

(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2009-520719
(P2009-520719A)

(43) 公表日 平成21年5月28日(2009.5.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 221/22 (2006.01)	C07D 221/22	4C034
C07D 221/26 (2006.01)	C07D 221/26	4C086
A61K 31/439 (2006.01)	A61K 31/439	4H039
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-546226 (P2008-546226)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月19日 (2006.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年8月4日 (2008.8.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/012223
 (87) 国際公開番号 W02007/079929
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007.7.19)
 (31) 優先権主張番号 102005061426.4
 (32) 優先日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

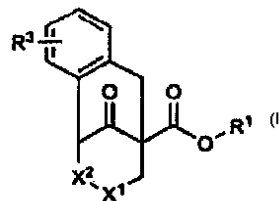
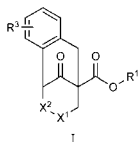
(71) 出願人 390035404
 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
 ン、ツィーグルストラーセ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100093919
 弁理士 奥村 義道
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實
 (72) 発明者 シュンク・シュテファン
 ドイツ連邦共和国、52070 アーヘン
 、アウグスタストラーセ、9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された三環状ピペリドン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体:



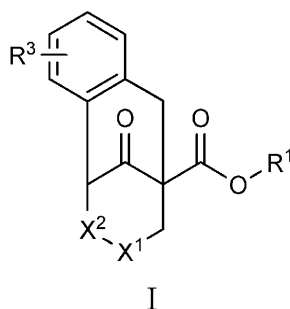
その製造方法、この化合物を含有する医薬及び置換された三環状ピペリドン誘導体の鎮痛作用を有する医薬の製造への使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は 個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、一般式 I

【化 1】



10

{ 式中、

R^1 はメチル、エチル又はフェニルを示し、

X_1 は NR^2 を示し、そして X_2 は CH_2 を示すか、
又は

X_2 は NR^2 を示し、そして X_1 は CH_2 を示し、

20

R^2 は C_{1-8} -アルキル（これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-8} -アルキル基（場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。）を介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）； $(C=O)R^4$ 、 $(C=O)NR^5R^6$ 、 $(C=S)NR^5R^6$ 、 SO_2R^7 又は $(C=O)OR^8$ を示し、

R^3 は H、F、Cl、Br、OH、 OCH_3 、 SCH_3 、 NO_2 、CN； C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；フェニル、ベンジル 又は フェネチル（これらは、それぞれ置換されていないか又はF、Cl、OH、 OCH_3 、 SCH_3 、 NO_2 、CN、 CF_3 、メチル 又は エチルによってモノ又はポリ置換されている。）を示し、

30

R^4 、 R^7 及び R^8 は、 C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして 場合により、鎖成員としてヘテロ原子 N、O、S を有する。）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-8} -アルキル基（場合により 鎖成員としてヘテロ原子 N、O、S を有する。）を介して結合するアリール 又は C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）を示し、

40

R^5 及び R^6 は相互に無関係に、H、 C_{1-8} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして 場合により、鎖成員としてヘテロ原子 N、O、S を有する。）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-8} -アルキル基（場合により 鎖成員としてヘテロ原子 N、O、S を有する。）を介して結合するアリール 又は C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）を示し、この場合 R^5 及び R^6 は同時に H を示してはならないか、

又は 基 R^5 及び R^6 は一緒になって 5 -、6 - 又は 7 - 員環を形成し、この環は飽和又は

50

不飽和であるが、芳香族であることができず、これは場合により S、O 又は NR^9 より成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そして ベンジル 又は C_{1-5} -アルキルによって置換されていてよく、

この場合、 R^9 は C_{1-5} -アルキル (分枝状又は非分枝状); フェニル 又は ベンジル (これは置換されていないか又は F、Cl、OH、 OCH_3 、 SCH_3 、 NO_2 、CN、 CF_3 、メチル 又は エチルによってモノ又はポリ置換されている。)を示す。}

で表わされる置換された 三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 2】

X_1 が NR^2 を示し、 X_2 が CH_2 を示す、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

10

【請求項 3】

R^2 が C_{1-5} -アルキル (分枝状又は非分枝状、不飽和又は飽和)、 C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニル 又は インドリル (これらはそれぞれ置換されていないか又は -F、-Cl、- CF_3 、-O- CH_3 、メチル、エチル、n-プロピル、ニトロ、tert.-ブチル、又は -CN によってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 4】

R^2 が メチル 又は ベンジルを示す、請求項 2 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

20

【請求項 5】

R^2 が $(C=O)R^4$ 、 $(C=O)NR^5R^6$ 、 $(C=S)NR^5R^6$ 、 SO_2R^7 又は $(C=O)OR^8$ を示す、請求項 1 又は 2 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 6】

R^4 、 R^7 及び R^8 がメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル 又は tert.-ブチル; フェニル、ナフチル、チエニル、フリル 又はピリジル (これらはそれぞれ、F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、 CH_3 、OH、SH、 OCH_3 又は SCH_3 によってモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。); C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、チエニル、フリル 又は ピリジル (これらはそれぞれ置換されていないか又は F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、 CH_3 、OH、SH、 OCH_3 又は SCH_3 によってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

30

【請求項 7】

R^4 、 R^7 及び R^8 がメチル、エチル、フェニル 又は トシルを示す、請求項 6 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 8】

R^5 及び R^6 が相互に無関係に、H、 C_{1-5} -アルキル 又は C_{3-8} -シクロアルキル、分枝状又は非分枝状; アリール又はヘテロアリール (これらはそれぞれ モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。); C_{1-3} -アルキル基を介して結合するアリール 又は C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示すか

又は 基 R^5 及び R^6 が一緒になって ピペリジン、ピペラジン、モルホリン 又は チオモルホリンを形成する、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

40

【請求項 9】

R^5 及び R^6 が相互に無関係に、H; メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル 又は tert.-ブチル; フェニル、ナフチル、チエニル、フリル 又は ピリジル (これらはそれぞれ、F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、 CH_3 、OH、SH、 OCH_3 又は SCH_3 によってモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。); C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、チエニル、フリル 又は ピリジル (これらはそれぞれ置換されていないか又は F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、 CH_3 、OH、SH、 OCH_3 又は SCH_3 によってモノ又はポリ置換されている。)を示す、請求項 8 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 10】

50

R⁵ 及び R⁶ が相互に無関係に、H 又は フェニルを示す、請求項 9 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 1 1】

R³ が H、F、Cl、OH、OCH₃、SCH₃、NO₂、CN、CF₃、メチル、エチル 又は ベンジルを示す、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 1 2】

R³ が H、CN、OCH₃ 又は メチルを示す、請求項 1 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 1 3】

下記の群：

エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-ベンジル-10-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-ベンジル-8-メトキシ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート 塩酸塩

エチル-N-10-ジメチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

ジエチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート

エチル-N-(アニリノカルボニル)-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-トシル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-2-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

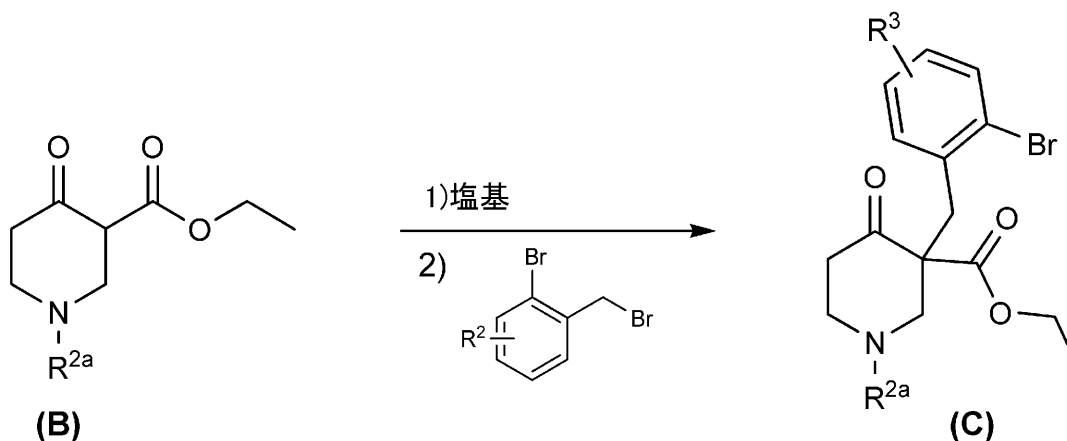
エチル-N-ベンジル-9-シアノ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

