指摘することが出来、この再配置は同族のジアザビシクロオクタン系にも見られる(Tetrahedron, 1963, 19, 143~148)。

40

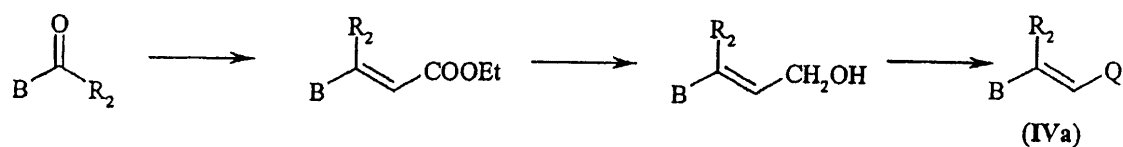
【0023】

式(IVa)~(IVc)の化合物は既知であり、又は従来の方法で調製することができる。化合物(IVa)は、置換されたアクリル酸又はそのエステルの金属ハロゲン化物による還元、続いて得られるアルコールのハロゲン化物又はアルデヒド(IV)への変換、例えば、スキーム1a(B、R₂、及びQは上で定義した)に示したとおり製造することができる。

50

【0024】

【化7】



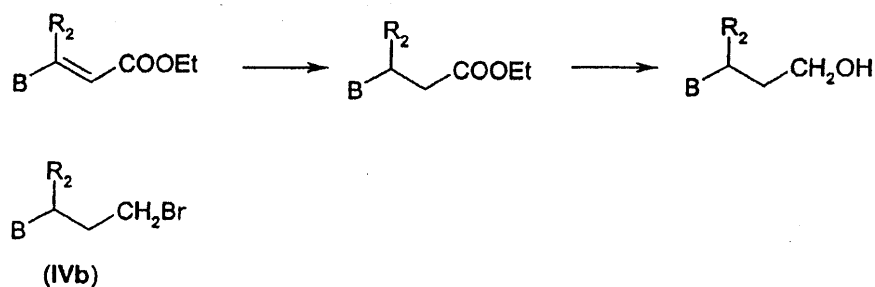
【0025】

10

化合物 (IVb) は、アクリルエステルの二重結合をヒドロキシルアミン-オースルホン酸によって還元し、続いて金属ハロゲン化物によるエステル基の還元、及び続いて得られるアルコールをスキーム 1 b に示すように PBr₃ で臭素化物に変換することによって製造することができる。

【0026】

【化8】



20

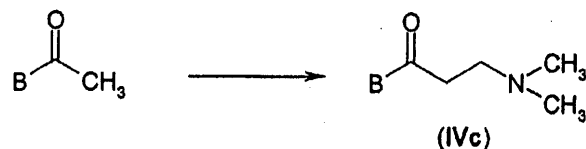
【0027】

化合物 (IVc) は、アセチル誘導体を 37% ホルムアルデヒドとジメチルアミンで対応するマンニッヒ (Mannich) 塩基へ変換することによって調製することができる (スキーム 1 c)。

30

【0028】

【化9】



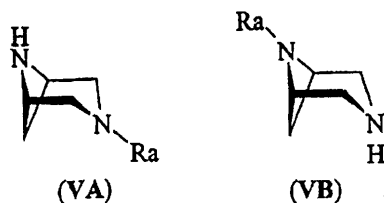
【0029】

40

式 (IIIA) 及び (IIIB) の化合物は式 (VA) 又は (VB) の化合物のアシル化によって得ることができる。

【0030】

【化 1 0】



【0031】

式中、Raは、ベンジル又はメトキシ基で置換したベンジル（例えば、4-メトキシベンジル（MPM）あるいは3,4-ジメトキシベンジル（DMPM））から選択される、水素化分解によって取り除くことができるアミノ保護基であり、続いて保護基が除去される。本発明の特に好ましい実施形態によれば、保護基はベンジルである。

10

【0032】

アシル化反応は通常、直鎖又は環状エーテル、ケトン、場合によってハロゲン化された炭化水素などの不活性媒体中、酸塩化物で行われる。プロトン受容体、例えば、第3アミンが存在することが好ましい。代わりに、アシル化剤を無水カルボン酸とすることができ

【0033】

ここで、化合物（VB）は化合物（VA）に保護基Ra'、すなわち酸性又は塩基性条件下で加水分解によって除去することができるアミノ保護基を導入することによって得ることができる。前記基は、t-ブトキシカルボニル（BOC）、フルオレニルメトキシカルボニル（FMOC）、ビニロキシカルボニル（VOC）、アリロキシカルボニル（ALOC）及びトリクロロエトキシカルボニル（TROCC）から選択されることが好ましい。本発明の好ましい実施形態によれば、保護基はBOCである。保護基Raの選択的除去は化合物（VB）を与える。

20

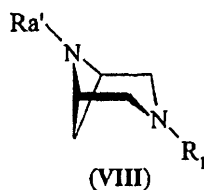
【0034】

化合物（VB）は、式（IB）の本発明の化合物の製造に重要な中間体である。この目的のために、化合物（VB）は、上で定義した式（IV）の化合物と反応して、式（VII）の化合物となる。