から選ばれる、請求項 1 記載の置換された三環状ピペリドン誘導体。

【請求項 1 4】

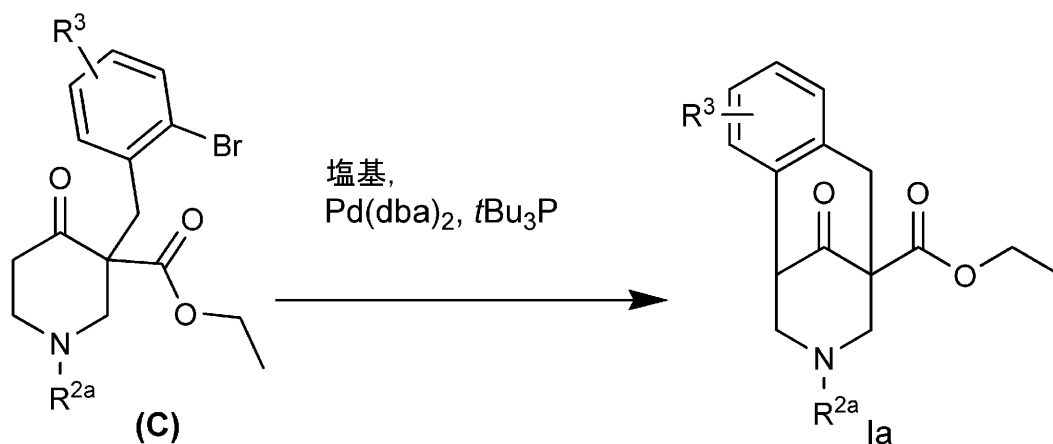
一般式 B で表わされる化合物を有機溶剤中で 塩基の添加下に、ベンジルプロマイドと 0 - 100 の温度で反応させて、一般式 C で表わされる化合物とし、

【化 2】



一般式 C で表わされる化合物を有機溶剤中で、塩基の添加下に、触媒、たとえば Pd(dba)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂ 及び 対応するリガンド、たとえば t-Bu₃P、Ph₃P と 40 - 130 の温度で 不活ガス下で反応させて、一般式 I a で表わされる本発明の化合物とし、

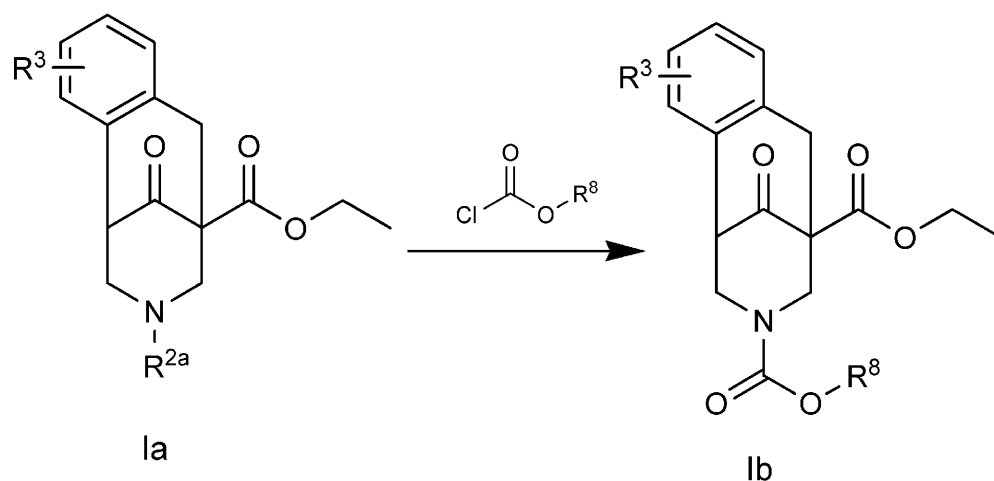
【化 3】



10

場合により 一般式 I a で表わされる化合物を一般式 ClC(O)OR⁸ で表わされる化合物、
たとえば ベンジルカルボニルクロライドに、場合により 適する溶剤の添加下に溶解させ
、ついで 0 - 100 の温度で反応させて、一般式 I b で表わされる本発明の化合物とし

【化 4】



20

30

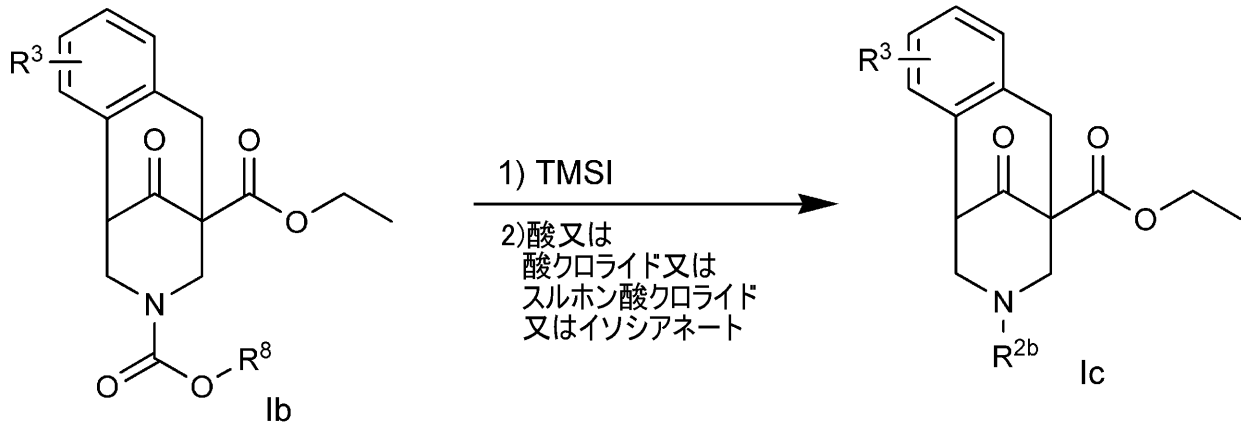
{ 式中、

R^{2a} は C₁₋₈-アルキル (これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状であり、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により 鎖成員としてヘテロ原子を有する。) 又は 飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C₁₋₈-アルキル基 (場合により 鎖成員としてヘテロ原子を有する。) を介して結合するアリール、C₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール (これらはそれぞれ、置換されていないか又は モノ又はポリ置換されている。) を示す。 }

ついで場合により、一般式 I b で表わされる生成物を、有機溶剤中で、トリメチルシリル
ヨーダイドと - 20 ~ 100 の温度で反応させ、ついで有機溶剤中で 塩基の添加下に
、対応する求電子試薬、たとえば 酸クロライド、酸無水物、スルホン酸クロライド、イ
ソシアネート又はイソチオシアネートと - 20 - 100 の温度で反応させて、一般式
I c で表わされる、本発明の化合物とする、

40

【化 5】

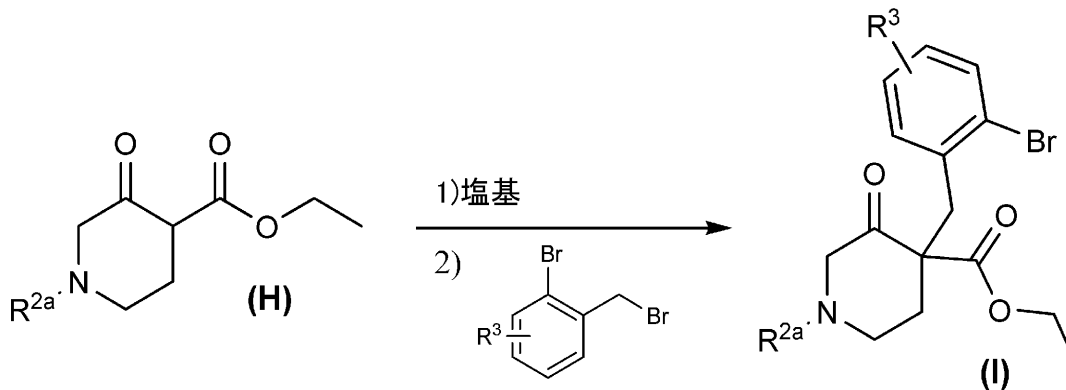


(式中、 R^{2b} は $(C=O)R^4$, $(C=O)NR^5R^6$, $(C=S)NR^5R^6$, SO_2R^7 又は $(C=O)OR^8$ を示す。)
請求項 1 記載の、一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体の製造方法。

【請求項 1 5】

一般式 H で表わされる化合物を、有機溶剤中で 塩基の添加下に、ベンジルブロマイドと 0 - 100 の温度で反応させて、一般式 I で表わされる化合物とし、

【化 6】



{ 式中、

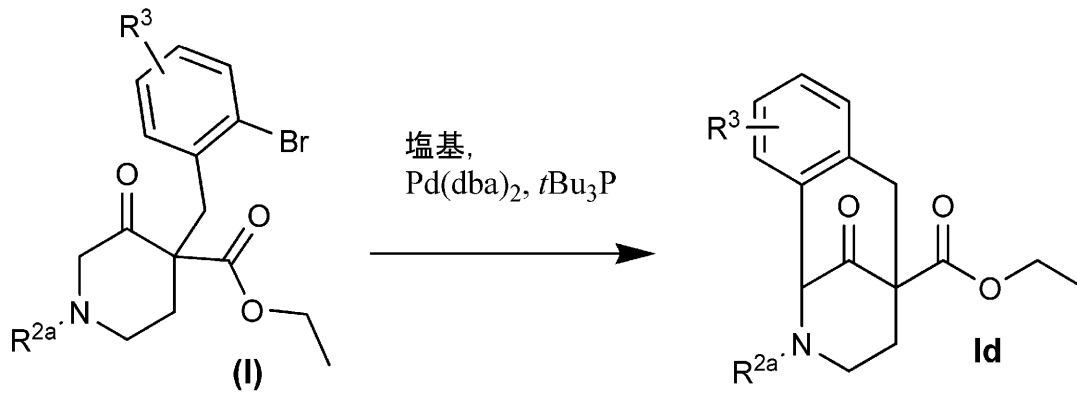
R^{2a} は、 C_{1-8} -アルキル (これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状であり、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。) 又は 飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-8} -アルキル基 (場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。) を介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリーール (これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。) を示す。}

一般式 I で表わされる化合物を有機溶剤中で、塩基の添加下に、触媒、たとえば $Pd(dba)_2$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$ 及び 対応するリガンド、たとえば $t-Bu_3P$, Ph_3P と 40 - 130 の温度で、不活ガス下で反応させて、一般式 I d で表わされる、本発明の化合物とし、

30

40

【化 7】

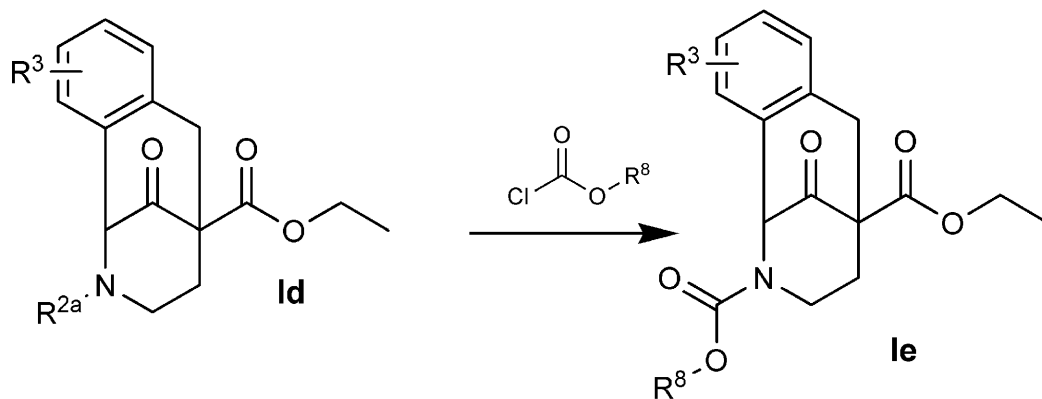


10

(式中、 R^{2a} は上述の意味を有する。)

場合により 一般式 Id で表わされる化合物を、一般式 $ClC(O)OR^8$ で表わされる化合物、たとえば ベンジルカルボニルクロライドに、場合により、適する溶剤の添加下に溶解させ、ついで $0 - 100$ の温度で一般式 Ie で表わされる、本発明の化合物とし、

【化 8】



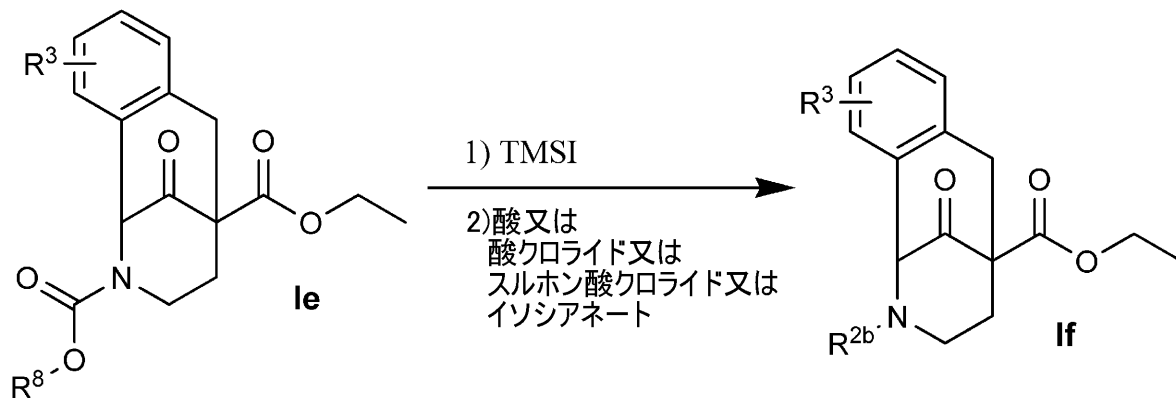
20

(式中、 R^{2a} は上述の意味を有する。)

ついで場合により、一般式 Ie で表わされる生成物を、有機溶剤中でトリメチルシリルエーテルと、 $-20 - 100$ の温度で反応させ、ついで有機溶剤中で塩基の添加下に、対応する求電子試薬、たとえば酸クロライド、酸無水物、スルホン酸クロライド、イソシアネート又はイソチオシアネートと、 $-20 - 100$ の温度で反応させて、一般式 If で表わされる、本発明の化合物とする、

30

【化 9】



40

(式中、 R^{2b} は $C=O)R^4$ 、 $(C=O)NR^5R^6$ 、 $(C=S)NR^5R^6$ 、 SO_2R^7 又は $(C=O)OR^8$ を示す。)、請求項 1 記載の、一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体の製造方法。

【請求項 16】

場合により そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジ

50

アステレオマーの混合物、又は 個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項 1 記載の、一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体少なくとも 1 種、並びに場合により適当な添加物及び（又は）助剤及び（又は）場合によりその他の有効物質を含有する医薬。

【請求項 17】

場合により そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は 個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項 1 記載の、一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体の、痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用医薬の製造に使用。

10

【請求項 18】

場合により そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は 個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、請求項 1 記載の、一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体の、うつ病、尿失禁、下痢、掻痒症、アルコール - 及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療用及び（又は）抗不安用医薬の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された三環状ピペリドン誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬及び置換された置換された三環状ピペリドン誘導体の医薬の製造への使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