30

【0035】

【化 1 1】



式中、Ra'は上で定義され、R1は式（II）の基である。

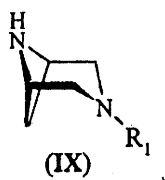
【0036】

化合物（VII）は、保護基に応じて酸性又は塩基性条件の下で加水分解を受け、化合物（IX）となり、これはアシル化すると化合物（IB）となる。

40

【0037】

【化 1 2】



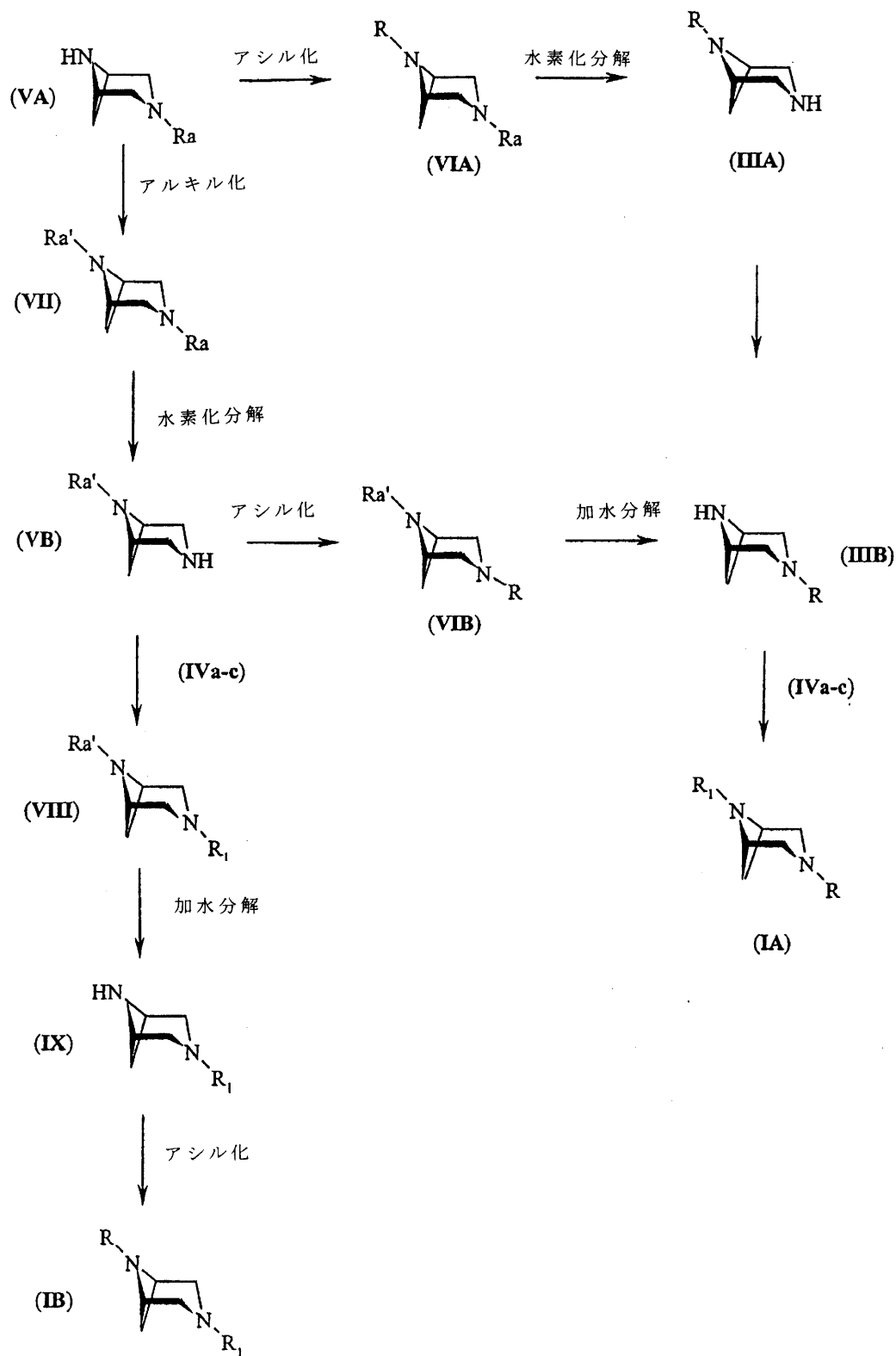
【 0 0 3 8】

スキーム 2 は上で説明したことの図による要約である。

10

【 0 0 3 9】

【化 1 3】



スキーム 2

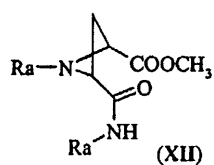
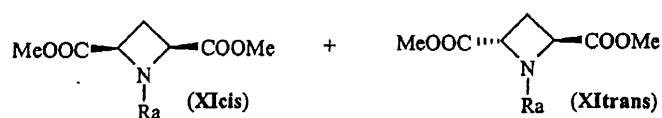
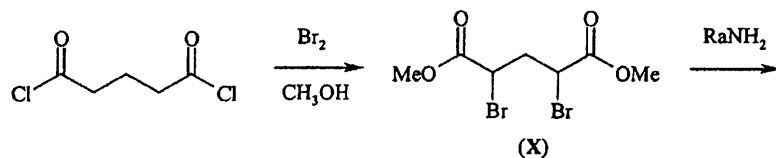
【0040】

式 (VA) の化合物の製造をスキーム 3 に示す。グルタリルジクロリドは臭素化されてメソージメチル- α , α' -ジプロモグルタラート (X) となり、これはアミン R_aNH_2 (R_a は上で定義した) で環化して、異性体混合物としてアゼチジン (XI) となる。シス異性体は同じアミン R_aNH_2 での処理によりモノアミノ化され、アミド (XII) となる。アミドの還元はアルコール (XIII) を与え、これはメシル化 (XIV) 及び

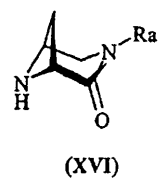
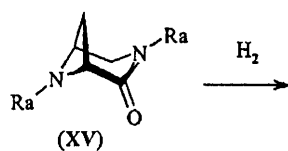
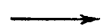
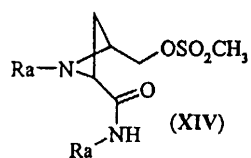
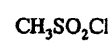
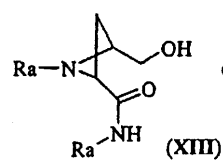
環化されて化合物 (XV) となる。化合物 (XV) は触媒作用で水素化され、化合物 (XVI) となり、これは水素化物で還元されて (VA) となる。