痛み、特に神経障害性痛の治療は、医療において重要な意味を有する。有効な苦痛治療が世界的に要求されている。慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への研究（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛みの治療を意味する）が強く要求されており、この研究は適用される鎮痛剤の分野で又は侵害受容に関する基礎研究の分野で最近発行されている多数の科学文献中に提示されている。

【0003】

古典的なオピオイド、たとえばモルヒネは強い苦痛ないし極めて強い苦痛の治療に十分に有効である。しかしその適用は、公知の副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性発現によって制限される。さらにこの使用は神経障害性痛又は突発的痛み（inzidentiiellen Schmerzen）（特にこれらの障害を煩う腫瘍患者）においてあまり有効でない。

30

【0004】

国際特許出願第 99 / 5 1 6 0 2 号パンフレットには、ニコチン性アセチルコリン受容体に影響を与える、架橋され、ケト基で置換されたシクロヘキサン環が開示されている。しかし、これらの化合物はカルボン酸エステルを有せず、フェニル環を融合してもいない。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、本発明の課題は、痛み - 特に慢性痛にも、神経障害痛にも - の治療に適する、新規の鎮痛に有効な物質を提供することである。

【課題を解決するための手段】

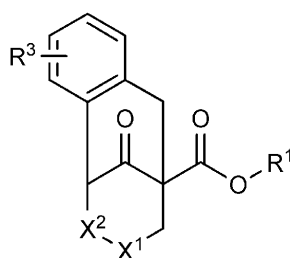
【0006】

したがって、本発明の対象は、そのラセミ化合物、その対掌体、そのジアステレオマー、その対掌体又はジアステレオマーの混合物、又は 個々の対掌体又はジアステレオマーの混合物、その塩基及び（又は）生理学的に許容し得る酸の塩の形にある、一般式 I

50

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



I

10

【 0 0 0 8 】

{ 式中、

R¹ はメチル、エチル又はフェニルを示し、X₁ はNR² を示し、そして X₂ はCH₂を示すか、

又は

X₂ はNR² を示し、そして X₁ はCH₂を示し、

R² はC₁₋₈-アルキル（これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状であり、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていないC₁₋₈-アルキル基（場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。）を介して結合するアリール、C₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）；(C=O)R⁴、(C=O)NR⁵R⁶、(C=S)NR⁵R⁶、SO₂R⁷又は(C=O)OR⁸を示し、

20

R³ は H、F、Cl、Br、OH、OCH₃、SCH₃、NO₂、CN；C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；フェニル、ベンジル又はフェネチル（これらは、それぞれ置換されていないか又はF、Cl、OH、OCH₃、SCH₃、NO₂、CN、CF₃、メチル又はエチルによってモノ又はポリ置換されている。）を示し、

R⁴、R⁷及びR⁸は、C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により、鎖成員としてヘテロ原子N、O、Sを有する。）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていないC₁₋₈-アルキル基（場合により鎖成員としてヘテロ原子N、O、Sを有する。）を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）を示し、

30

R⁵及びR⁶は相互に無関係に、H、C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により、鎖成員としてヘテロ原子N、O、Sを有する。）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。）；飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていないC₁₋₈-アルキル基（場合により鎖成員としてヘテロ原子N、O、Sを有する。）を介して結合するアリール又はC₃₋₈-シクロアルキル又はヘテロアリール（これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。）を示し、この場合R⁵及びR⁶は同時にHを示してはならないか、

40

又は基R⁵及びR⁶は一緒になって5-、6-又は7-員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であるが、芳香族であることができず、これは場合によりS、O又はNR⁹より成る群から選ばれた更なるヘテロ原子を有し、そしてベンジル又はC₁₋₅-アルキルによって置換されていてよく、

この場合、R⁹はC₁₋₅-アルキル（分枝状又は非分枝状）；フェニル又はベンジル（これ

50

は置換されていないか又はF、Cl、OH、OCH₃、SCH₃、NO₂、CN、CF₃、メチル又はエチルによってモノ又はポリ置換されている。)を示す。}

で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体である。

【0009】

用語“C₁₋₃-アルキル”、“C₁₋₅-アルキル”及び“C₁₋₈-アルキル”は、は本発明の範囲において1～3個のC-原子又は1～5個のC-原子又は1～8個のC-原子を有する非環状の飽和又は不飽和炭化水素基を含み、これらは分枝状-又は直鎖状であり、そして置換されていないか又はモノ又はポリ置換されていてよい。すなわちC₁₋₃-アルカニル、C₂₋₃-アルケニル及びC₂₋₃-アルキニル又はC₁₋₅-アルカニル、C₂₋₅-アルケニル及びC₂₋₅-アルキニル又はC₁₋₈-アルカニル、C₂₋₈-アルケニル及びC₂₋₈-アルキニルである。その際、アルケニルは少なくとも1個のC-C-二重結合及びアルキニルは少なくとも1個のC-C-三重結合を有する。アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、エチレニル(ビニル)、エチニル、プロペニル(-CH₂CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C(=CH₂)-CH₃)、プロピニル(-CH-C≡CH、-C≡C-CH₃)、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、ヘキシニル、ヘプチル、ヘプテニル、ヘプチニル、オクチル、オクテニル及びオクチニルを含む群から選ばれるのが好ましい。メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルが特に好ましい。メチルがまさに特に有利である。

10

【0010】

N-原子の2つの置換基が、“一緒になって5-、6-又は7-員環を形成し、この環は飽和又は不飽和であるが、芳香族であることができず、場合によりS、O又はNより成る群から選ばれた別のヘテロ原子を含む”場合、これは本発明の範囲において、これらの2つの置換基はN原子を含む環を形成することを意味する。ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、ジアゼパン、イミダゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゼパン、チアゼパン、オキサゾール又はチアゾリジンより成る群から選ばれた環が特に好ましい。ピペリジン、ピペラジン、モルホリン及びチオモルホリンが特に好ましい。

20

【0011】

用語“アリール”は、本発明の範囲において芳香族炭化水素、殊にフェニル類及びナフチル類を示す。アリール基は、2,3-ジヒドロキシベンゾフランにおけるように、別の飽和、(一部)不飽和又は芳香族環系と縮合していてもよい。各アリール基は、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されて存在することができ、この際アリール置換基は同一又は異なっていてよく、そしてアリールのそれぞれの任意の及び可能な位置にあってよい。アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されていてよい。)を含む群から選ばれるのが有利である。

30

【0012】

用語“ヘテロアリール”は、少なくとも1個、場合によりまた2、3、4又は5個のヘテロ原子を有する5-、6-又は7-員の環状芳香族基を示し、この際ヘテロ原子は同一又は異なり、ヘテロ環は置換されていないか又はモノ-又はポリ置換されていてよい。ヘテロ環が置換されている場合、置換基は同一か又は異なっていてよく、ヘテロアリールのそれぞれ任意の及び可能な位置に存在することができる。ヘテロ環は二環又は多環系の一部であってもよい。この際、環系中の唯一のヘテロ原子がその系をヘテロアリールとして定義する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及びイオウである。ヘテロアリール基は、ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニ

40

50

ル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル又はオキサジアゾリルを含む群から選ばれるのが好ましい。この場合、一般式 I で表わされる化合物への結合は、ヘテロアリアル基のそれぞれの任意の及び可能な環成員を介して行うことができる。ピリジル、フリル、チエニル 及び インドリルが特に好ましい。

【0013】

用語“C₁₋₃-アルキルを介して結合するアリアル又はヘテロアリアル”は、本発明の目的に対してC₁₋₃-アルキル及びアリアル又はヘテロアリアルが上述の意味を有し、アリアル基又はヘテロアリアル基がC₁₋₃-アルキル基を介して一般式 I で表わされる化合物に結合していることを示す。本発明の範囲において、ベンジルが特に有利である。

10

【0014】

“アルキル”又は“飽和又は不飽和であり、しかし芳香族であることができない5、6-又は7-員環”に関連して、“置換された”という概念は、本発明の範囲において、水素基がF、Cl、Br、I、-CN、NH₂、NH-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、C₁₋₆-アルキル、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、S-ベンジル、O-C₁₋₆-アルキル-OH、O-C₁₋₆-アルキル-OH、=O、O-ベンジル、C(=O)C₁₋₆-アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-アルキル 又は ベンジルによって置換されていることを意味し、この際ポリ置換とは、異なる又は同一の原子で、ポリ置換、たとえばジ又はトリ置換されている基を意味し、たとえばCF₃ 又は -CH₂CF₃ の場合のように、同一C-原子でトリ置換された基を、又はたとえば -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ の場合のように、異なる位置でトリ置換されている基を示す。ポリ置換は、同一又は異なる置換基で行われる。本発明の目的に対して“モノ又はポリ置換された”はアルキル 又は飽和又は不飽和の環（芳香族であることができない）に関連して、ベンジル 又は メチルが特に好ましい。

20

【0015】

“アリアル”及び“ヘテロアリアル”に関して、本発明の範囲において“モノ又はポリ置換された”とは、環系の1個以上の水素原子がF、Cl、Br、I、CN、NH₂、NH-C₁₋₆-アルキル、NH-C₁₋₆-アルキル-OH、N(C₁₋₆-アルキル)₂、N(C₁₋₆-アルキル-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-アルキル、OH、O-C₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキル-OH、C(=O)C₁₋₆-アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-アルキル、CF₃、C₁₋₆-アルキルによって、1種類の又は場合により種々の原子でモノ又はポリ、たとえばジ-、トリ-又はテトラ-置換されていることを意味する（この場合、置換基は場合によりそれ自体が置換されていてよい）。その際ポリ置換は、同一の置換基又は異なる置換基 によって行われる。その際“アリアル”及び“ヘテロアリアル”に関して、好ましい置換基は-F、-Cl、-CF₃、-O-CH₃、メチル、エチル、n-プロピル、ニトロ、tert.-ブチル、及び -CNである。メチルが特に好ましい。

30

【0016】

生理学的に許容し得る酸と共に形成される塩なる概念は本発明の範囲において、それぞれの有効物質と無機酸又は有機酸との塩を意味し、これは生理学的に - - 特にヒト及び（又は）哺乳類に使用した場合 - - - 許容し得る。その塩酸塩が特に好ましい。生理学的に許容し得る酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ11⁶-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オン（サッカリン酸）、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサ-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-, 3- 又は 4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル-安息香酸、 - リボン酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸、リン酸及び（又は）又はアスパラギン酸である。塩酸が特に好ましい。

40

【0017】

一般式 I で表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体（式中、X₁ はNR² を示し、そしてX₂ はCH₂ を示す。）が好ましい。

【0018】

更に、一般式 I で表わされる三環状ピペリドン誘導体 { 式中、R² は、C₁₋₅-アルキル（

50

これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状である。) ; 飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-3} -アルキル基を介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示す。}が好ましい。

【0019】

一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体{式中、 R^2 は C_{1-5} -アルキル(これは分枝状又は非分枝状、不飽和又は飽和である。) ; C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニル又はインドリル(これらはそれぞれ置換されていないか又は-F、-Cl、-CF₃、-O-CH₃、メチル、エチル、n-プロピル、ニトロ、tert.-ブチル、及び-CNによってモノ又はポリ置換されている。)を示し、特にメチル又はベンジルを示す。}が特に好ましい。

10

【0020】

更に、一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体(式中、 R^2 は(C=O) R^4 、(C=O)NR⁵R⁶、(C=S)NR⁵R⁶、SO₂R⁷又は(C=O)OR⁸を示す。)が好ましい。

【0021】

一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体{式中、 R^4 、 R^7 及び R^8 は C_{1-5} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらは、分枝状又は非分枝状である。) ; アリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。)又は C_{1-3} -アルキル基を介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示す。}も好ましい。

20

【0022】

一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体{式中、 R^4 、 R^7 及び R^8 はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル又はtert.-ブチル; フェニル、ナフチル、チエニル、フリル又はピリジル(これらはそれぞれ、F、Cl、CF₃、NO₂、CH₃、OH、SH、OCH₃又はSCH₃によってモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。) ; C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、チエニル、フリル又はピリジル(これらはそれぞれ置換されていないか又はF、Cl、CF₃、NO₂、CH₃、OH、SH、OCH₃又はSCH₃によってモノ又はポリ置換されている。)を示し、特にメチル、エチル、フェニル又はトシルを示す。}が特に好ましい。

30

【0023】

一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体{式中、 R^5 及び R^6 は相互に無関係に、H、 C_{1-5} -アルキル又は C_{3-8} -シクロアルキル(これらは、分枝状又は非分枝状である。) ; アリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。)又は C_{1-3} -アルキル基を介して結合するアリール又は C_{3-8} -シクロアルキル又はヘテロアリール(これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。)を示すか又は基 R^5 及び R^6 は一緒になってピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンを形成する。}

も好ましい。

40

【0024】

一般式Iで表わされる三環状ピペリドン誘導体{式中、 R^5 及び R^6 は相互に無関係に、H; メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル又はtert.-ブチル; フェニル、ナフチル、チエニル、フリル又はピリジル(これらはそれぞれ、F、Cl、CF₃、NO₂、CH₃、OH、SH、OCH₃又はSCH₃によってモノ又はポリ置換されているか又は置換されていない。)又は C_{1-3} -アルキル基を介して結合するフェニル、ナフチル、チエニル、フリル又はピリジル(これらはそれぞれ、置換されていないか又はF、Cl、CF₃、NO₂、CH₃、OH、SH、OCH₃又はSCH₃によってモノ又はポリ置換されている。)を示し、特にH又はフェニルを示す。}

が特に好ましい。

50

【 0 0 2 5 】

更に、一般式 I で表わされる三環状ピペリドン誘導体（式中、 R^3 は H、F、Cl、OH、OC H_3 、SCH $_3$ 、NO $_2$ 、CN、CF $_3$ 、メチル、エチル 又は ベンジルを示し、特に H、CN、OCH $_3$ 又はメチルを示す。）が好ましい。

【 0 0 2 6 】

次の群：

エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

10

エチル-N-ベンジル-10-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-ベンジル-8-メトキシ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-N-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート 塩酸塩