【0041】

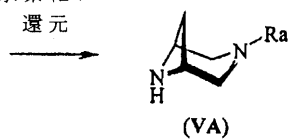
【化14】



水素化物
還元



水素化物
還元



スキーム 3

10

20

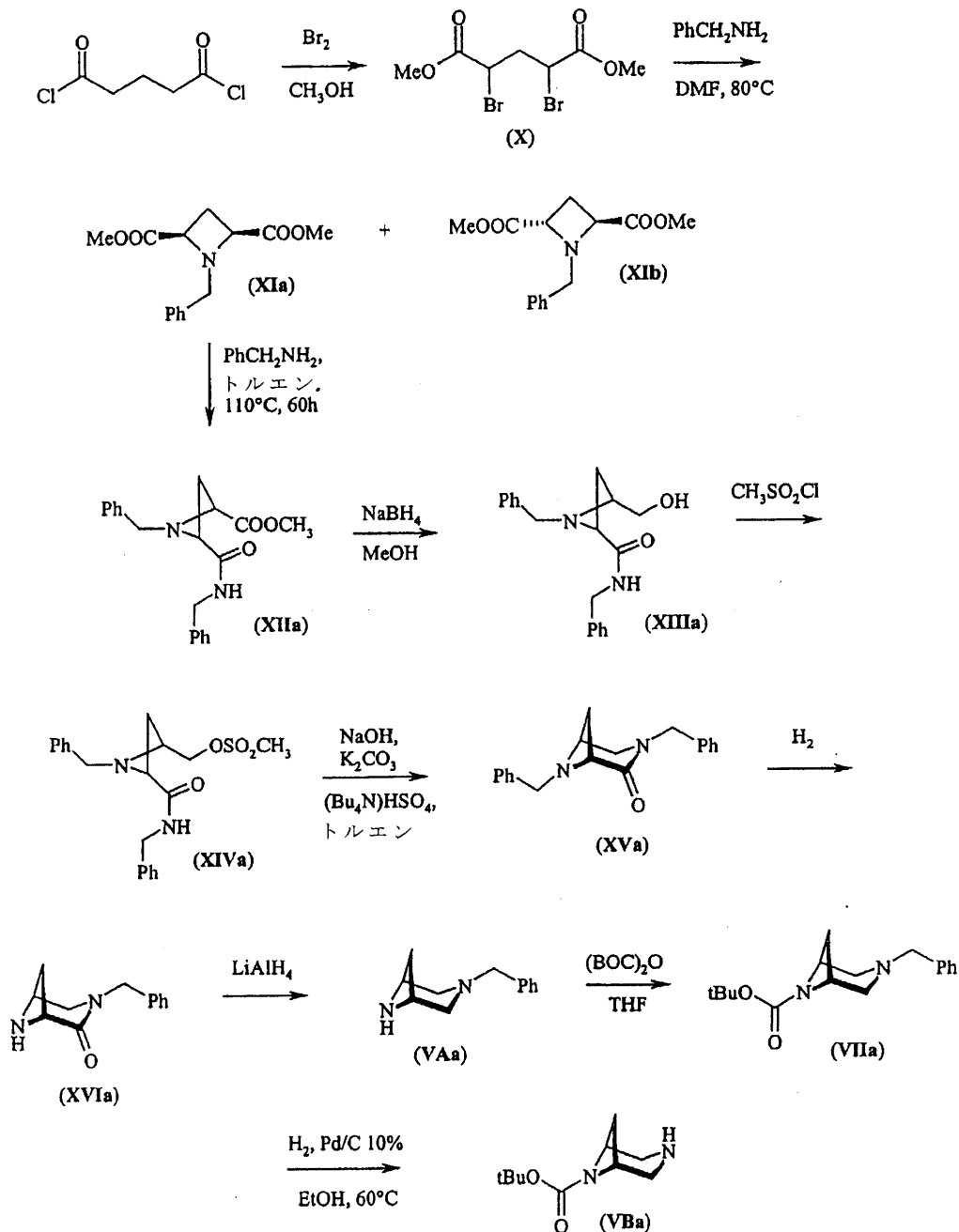
30

【0042】

スキーム 4 は、特に R a がベンジルである化合物 (VA) の合成、及び (VA) から出発する R a ' が t-BOC である化合物 (VB) の合成を示す。

【0043】

【化 1 5】



スキーム 4

【0044】

式 (I) の化合物は中枢鎮痛活性を有し、モルヒネ及び国際公開第 9 5 2 3 1 5 2 号及び国際公開第 9 8 4 7 9 0 2 号に開示された化合物よりも効能があることが実証された。さらに、これらは一般に禁断を誘起せず、その μ 受容体に対する高い選択性のために（以下の表 2 に示すように）、長期処置の後、モルヒネよりもトランスや依存性が少ない。

【0045】

「それらは一般に禁断を誘起しない」とは、同じ鎮痛効果の投与量を毎日 3 回、7 日間連続して長期投与した後は、マウスの跳躍試験において、モルヒネが有する活性より 3 ～ 20 倍低い活性をそれらが有することを意味する。

【0046】

したがって、本発明の目的は、鎮痛処置に必要な哺乳動物、特にヒトの中枢神経系に鎮痛を誘起する薬品を製造するために式 (I) の化合物を使用することである。

10

20

30

40

50

【0047】

意図される治療に使用するため、「Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook」XVII Ed. Mack Pub., N. Y., USAに記載されているように、化合物(I)又はその塩は、従来の技術及び賦形剤に従って、治療上有効な量が適切な医薬組成物に処方される。

【0048】

医薬組成物の例は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、溶解性粉剤、ドロップ剤、エリキシル剤、シロップ剤、注射可能な形の剤、座薬である。

【0049】

用法及び薬量は、疾患の重篤さ、患者の状態及び他の薬品との相互作用の可能性に応じて、10
て、医者によって決定される。

【実施例】

【0050】

以下の実施例は本発明をさらに説明する。

【0051】

実施例1 (メチル 2, 4-ジブロモグルタレート (X))

グルタリルクロリド (20.00 g、118.33ミリモル) を13.33 ml (260.30ミリモル) の臭素に90℃の温度で加え、溶液を300 Wのランプで4時間照射した。混合物を室温まで冷却し、71.89 ml (1775ミリモル) の乾燥メタノールを冷却しながら (氷浴) 加え、次いで12時間攪拌した。溶液を濃縮し、褐色の油状残留物に72 mlの水を加えた。水性溶液をエチルエーテルで繰り返し抽出し、5%のNaHCO₃及び2%のNaHSO₃で順に洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、橙色油35.71 gを得た。粗油をバルブ チューブ (BULB TUB) 中での蒸留 (140~145℃/0.1 mmHg) によって精製した。20

収率 = 95%

$R_f = 0.56$ (6:1ヘキサノー酢酸エチル)

B. p. = 145℃/0.1 mmHg (Lit. ²¹ = 120℃/0.01 mmHg)

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1730 (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.49~3.00 (m, 2H, CH₂)、3.82 (s, 6H, CH₃×2)、4.36~4.50 (m, 2H, CH×2) 30

【0052】

実施例2 (trans-メチル1-ベンジルアゼチジン-2, 4-ジカルボキシレート (XIaトランス体) 及びcis-メチル-1-ベンジルアゼチジン-2, 4-ジカルボキシレート (XIaシス体))

ジブロモグルタレート (X) (35.50 g、111.64ミリモル) 及びベンジルアミン (36.60 ml、334.92ミリモル) のジメチルホルムアミド170 ml溶液を80℃で4時間攪拌して放置した。溶媒を蒸発させて除き、残留物をジクロロメタンに溶解した。溶液を飽和NaHCO₃溶液で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して油状残留物42 gを得た。粗油は、 R_f 0.43及び0.26である2個の主なTLCスポット (8:2石油エーテル-酢酸エチル) を示した。2種の異性体をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) で分け、8:2の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出して、蒸発後、トランス-XI 6.77 gを与える留分を得た。40