エチル-N-10-ジメチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

ジエチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート

エチル-N-(アニリノカルボニル)-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

20

エチル-N-トシル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

エチル-2-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート、及び

エチル-N-ベンジル-9-シアノ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

から選ばれる置換された三環状ピペリドン誘導体がまさに特に好ましい。

【 0 0 2 7 】

本発明の別の対象は、本発明の置換された三環状ピペリドン誘導体の製造方法である。

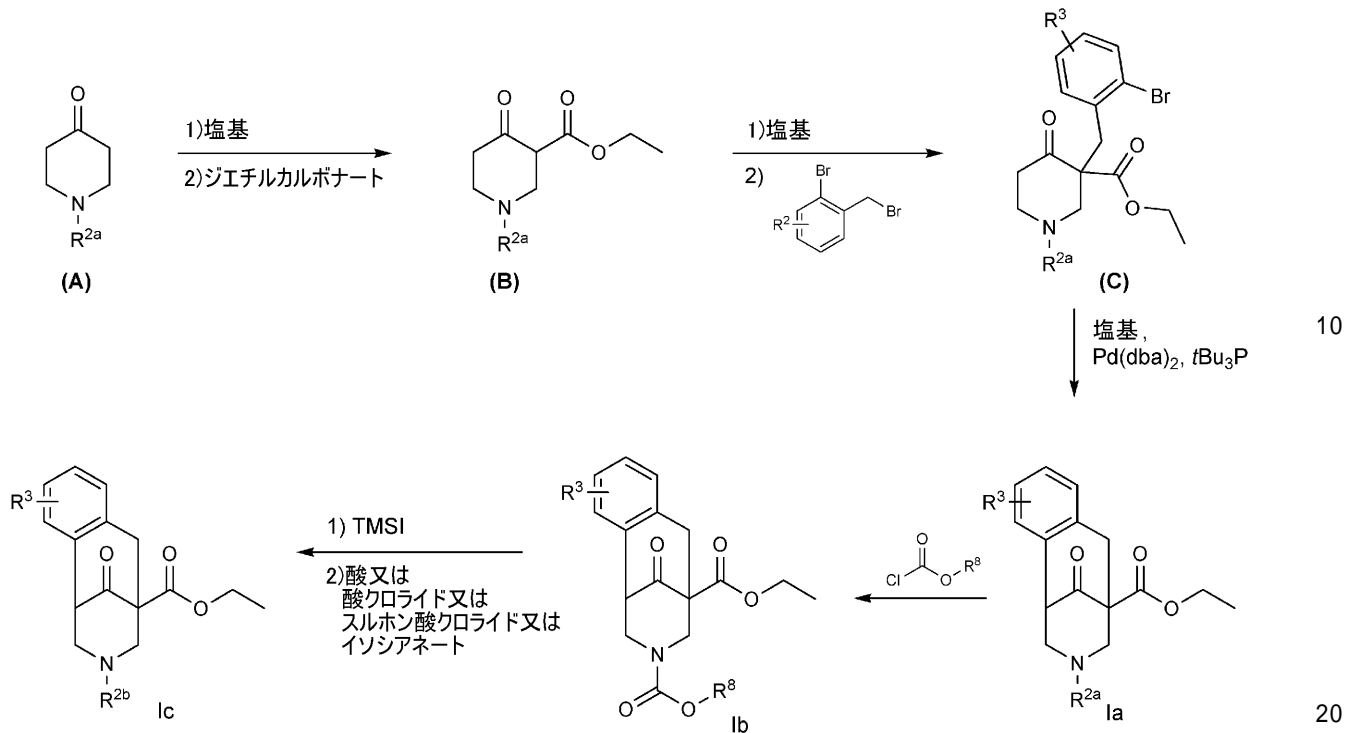
【 0 0 2 8 】

30

一般式 I で表わされる三環状ピペリドン誘導体（式中、 X^1 はNR 2 を示し、そして X^2 はCH $_2$ を示す。）を次の反応式にしたがって製造することができる：

【 0 0 2 9 】

【化 2】



【 0 0 3 0 】

{ 式中、

R^{2a} は C_{1-8} -アルキル (これは飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状であり、モノ又はポリ置換されているか又は置換されていない、そして場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。) 又は 飽和又は不飽和、分枝状又は非分枝状の、置換されているか又は置換されていない C_{1-8} -アルキル基 (場合により鎖成員としてヘテロ原子を有する。) を介して結合するアリール、 C_{3-8} -シクロアルキル 又は ヘテロアリール (これらはそれぞれ、置換されていないか又はモノ又はポリ置換されている。) を示し、

30

そして

R^{2b} は $C(=O)R^4$ 、 $(C=O)NR^5R^6$ 、 $(C=S)NR^5R^6$ 、 SO_2R^7 又は $(C=O)OR^8$ を示す。}

この際、一般式 A で表わされるピペリドン誘導体を、塩基の添加下に、たとえば ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヒドリド、カリウムヒドリド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム 及び 炭酸カリウムの添加下に、有機溶剤中で、たとえば アセトン、ジクロロメタン、THF、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン中でジエチルカーボネートと反応させる。一般式 B で表わされる成分を、有機溶剤中で、たとえば アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH、KOtBu、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンの添加下に、対応するベンジルプロマイドと 0 - 100 の温度で反応させて、一般式 C で表わされる化合物とする。一般式 C で表わされる化合物を、有機溶剤中で、たとえば アセトン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンの添加下に、触媒、たとえば $Pd(dba)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 及び 対応するリガンド、たとえば $t-Bu_3P$ 、 Ph_3P と 40 - 130 の温度で不活ガス下で反応させて、一般式 Ia で表わされる化合物とする。一般式 Ia で表わされる化合物を、一般式 $ClC(O)OR^8$ で表わされる化合物、たとえば ベンジルカルボニルクロライド (これは場

40

50

合により、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、トルエン 又は テトラヒドロフランに溶解されている。)に溶解させ、ついで 0 - 100 の温度で一般式 I b で表わされる化合物に変換する。一般式 I b で表わされる生成物を、有機溶剤中で、たとえば アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、トリメチルシリルヨードと -20 ~ 100 の温度で反応させる。後処理の後、有機溶剤中で、たとえば アセトン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヒドリド、カリウムヒドリドの添加下に、対応する 求電子試薬、たとえば 酸クロライド、酸無水物、スルホン酸クロライド、イソシアネート 又は イソチオシアネートと -20 - 100 の温度で反応させて、一般式 I c で表わされる化合物とする。

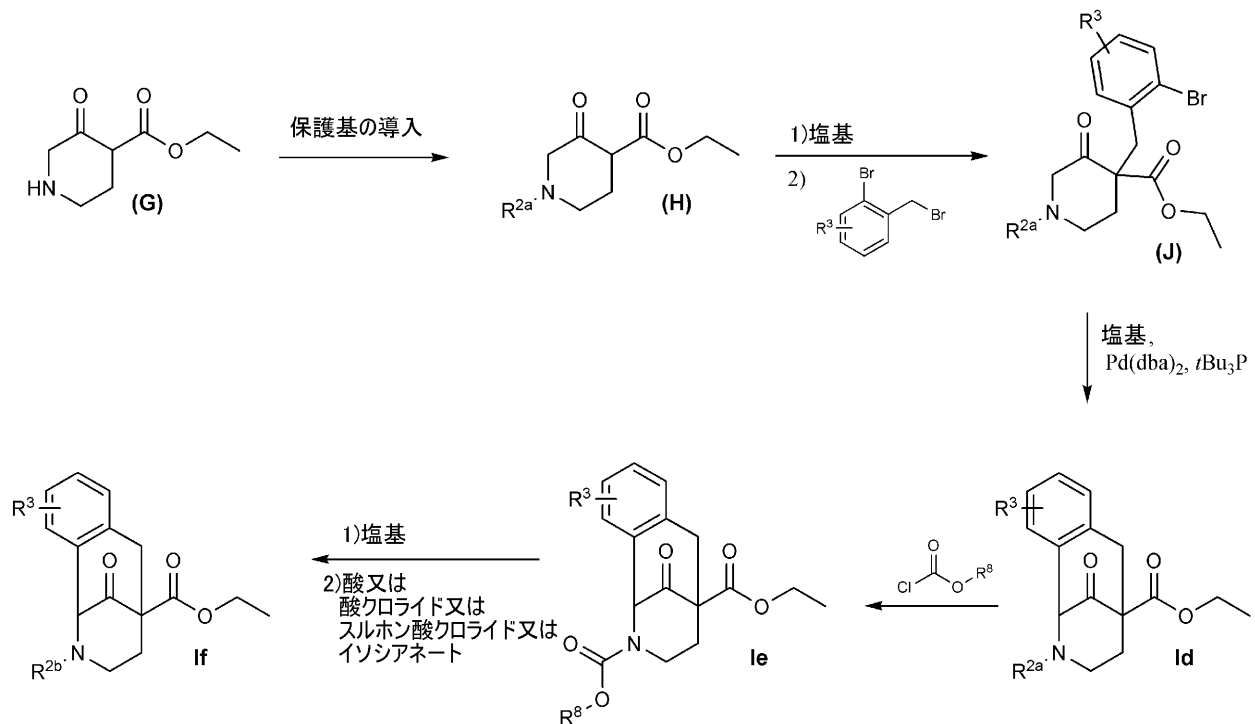
10

【0031】

一般式 I で表わされる三環状ピペリドン誘導体 (式中、 X^1 は CH_2 を示し、そして X^2 は NR^2 を示す。)を次の反応式にしたがって製造することができる：