収率 = 18%

$R_f = 0.43$ (8:2石油エーテル-酢酸エチル)

B. p. = 148℃/0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1590 (C=C, Ar)、1730 (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 2.42~2.60 (m, 1H, CH)、3.64 (t, 2H, CH×2, J=4.0 Hz)、3.65 (s, 6H, CH₃×2)、3.87 (s, 2H, CH₂)、4.18~4.29 (m, 1H, CH)、7.09~7.47 (m, 5H, ArH) 50

【0053】

第2留分の蒸発は17.30gのシス-XIを与えた。

収率=48%

$R_f = 0.26$ (8:2石油エーテル-酢酸エチル)

$B.p. = 140^\circ\text{C} / 0.1\text{ mmHg}$

$IR_{\nu} (cm^{-1})$: (膜) 1600 ($C=C$, Ar)、1720 ($C=OR$)

$^1H-NMR (CDCl_3)$: 2.27~2.60 (m, 2H, CH_2)、3.60 (t, 2H, $CH \times 2$)、3.63 (s, 6H, $CH_3 \times 2$, $J = 6.6\text{ Hz}$)、3.88 (s, 2H, CH_2)、7.09~7.47 (m, 5H, ArH)

【0054】

10

実施例3 ((1-ベンジル-4-ベンジルカルバモイル-アゼチジン-2-イル)メチルアセタート (XIIa))

(XIシス) (11.01g、41.81ミリモル) 及びベンジルアミン (4.56ml、41.81ミリモル) のトルエン (56ml) 溶液を60時間環流させた。溶媒を蒸発させて除き、粗固体15gを得て、5:5の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) にて精製し、白色固体として (XIIa) 7.77gを得た。

収率=55%

$R_f = 0.20$ (7:3石油エーテル-酢酸エチル)

$m.p. = 94 \sim 96^\circ\text{C}$ (イソプロピルエーテル)

20

$IR_{\nu} (cm^{-1})$: (ヌジヨール法) 1600 ($C=C$, Ar)、1670 ($C=OR$)、1730 ($C=OR$, エステル)

$UV \lambda_{max} (\log \epsilon)$: 206.6 (4.23)

$^1H-NMR (CDCl_3)$: 2.13~2.30 (m, 1H, CH)、2.68~2.82 (m, 1H, CH)、3.60~3.92 (m, 4H)、3.68 (s, 3H, CH_3)、4.15~4.38 (m, 2H, CH_2)、7.03~7.44 (m, 10H, ArH)

元素分析: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ の計算値 (実測値) C 70.90 (70.80); H 6.55 (70.80); N 8.28 (8.16)

【0055】

30

実施例4 (1-ベンジル-2-ベンジルアミド-4-ヒドロキシメチルアゼチジン (XIIIa))

(XIIa) (4.00g、11.82ミリモル) のメタノール溶液 (40ml) に、 0°C の温度で攪拌しながらホウ化水素ナトリウム (1.35g、35.46ミリモル) を少量加えた。混合物を12時間反応させ、水 (40ml) を加え、次いで濃縮した。得られた水性溶液をジクロロメタンで抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発して、純粋な (XIIIa) 3.76gを白色固体として得た。

収率=99%

$R_f = 0.12$ (5:5石油エーテル-酢酸エチル)

$m.p. = 92 \sim 94^\circ\text{C}$ (ヘキサン/エーテル石油)

40

$IR_{\nu} (cm^{-1})$: (ヌジヨール法) 1600 ($C=C$, Ar)、1640 ($C=OR$)

$UV \lambda_{max} (\log \epsilon)$: 207.8 (4.23)

$^1H-NMR (CDCl_3)$: 1.80~2.18 (m, 1H, CH)、2.43~2.60 (m, 1H, CH)、3.30~3.48 (m, 2H, $CH \times 2$)、3.60~3.76 (m, 2H, CH_2)、4.15~4.39 (m, 4H)、7.08~7.32 (m, 10H, ArH)

元素分析: $C_{19}H_{22}N_2O_2$ の計算値 (実測値) C 73.52 (73.06); H 7.14 (7.28); N 9.03 (8.95)

【0056】

50

実施例 5 (2-(1-ベンジル-4-ベンジルアミド-アゼチジニル)-エチルアルコール、メタンスルホン酸エステル (XIVa))

(XIIIa) (8.77 g、28.28 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (97 ml) にトリエチルアミン (11.82 ml、84.84 ミリモル) を加えた。溶液を 0℃ まで冷却し (氷浴及び塩)、メシルクロリド (2.84 ml、36.76 ミリモル) を加えた。混合物を 0℃ で 2.5 時間反応させ、次いで水を加えた。相を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、褐色の油状残留物 13 g を得、これを 2:8 の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、黄色の油 9.52 g を得た。

収率 = 86 %

$R_f = 0.39$ (8.5:1.5 石油エーテル-酢酸エチル)

B. p. = 155℃/0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1170 (SO₂ s i m m.), 1360 (SO₂ a s i m m.), 1600 (C=C, A r); 1680 (C=O R)

UV λ_{max} (log ϵ): 214.5 (4.35)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.92~2.10 (m, 1H, CH)、2.53~2.70 (m, 1H, CH)、2.80 (s, 3H, CH₃)、3.49~3.83 (m, 2H, CH×2)、3.61 (d, AB の A, 1H, CH, J=12.2 Hz)、3.77 (d, AB の B, 1H, CH, J=12.2 Hz)、3.89~4.41 (m, 4H)、7.09~7.47 (m, 10H, A r H)

元素分析: C₁₉H₂₂N₂O₂ の計算値 (実測値) C 61.83 (61.58); H 6.23 (6.21); N 7.21 (7.18); S 8.25 (8.22)

【0057】

実施例 6 (3,6-ジベンジル-3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-オン (XVa))

(XIVa) (3.97 g、10.21 ミリモル)、微細粉の NaOH (1.42 g、35.73 ミリモル)、K₂CO₃ (2.82 g、20.42 ミリモル) 及び (Bu₄N)HSO₄ (0.34 g、1.02 ミリモル) のトルエン (48 ml) 中懸濁液を 4 時間環流し、次いで室温まで冷却した。混合物を水で洗い、水相をエチルエーテルで抽出した。混合した有機相を乾燥 (Na_2SO_4)、溶媒を蒸発して除去し、油状の残留物 4.5 g を得た。粗油は 2.5:7.5 の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、黄色油 2.25 g を得た。

収率 = 75 %

$R_f = 0.45$ (2.5:7.5 石油エーテル-酢酸エチル)

B. p. = 163℃/0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1600 (C=C, A r)、1670 (C=O R)

UV λ_{max} (log ϵ): 208.4 (4.26)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.72 (d, 1H, CH, J=8.4 Hz)、2.62~2.76 (m, 1H, CH)、3.13 (d, AB の A, 1H, CH, J=12.4 Hz)、3.29~3.48 (m, 1H, CH)、3.55 (d, AB の B, 1H, CH, J=13.2 Hz)、3.67~3.78 (m, 1H, CH)、4.58 (d, AB の A, 1H, CH, J=14.2 Hz)、4.78 (d, AB の B, 1H, CH, J=14.4 Hz)、7.12~7.42 (m, 10H, A r H)

元素分析: C₁₉H₂₀N₂O の計算値 (実測値) C 78.05 (77.75); H 6.89 (6.90); N 9.58 (9.54)

【0058】

実施例 7 (3-ベンジル-3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-オン (XVIa))

(XVa) (3.50 g、11.97 ミリモル) のエタノール溶液 (51 ml) を 10 % Pd-C (1.27 g、1.19 ミリモル) の存在下で、3.1×10⁵ Pa (45 p

10

20

30

40

50

s i) 及び 60 °C で 7 時間水素化した。触媒を濾過して除き、溶液を蒸発して、濃厚な油 3.0 g を得た。粗油を 9 : 1 のクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂) によって精製し、ワックス状の透明な固体 2.23 g を得た。

収率 = 92 %

R_f = 0.54 (9 : 1 クロロホルム-メタノール)

m. p. = 61 ~ 62 °C

I R v (c m⁻¹) : (ヌジヨール法) 1600 (C = C A r)、1670 (C = O R)

U V λ_{max} (log ε) : 208.8 (4.13)

10

¹H-NMR (C D C l₃) : 1.74 (d, 1H, CH, J = 9.00 Hz)、2.80 ~ 2.96 (m, 1H, CH)、3.24 ~ 3.50 (m, 3H)、3.76 ~ 3.90 (m, 1H, CH)、4.51 (d, A B の A, 1H, J = 14.6 Hz)、4.72 (d, A B の B, 1H, J = 14.6 Hz)、7.23 ~ 7.42 (m, 5H, A r H)

元素分析 : C₁₂H₁₄N₂O の計算値 (実測値) C 71.26 (70.97) ; H 6.98 (6.87) ; N 13.85 (13.78)

【0059】

実施例 8 (3-ベンジル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (V A a))

(X V I a) (2.16 g、10.68 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液を水素化アルミニウムリチウム (1.70 g、42.72 ミリモル) のテトラヒドロフラン中懸濁液に 0 °C で滴下した。混合物を室温まで暖め、終夜環流し、次いで 0 °C に冷却し、エチルエーテル (49.62 ml)、水 (1.52 ml)、2 N の N a O H (1.52 ml) 及び水 (4.58 ml) を相次いで加えた。混合物を濾過し、濾過物を蒸発して、さらに精製することなく後続のステップに使用する透明な油 1.90 g を得た。

20

収率 = 94 %

R_f = 0.17 (9 : 1 クロロホルム-メタノール)

B. p. = 155 °C / 0.1 mm H g

I R v (c m⁻¹) : (膜) 1590 (C = C A r)

U V λ_{max} (log ε) : 206.8 (4.04)

30

¹H-NMR (C D C l₃) : 1.93 (d, 1H, CH, J = 8.0 Hz)、2.40 ~ 2.53 (m, 1H, CH)、2.65 (d, A B の A, 1H, CH, J = 11.0 Hz)、3.07 (d, A B の B, 1H, CH, J = 10.6 Hz)、3.51 ~ 3.62 (m, 2H)、3.72 (s, 2H, C H₂)、7.22 ~ 7.41 (m, 5H, A r H)

元素分析 : C₁₂H₁₆N₂ の計算値 (実測値) C 76.55 (76.23) ; H 6.98 (6.95) ; N 13.85 (13.80)

【0060】

実施例 9 (3-ベンジル-6-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (V I I a))

40

ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.36 g、10.51 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10.7 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、(V A a) (1.32 g、7.01 ミリモル) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加えた。混合物を攪拌しながら 10 分間放置し、室温まで暖め、攪拌しながらさらに 12 時間放置した。混合物に 10 % の水性 N a H C O₃ 溶液を加え、エチルエーテル (14 ml × 2) で抽出した。混合した有機相を水で洗い、N a₂S O₄ 上で乾燥し、濃縮して、油状残留物 1.80 g を得た。残留物は 2 : 8 の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂) によって精製し、透明な油 1.71 g を得た。

収率 = 85 %

R_f = 0.52 (8 : 2 石油エーテル-酢酸エチル)

50

B. p. = 170 °C / 0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1600 (C=C Ar)、1670 (C=O R)

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 208.4 (3.84)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.72 (d, 1H, CH, J=8.0 Hz), 2.30~2.47 (m, 1H, CH), 2.70~3.30 (m, 4H, CH₂×2), 3.69 (s, 2H, CH₂), 3.99~4.15 (m, 2H, CH×2), 7.22~7.40 (m, 5H, ArH)

元素分析: C₁₇H₂₄N₂O₂の計算値(実測値) C 70.80 (70.55); H 8.39 (8.36); N 9.71 (9.67)

【0061】

10

実施例10 (6-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン (VBa))

(V Ia) (1.49 g、5.16ミリモル)のエタノール (15 ml) 溶液を10% Pd-C (0.55 g、0.52ミリモル)の存在下で、3.1×10⁵ Pa (45 psi) 及び60 °Cで7時間水素化した。触媒を濾過して除き、溶液を蒸発して、粗油1.5 gを得、9:1のクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、透明な油0.89 gを得た。

収率 = 87%

R_f = 0.43 (9:1クロロホルム-メタノール)

B. p. = 164 °C / 0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1710 (C=O R)

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 204.9 (3.44)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.55 (d, 1H, CH, J=8.4 Hz), 2.49~2.68 (m, 1H, CH), 2.91 (d, 2H, CH₂, J=12.6 Hz), 3.30~3.62 (m, 2H, CH₂), 3.96~4.13 (m, 2H, CH₂)

元素分析: C₁₀H₁₈N₂O₂の計算値(実測値) C 60.58 (60.38); H 9.15 (9.11); N 14.13 (14.07)

【0062】

20

実施例11 (3-ベンジル-6-プロピオニル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン (V Ia a)) 30