【0032】

【化3】



20

30

【0033】

一般式 H で表わされる化合物を、有機溶剤中で、たとえば アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOt Bu、KOH、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンの添加下に、対応するベンジルプロマイドと 0 - 100 の温度で反応させて、一般式 J で表わされる化合物とする。一般式 J で表わされる化合物を、有機溶剤中で、たとえば アセトン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミンの添加下に、触媒、たとえば $Pd(dba)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 及び 対応するリガンド、たとえば $t-Bu_3P$ 、 Ph_3P と 40 - 130 の温度で不活ガス下で反応させて、一般式 I d で表わされる化合物とする。一般式 I d で表わさ

40

50

れる化合物を、ベンジルカルボニルクロライド（これは 場合により、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、トルエン 又は テトラヒドロフランに溶解されている。）に溶解させ、ついで 0 - 100 の温度で一般式 I e で表わされる化合物に変換する。一般式 I e で表わされる生成物を、有機溶剤中で、たとえばアセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、トリメチルシリルヨーダイドと、-20 ~ 100 の温度で反応させる。後処理の後、有機溶剤中で、たとえばアセトン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、塩基の添加下に、たとえば K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaOH、KOH、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヒドリド、カリウムヒドリドの添加下に、対応する 求電子試薬、たとえば 酸クロライド、酸無水物、スルホン酸クロライド、イソシアネート、イソチオシアネートと -20 - 100 の温度で反応させて、一般式 I f で表わされる化合物とする。

【0034】

必要なベンジルプロマイドの製造のために、原則的に当業者に周知の、ベンジルプロマイド製造方法が重要である。したがって ベンジルプロマイド を、たとえば 対応する アルコール、エステル又はアルデヒドから還元、ついで引き続きの臭素化によって製造する。アルデヒドの製造のために、フリーデル-クラフツ- 又はメタル化方法を使用することができる。

【0035】

本発明の物質はセロトニン- 及びノルアドレナリン-再取り込みを阻害することができることが分かった。ノルアドレナリン- 及びセロトニン-再取り込み阻害剤は抗うつ及び抗不安作用を有するが、痛みの治療にも適する(Analgesics - from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application、Wiley 2002、第 265-284頁)。

【0036】

本発明の物質は 医薬中の医薬有効物質として適する。したがって、本発明の別の対象は、般式 I で表わされる本発明の置換された三環状ピペリドン誘導体少なくとも1種、並びに場合により 適当な添加物及び（又は）助剤 及び（又は） 場合により その他の有効物質を含有する医薬である。

【0037】

本発明の医薬は、本発明の置換された三環状ピペリドン誘導体少なくとも1種と共に、場合により 適当な添加剤及び（又は）助剤、たとえば担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、着色料及び（又は）結合剤を含み、そして注射溶液、滴剤又は液剤の形にある液状医薬形として、顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、硬膏剤又はエアゾールの形にある半固形医薬形として投与することができる。生理学的に許容し得る助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、パーオーラル(peroral)、腸管外、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、パッカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかによって依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、ペレット、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が最適である。溶解された形でデポ剤中に、又は硬膏剤中に、場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下で、存在する本発明の三環状ピペリドン誘導体は、適当な経皮投与剤として存在することができる。経口で又は経皮に使用可能な製剤は、本発明の三環状ピペリドン誘導体を徐放することもできる。原則的に、本発明の医薬にその他の当業者に周知のその他の有効物質を添加することができる。

【0038】

患者に投与すべき有効物質量は、患者の体重、投与の種類、適応症及び疾患の重さの度合いに従う。通常、このような本発明の三環状ピペリドン誘導体少なくとも1種を 0.005 ~ 20 mg / kg、好ましくは 0.05 ~ 5 mg / kg 投与する。

10

20

30

40

50

【0039】

医薬の好ましい形で、含まれる本発明の三環状ピペリドン誘導体は、純粋なジアステレオマー及び(又は)対掌体として、ラセミ化合物として又はジアステレオマー及び(又は)対掌体の非等モル又は等モル混合物として存在する。

【0040】

本発明の別の対象は、本発明の三環状ピペリドン誘導体の、痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療用医薬の製造への使用である。

【0041】

本発明の別の対象は、本発明の三環状ピペリドン誘導体の、うつ病の治療用及び(又は)抗不安用医薬の製造への使用である。

10

【0042】

一般式Iで表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体は、尿失禁、下痢、掻痒症、アルコール-及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療に適する。

【0043】

したがって、本発明の対象は、一般式Iで表わされる置換された三環状ピペリドン誘導体の、尿失禁、下痢、掻痒症、アルコール-及びドラッグ乱用、薬物依存、やる気喪失の治療用医薬の製造への使用でもある。

【0044】

実施例

一般的処理工程 (AAV1 - AAV4) :

20

AAV1 : プロモベンジル-置換されたオキソピペリジン誘導体の合成

乾燥アセトン中に対応するピペリジンカルボキシレート(B又はH; 1当量)及び乾燥 K_2CO_3 (3.9当量)を含有する懸濁液に、窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフランに溶解した対応するベンジルプロマイド(1.2当量)を添加する。反応混合物を6時間還流加熱する。ついで無機塩を濾過し、アセトンで洗浄する。ついで一緒にされた有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製する。所望のプロムベンジル置換されたオキソピペリジン誘導体C及びJが得られる。

【0045】

AAV2 : ベンズアゾシンカルボキシレートの合成

対応するプロモベンジル-置換されたオキソピペリジン誘導体C又はJ(1当量)、 K_3PO_4 (2当量)及び $Pd(dba)_2$ (2モル%)を、乾燥された、アルゴンで満たされた振とうフラスコ中に予め入れる。この混合物に、アルゴン雰囲気下にトルエン及びt-Bu₃P (4モル%)を添加し、油浴中で110で12時間攪拌する。ついで反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、セライトによって濾過し、減圧下に濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望のベンズアゾシンカルボキシレートIa及びIbが得られる。

30

【0046】

AAV3 : Cbz保護されたベンズアゾシンカルボキシレートの合成

対応するベンジル保護されたベンズアゾシンカルボキシレートD及びJ(1当量)をベンジルカルボニルクロライドに溶解させ、変換が完了するまで80に加熱する。ついで溶剤を減圧蒸留によって除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望のCbz保護されたベンズアゾシンカルボキシレートIb及びIeが得られる。

40

【0047】

AAV4 : Cbz-基の離脱

アセトニトリル中に対応するCbz保護されたベンズアゾシンカルボキシレートIb及びIe(1当量)を有する溶液を、水浴中で加温し(temperiert)、ついでトリメチルシリルヨウダイド(8.1当量)を滴加する。反応混合物を1時間室温で攪拌した後、反応混合物を減圧で濃縮する。得られた残留物に水を添加し、ジクロロメタンで洗浄する。水性相を濃縮して、所望の生成物を生じさせる。

【0048】

50

AAV5: プロモベンジル置換されたオキソピペリジン誘導体の合成

トルエン中にナトリウムヒドリド(1.05当量)を有する懸濁液に、対応するピペリジンカルボキシレート(B又はH; 1当量)を添加する。反応混合物を1時間80に加熱する。ついで対応するプロモ-ベンジルジメチルアルミニウム塩を添加し、反応混合物を6時間還流加熱する。冷却後、反応混合物を慎重に水に注ぎ、有機相を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。ついで一緒にされた有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製する。所望のプロムベンジル置換されたオキソピペリジン誘導体C及びJが得られる。

【0049】

AAV6: N-カルバメート-ベンズアゾシンカルボキシレートの合成

アセトニトリル中にAAV4にしたがって得られた塩(1当量)を有する溶液を、トリエチルアミン(1.6当量)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついで対応するイソシアネート(1.6当量)を添加し、反応混合物を24時間室温で攪拌する。ついで溶剤を減圧下に除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望のN-カルバメート-ベンズアゾシンカルボキシレートIc及びIfが得られる。