(V Aa) (2.00 g、10.62ミリモル)のジクロロメタン (45 ml) 溶液に0 °Cの温度で10 mlのジクロロメタンに溶解した無水プロピオン酸 (4.94 g、38.55ミリモル)を加えた。混合物を1時間環流し、次いで0 °Cに冷却し、20%の水性NaOH溶液を加えてアルカリ性pHにした。混合物を攪拌しながら室温で終夜放置し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、残留物2.50 gを得、2:8の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、透明な油2.10 gを得た。

収率 = 82%

R_f = 0.22 (2:8石油エーテル-酢酸エチル)

B. p. = 161 °C / 0.1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1590 (C=C Ar)、1630 (C=O R)

UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 207.9 (4.14)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.93 (d, 1H, CH, J=8.0 Hz), 2.40~2.53 (m, 1H, CH), 2.65 (d, ABのA, 1H, CH, J=11.0 Hz), 3.07 (d, ABのB, 1H, CH, J=10.6 Hz), 3.51~3.62 (m, 2H), 3.72 (s, 2H, CH₂), 7.22~7.41 (m, 5H, ArH)

元素分析: C₁₅H₂₀N₂Oの計算値(実測値) C 73.74 (73.45); H 8.25 (8.22); N 11.47 (11.43)

40

50

【0063】

実施例12 (6-プロピオニル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (I I I A a))

実施例11の化合物 (1. 83 g、7. 49ミリモル) のエタノール溶液 (18 ml) を10% Pd-C (0. 80 g、0. 075ミリモル) の存在下で、 $3. 1 \times 10^5$ Pa (45 psi) 及び60℃で7時間水素化した。触媒を濾過して除き、溶液を蒸発して、油状残留物2. 0 gを得た。粗油は9:1のクロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、透明なワックス状固体1. 09 gを得た。

収率 = 95%

$R_f = 0. 13$ (8:2クロロホルム-メタノール)

m. p. = 58~60℃

IR ν (cm⁻¹): (ヌジヨール法) 1640 (C=O R)

UV λ_{max} (log ϵ): 205. 7 (3. 57)

¹H-NMR (CDCl₃): 1. 16 (t, 3H, CH₃, J = 7. 4 Hz)、1. 75 (d, 1H, CH, J = 6. 2 Hz)、2. 41 (q, 2H, CH₂, J = 7. 4 Hz)、3. 10~3. 28 (m, 1H, CH)、3. 82~4. 19 (m, 3H)、4. 37 (d, 1H, CH, J = 12. 2 Hz)、4. 56 (d, 2H, CH₂, J = 12. 2 Hz)

元素分析: C₈H₁₄N₂Oの計算値 (実測値) C 62. 31 (62. 09); H 9. 15 (9. 11); N 18. 17 (18. 10)

【0064】

実施例13 (3-プロピオニル-6-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (V I B a))

(V B a) (0. 20 g、1. 00ミリモル) のジクロロメタン溶液にトリエチルアミン (0. 72 ml、5. 04ミリモル) 及び無水プロピオン酸 (0. 49 ml、3. 65ミリモル) を加え、0℃に冷却した。混合物を攪拌しながら室温で3時間放置し、次いで水で洗った。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、黒ずんだ油状の残留物0. 60 gを得た。粗油は3:7の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) によって精製し、透明な油0. 22 gの得た。

収率 = 86%

$R_f = 0. 28$ (3:7石油エーテル-酢酸エチル)

B. p. = 167℃/0. 1 mmHg

IR ν (cm⁻¹): (膜) 1650 (C=O R, アミド)、1700 (C=O R, エステル)

UV λ_{max} (log ϵ): 205. 6 (3. 80)

¹H-NMR (CDCl₃): 1. 16 (t, 3H, CH₃, J = 7. 4 Hz)、1. 36 (d, 1H, CH, J = 8. 8 Hz)、1. 12 (s, 3H, CH₃)、2. 32 (q, 2H, CH₂, J = 7. 4 Hz)、2. 52~2. 69 (m, 1H, CH)、3. 38~3. 57 (m, 2H, CH₂)、3. 94~4. 09 (m, 2H, CH₂)、4. 11~4. 24 (m, 2H, CH×2)

元素分析: C₁₃H₂₂N₂O₂の計算値 (実測値) C 61. 39 (61. 15); H 8. 72 (8. 69); N 11. 01 (10. 97)

【0065】

実施例14 (3-プロピオニル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (I I I B a))

実施例13の化合物 (0. 43 g、1. 69ミリモル) のジクロロメタン (5. 60 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2. 60 ml、54. 20ミリモル) を加え、0℃で攪拌しながら2. 5時間放置した。溶液を濃縮し、残留物を20%のK₂CO₃水溶液に溶解した。水相をジクロロメタンで抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、ワックス状固体

10

20

30

40

50

0. 200 gを得た。

収率 = 77 %

$R_f = 0.22$ (8 : 2 クロロホルム-メタノール)

m. p. = 塩酸塩として 98 ~ 100 °C

IR ν (cm^{-1}) : (ヌジヨール法) 1600 ($\text{C}=\text{C}$, Ar)、1660 ($\text{C}=\text{O}$ R)

UV λ_{max} ($\log \epsilon$) : 206.3 (3.68)

$^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) : 1.19 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2 \text{ Hz}$)、1.47 (d, 1H, CH, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、2.36 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.4 \text{ Hz}$)、2.62 ~ 2.80 (m, 1H, CH)、3.58 ~ 3.88 (m, 6H)

元素分析 : $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ の計算値 (実測値) C 62.31 (62.06) ; H 9.15 (9.12) ; N 18.17 (18.09)

【0066】

実施例 15 (3-アルキル-6-tert-ブトキシカルボニル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンの一般的製造手順)

(VBa) (2.52 ミリモル) 及び式 (IV) のアルデヒド (2.77 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を 0 °C に保って水素化シアノホウ素ナトリウム (3.53 ミリモル) を少量ずつ加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌し、pH を氷酢酸で中性に調節した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発して除き、残留物を 10 ml の 2 N の水性 KOH で収集した。水相を Et_2O で抽出し、抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (7 : 3 の石油エーテル / AcOEt) で精製して化合物 (VIII) を得た。

【0067】

実施例 16 (3-アルキル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンの一般的製造手順)

実施例 15 の化合物 (0.95 ミリモル) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (19.08 ミリモル) を加え、室温で攪拌しながら 12 時間放置した。溶液を濃縮し残留物を 20 % の K_2CO_3 水溶液に溶解した。水相をジクロロメタンで抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して目的の生成物 (IX) を得た。

【0068】

実施例 17 (3-プロピオニル-6-アルキル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンの一般的製造手順)

(IIIA) 又は (IIIB) (0.97 ミリモル) 及びアルデヒド (IVa) (1.07 ミリモル) のアセトニトリル溶液 (7 ml) を 0 °C に保って水素化シアノホウ素ナトリウム (1.36 ミリモル) を少量ずつ加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌して放置し、pH を氷酢酸で中性に調節した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発して除き、残留物を 10 ml の 2 N の水性 KOH で収集した。水相を Et_2O で抽出し、次いで抽出物を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (アセトン / ジクロロメタン 8 : 2) で精製して油として化合物 (IA) を得た (表 1 参照)。

【0069】

実施例 18 (3-アルキル-6-プロピオニル-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンの一般的製造手順)

(IX) (0.28 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (6 ml) を 0 °C に保ち、2 ml のジクロロメタンに溶解した無水プロピオン酸 (0.98 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間環流し、次いで 0 °C に冷却し、20 % NaOH 水溶液を加えてアルカリ性 pH にした。混合物を室温で攪拌しながら終夜放置し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、油状残留物を得、6 : 4 の石油エーテル-酢酸エチル混合溶媒で抽出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) で精製して油として化合物 (IB) を得た (第 1 表参照)。

10

20

30

40

50

第 1 表 (その 1)

実施例	R ₂	B	収率 %	m.p. ^a °C	式 (元素分析 ^b)	IR ν cm ⁻¹	1Aa-i		1Am-o		1B	
(IAa)	H	Ph	79	142-144	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O (C, H, N)	1660	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.50 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 2.38 (q, 2H, CH ₂ , J=7.4 Hz), 2.68-2.78 (m, 1H, CH), 3.24 (d, 2H, CH ₂ , J=6.2 Hz), 3.38-3.89 (m, 6H), 6.19 (dt, 1H, CH, J ₁ =6.2 Hz, J ₂ =16.0 Hz), 6.56 (d, 1H, CH, J=16.0 Hz), 7.20-7.48 (m, 5H, ArH)					
(IAb)	H	2-Cl-Ph	34	137-139	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O (C, H, N)	1660	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.8 Hz), 1.52 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 2.38 (q, 2H, CH ₂ , J=7.6 Hz), 2.59-2.78 (m, 1H, CH), 3.28 (d, 2H, CH ₂ , J=5.8 Hz), 3.40-3.88 (m, 6H), 6.17 (dt, 1H, CH, J ₁ =9.8 Hz, J ₂ =15.8 Hz), 6.94 (d, 1H, CH, J=15.6 Hz), 7.27-7.59 (m, 4H, ArH)					
(IAc)	H	3-Cl-Ph	41	144-146	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O (C, H, N)	1650	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.50 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 2.37 (q, 2H, CH ₂ , J=7.4 Hz), 2.58-2.72 (m, 1H, CH), 3.22 (d, 2H, CH ₂ , J=6.0 Hz), 3.40-3.84 (m, 6H), 6.10-6.30 (m, 1H, CH), 6.50 (d, 1H, CH, J=15.2 Hz), 7.18-7.31 (m, 3H, ArH), 7.33 (s, 1H, ArH)					
(IAd)	H	4-Cl-Ph	35	142-143	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O (C, H, N)	1660	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.6 Hz), 1.50 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 2.38 (q, 2H, CH ₂ , J=7.6 Hz), 2.59-2.78 (m, 1H, CH), 3.27 (d, 2H, CH ₂ , J=5.8 Hz), 3.41-3.89 (m, 6H), 6.16 (dt, 1H, CH, J ₁ =6.2 e J ₂ =15.8 Hz), 6.94 (d, 1H, CH, J=15.6 Hz), 7.18-7.31 (m, 4H, ArH)					
(IAe)	CH ₃	Ph	51	123-125	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O (C, H, N)	1670	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.51 (d, 1H, CH, J=8.0 Hz), 2.05 (s, 3H, CH ₃), 2.37 (q, 2H, CH ₂ , J=7.0 Hz), 2.57-2.73 (m, 1H, CH), 3.26 (d, 2H, CH ₂ , J=6.0 Hz), 3.37-3.83 (m, 6H), 5.68-5.80 (m, 1H, CH), 7.19-7.44 (m, 5H, ArH)					
(IAf)	CH ₃	4-Cl-Ph	65	119-121	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O (C, H, N)	1650	1.20 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.51 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 2.02 (s, 3H, CH ₃), 2.37 (q, 2H, CH ₂ , J=7.0 Hz), 2.58-2.76 (m, 1H, CH), 3.24 (d, 2H, CH ₂ , J=6.0 Hz), 3.41-3.88 (m, 6H), 5.67-5.80 (m, 1H, CH), 7.22-7.40 (m, 4H, ArH)					

^a I A a ~ h は塩酸塩として。 I A i、I A m ~ o はフマル酸塩として。^b 化合物の分析は満足いく結果であり、計算値の±0.4%の範囲である。

【 0 0 7 1 】
【 表 2 】

第 1 表 (その 2)

実施例	R ₂	B	収率 %	m.p. ^a °C	式 (元素分析 ^b)	IR ν cm ⁻¹	¹ H-NMR δ ppm
(IAg)	CH ₃	3,4-Cl ₂ -Ph	29	122-124	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O (C, H, N)	1630	1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.52 (d, 1H, CH, J=9.0 Hz), 2.02 (s, 3H, CH ₃), 2.37 (q, 2H, CH ₂ , J=7.8 Hz), 2.58-2.75 (m, 1H, CH), 3.24 (d, 2H, CH ₂ , J=6.4 Hz), 3.43-3.89 (m, 6H), 5.70-5.85 (m, 1H, CH), 7.15-7.52 (m, 4H, ArH)
(IAh)	Et	Ph	76	160-163	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O (C, H, N)	1650	0.97 (t, 3H, CH ₃ , J=7.2 Hz), 1.21 (t, 3H, CH ₃ , J=7.6 Hz), 1.51 (d, 1H, CH), 2.38 (q, 2H, CH ₂ , J=7.4 Hz), 2.51 (q, 2H, CH ₂ , J=7.4 Hz), 2.60-2.78 (m, 1H, CH), 3.27 (d, 2H, CH ₂ , J=6.2 Hz), 3.40-3.91 (m, 6H), 5.60 (t, 1H, CH, J=6.4 Hz), 7.22-7.51 (m, 4H, ArH)
(IAi)	H	4-NO ₂ -Ph	20	>250 dec	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₃ (C, H, N)	1650	1.21 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.51-1.56 (m, 1H), 2.38 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.60-2.66 (m, 1H), 3.28 (d, 2H, J=6.2 Hz), 3.66-3.82 (m, 6H), 6.40 (dt, 1H, J=6.66 and 15.8 Hz), 6.64 (d, 1H, J=15.8 Hz), 7.46-8.20 (m, 4H, ArH)
(IAM)	H ₂	4-NO ₂ -Ph	40	140 dec	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ (C, H, N)	1650	1.15-1.20 (m, 5H, J=7.0 Hz), 1.40-1.50 (m, 1H, CH ₂), 1.60-1.80 (m, 2H, CH ₂), 2.30 (t, 2H, CH ₂), 2.40 (q, 2H, CH ₂ , J=7.0 Hz), 2.65-2.80 (m, 1H, CH), 3.40-3.70 (m, 6H), 7.32-8.17 (m, 4H, ArH)
(IAN)	H ₂	4-Cl-Ph	25	144	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O (C, H, N)	1660	1.15 (t, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz), 1.20-1.25 (m, 2H, CH ₂), 1.40 (d, 1H, CH, J=8.8 Hz), 1.5-1.7 (m, 2H, CH ₂), 2.20-2.40 (m, 4H, CH ₂ , J=7.4 Hz), 2.58-2.70 (m, 1H, CH), 3.37-3.70 (m, 6H), 7.10-7.30 (m, 4H, ArH)
(IAo)	O	Ph	50		C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ (C, H, N)		1.10-1.18 (m, 5H, J=7.2 Hz), 1.41-1.49 (d, 1H, CH), 2.30 (q, 2H, CH ₂ , J=7.2 Hz), 2.75-2.83 (m, 2H, CH ₂), 2.90-3.15 (m, 1H, CH), 3.37-3.82 (m, 6H), 7.20-7.90 (m, 5H, ArH)
(IBa)	H	Ph	75		C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O (C, H, N)	1655	1.14 (t, 3H, CH ₃ , J=7.6 Hz), 2.01-2.60 (m, 5H), 2.75-3.15 (m, 3H), 3.32 (d, 2H, CH ₂ , J=6.6 Hz), 6.21 (dt, 1H, CH, J=15.6 and 6.6 Hz), 6.54 (d, 1H, CH, J=15.6 Hz), 7.15-7.40 (m, 4H, ArH)

^a I A a ~ h は塩酸塩として。I A i、I A m ~ o はフマル酸塩として。^b 化合物の分析は満足いく結果であり、計算値の±0.4%の範囲である。

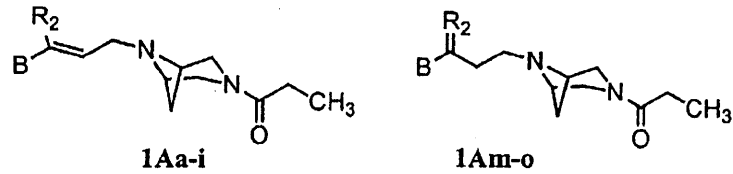
【0072】

薬理的活性

μ 受容体について [^3H] - DAMGO、 δ 受容体について [^3H] Deltorphina、及び κ 受容体について [^3H] - U69593、及び参照化合物としてモルヒネを用いて、マウス脳のホモジェネート中のオピオイド受容体に関する化合物 (IAa~o) の結合研究を実施した。結合実験の結果を第2表に示す。

【0073】

【表3】

第2表 オピオイド受容体に対する (IAa~o) 親和性 [K_i (nM)^a]

化合物	B	R ₂	μ	δ	κ
(IAa)	Ph	H	208±8	>5000	>5000
(IAb)	2-Cl-Ph	H	92±4	>5000	>5000
(IAc)	3-Cl-Ph	H	21±0.7	2060±70	>5000
(IAd)	4-Cl-Ph	H	16±2	4100±50	>5000
(IAe)	Ph	CH ₃	178±11	>5000	>5000
(IAf)	4-Cl-Ph	CH ₃	7.9±0.7	2050±50	>5000
(IAg)	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₃	2.7±0.5	2200±200	>5000
(IAh)	Ph	Et	384±12	>5000	>5000
(IAi)	4-NO ₂ -Ph	H	5.2	>5000	>5000
(IAm)	4-NO ₂ -Ph	H ₂	20±3	>5000	>5000
(IAN)	4-Cl-Ph	H ₂	32±5	>5000	>5000
(IAo)	Ph	O	400±60	>5000	>5000
モルヒネ			2.5±0.8	100.2±5.14	280.6±9.2

^a 各値は独立実験の平均±SEMであり、各々3回 (n=3) 実施された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP2005/004994
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/04		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/011468 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, ELSEBER, OEST) 5 February 2004 (2004-02-05) page 3; examples	1-13
Y	WO 95/23152 A (RIACE ESTABLISHMENT; CIGNARELLA, GIORGIO) 31 August 1995 (1995-08-31) cited in the application claims; examples	1-13
Y	OCCELLI ET AL.: "Omologhi biciclici della piperazina" IL FARMACO, vol. 33, no. 6, June 1978 (1978-06), pages 401-420, XP009053808 page 402	1-13
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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		Date of mailing of the international search report
19 September 2005		27/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004994

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CIGNARELLA G ET AL: "BICYCLIC HOMOLOGS OF PIPERAZINE. VII. SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 3-ARALKENYL-8-PROPIONYL-3,8-DIAZABICYCLO3.2.10CTANES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 8, no. 3, February 1990 (1990-02), pages 326-331, XP000100723 ISSN: 0022-2623 page 327	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004994

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011468	A	05-02-2004	AU 2003280306 A1	16-02-2004
			CA 2489165 A1	05-02-2004
			EP 1527075 A1	04-05-2005
WO 9523152	A	31-08-1995	AU 1808595 A	11-09-1995
			EP 0746560 A1	11-12-1996
			IT 1274018 B	14-07-1997
			US 5672601 A	30-09-1997

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100123788

弁理士 宮崎 昭夫

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 ピンナ、 ジェラルド アイメ

イタリア国 イー０７１００ サッサリ ヴィア ムローニ ２３ ディパルティメント ファルマコ キミコ トッシコロジコ

(72)発明者 ロリガ、 ジョヴァンニ

イタリア国 イー０７１００ サッサリ ヴィア ムローニ ２３ ディパルティメント ファルマコ キミコ トッシコロジコ

(72)発明者 チンヤレッタ、 ジョルジオ

イタリア国 イー２０１３１ ミラノ ヴィアーレ アブルッチ ４２ イスティトゥト ディキミカ ファルマチェウティカ エ トッシコロジカ

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC08 DD02 EE02 FF01 GG01 HH01

4C086 AA01 AA03 CB05 NA14 ZA08