10

【0050】

AAV7: N-スルホニル化されたベンズアゾシンカルボキシレートの合成

アセトニトリル中にAAV4にしたがって得られた塩(1当量)を有する溶液を、トリエチルアミン(1.6当量)を添加し、1時間室温で攪拌する。ついで対応するスルホニルクロライド(1.6当量)を添加し、反応混合物を24時間室温で攪拌する。ついで溶剤を減圧下に除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望のN-スルホニル化されたベンズアゾシンカルボキシレートIc及びIfが得られる。

20

【0051】

エチル-3-(2-プロモベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート(1):

AAV1にしたがって、25mlのアセトン中に溶解したエチル-1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート(3.93g、15mmol)を、25mlのTHFに溶解した2-プロモ-ベンジルプロマイド(4.5g、18.0mmol)と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、Et₂O/EtOAc、20:1)後に淡い黄色油状物として存在する。収量: 4.72g(73%)。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 芳香族), 7.25-7.07 (m, 7H, 芳香族), 7.00-6.94 (m, 1H (芳香族)), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.57 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 11.6 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 205.25 (カルボニル), 170.72 (カルボエトキシ); 137.7, 136.3, 132.7, 132.1, 128.8, 128.2, 128.2, 127.2, 127.0, 125.9 (芳香族), 62.2, 61.8, 61.4, 61.0, 52.6, 40.5, 35.8, 13.8; HRMS (ESI): C₂₂H₂₄BrNO₃ [M+H]⁺に対する計算値430.10123, 測定値 430.10129。

【0052】

40

エチル-3-(2-プロモ-3-メチルベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート(2):

AAV1にしたがって、エチル-1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート(1.31g、5.0mmol)を2-プロモ-1-(プロモメチル)-3-メチルベンゼン(1.32g、5.0mmol)と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、Et₂O/EtOAc、20:1)後に、無色結晶の形で存在する。収量: 1.2g(54%)。融点: 60-61。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 7.26-7.25 (m, 5H), 7.05-6.93 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m,

50

1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.30 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 205.3, 170.8, 138.5, 137.8, 136.7, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.2, 127.2, 126.3, 62.2, 61.8, 61.46, 61.1, 52.65, 40.5, 36.5, 24.5, 13.8; HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 444.11688, 測定値 444.11739.

【 0 0 5 3 】

エチル-3-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (3) :

A A V 1 にしたがって、エチル-1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (2.61 g, 10.0 mmol) を 1-プロモ-2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン (2.95 g, 11.0 mmol) と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、 $\text{Et}_2\text{O} / \text{EtOAc}$ 、20 : 1) 後、黄色油状物として存在する。収量: 2.4 g (52%)。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 205.3, 170.8, 158.5, 137.7, 137.2, 133.1, 128.9, 128.2, 127.2, 117.5, 116.4, 114.3, 62.3, 61.8, 61.4, 60.9, 55.4, 52.6, 40.5, 36.0 13.8; HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 460.11180, 測定値 460.11252。

20

【 0 0 5 4 】

エチル-3-(2-プロモベンジル)-N-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (4) :

A A V 5 にしたがって、NaH (235 mg, 5.85 mmol, 鉱油中で 60%) 及び エチル-1-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (1.07 g, 5.8 mmol) を o-プロモ-ベンジルジメチルアルミニウムプロマイド (2.06 g, 5.55 mmol) と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc 、1 : 1) 後に淡い黄色油状物として存在する。収量: 550 mg (28%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 4H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 204.9, 170.3, 136.1, 132.9, 132.2, 128.4, 127.1, 125.9, 62.9, 61.6, 61.6, 55.8, 45.6, 40.6, 36.0, 17.8; HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 354.06993, 測定値 354.07013。

30

【 0 0 5 5 】

エチル-3-(2-プロモ-3-メチルベンジル)-N-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (5) :

A A V 5 にしたがって、エチル-1-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (1.07 g, 5.8 mmol) を o-プロモ-m-メチル-ベンジルジメチルアルミニウムプロマイド 2.22 g (5.7 mmol) と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル/ Et_2O 、1 : 1) 後に淡い黄色油状物として存在する。収量: 410 mg (25%)。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.53 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 204.9, 170.4, 138.6, 136.5, 129.5, 129.3, 128.6, 126.4, 62.9, 61.6,

50

61.5, 55.8, 45.6, 40.6, 36.7, 24.6, 13.8; HRMS (ESI): $C_{17}H_{22}BrNO_3$ [M+H]⁺ に対する計算値: 368.08558, 測定値 368.08568。

【 0 0 5 6 】

エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (6) :

A A V 2 にしたがって、エチル-1-ベンジル-3-(2-プロモベンジル)-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (1) (430 mg, 1 mmol) を K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol), $Pd(dba)_2$ (1.5 mg, 2 mol %) 及び tBu_3P (1 ml、トルエン中に0.04 N、4 mol %) と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル/Et₂O、9 : 1) 後に黄色固体として存在する。収量: 230 mg (65%)。融点 117 - 119 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 7.31-7.13 (m, 6H, 芳香族), 6.95-6.87 (m, 3H, 芳香族), 4.25 (q, J = 14.2, 7.1 Hz, CH₂ (カルボエトキシ)), 4.00 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 10.6, 2.8, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 207.4 (カルボニル), 170.2 (カルボエトキシ), 138.2, 137.3, 136.3, 128.2, 128.1, 127.5, 127.1, 127.0, 126.2, 126.2 (芳香族), 63.5, 61.9, 61.5, 60.2, 59.1, 52.7, 41.0, 14.1; HRMS (ESI): calcd for $C_{22}H_{23}NO_3$ [M+H]⁺ に対する計算値: 350.17507, 測定値 350.17524; メタノール-付加物 (ヘミアセタール) $C_{23}H_{27}NO_4$ [M+CH₃OH+H]⁺ に対する計算値: 382.20128, 測定値 382.20076。

【 0 0 5 7 】

エチル-N-ベンジル-10-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (7) :

エチル-3-(2-プロモ-3-メチルベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (2) 455 mg (1.02 mmol) を A A V 2 にしたがって反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc, 20 : 1) 後に無色油状物として存在する。収量: 95 mg (30%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 7.26-7.17 (m, 5H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 4.04 (q, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 205.3, 176.5, 138.8, 134.3, 129.7, 128.9, 128.6, 128.2, 128.2, 127.7, 126.9, 122.6, 62.2, 60.9, 57.8, 49.7, 40.5, 37.1, 35.0, 18.5, 13.9; HRMS (ESI): $C_{23}H_{25}NO_3$ [M+H]⁺ に対する計算値: 364.19072, 測定値 364.19171。

【 0 0 5 8 】

エチル-N-ベンジル-8-メトキシ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (8) :

エチル-3-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (3) 577 mg (1.25 mmol) を、A A V 2 にしたがって反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc, 20 : 1) 後に無色結晶として存在する。収量: 144 mg (40%)。融点 84 - 85 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 7.19-7.15 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.97 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.84-3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.2, 1H), 2.98 (ddd, J = 10.6, 2.8, 1H), 2.72 (dd, J = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 207.5, 170.3, 158.8, 138.2, 137.4, 129.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 112.3, 111.4, 63.4, 62.0, 61.5, 60.3, 58.8, 55.4, 52.0, 41.1, 14.1; HRMS (ESI): $C_{23}H_{25}NO_4$ [M+H]⁺: 380.18563,

測定値 380.18573; メタノール-付加物 (ヘミアセタール) $C_{24}H_{29}NO_5$ $[M+CH_3OH+H]^+$ に対する計算値: 412.21185、測定値 412.21114。

【 0 0 5 9 】

エチル-N-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート 塩酸塩 (9) :

A A V 2 にしたがって、1-メチル-3-(2-プロモベンジル)-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (4) (745 mg, 2.16 mmol) を K_3PO_4 (1.3 g, 6.1 mmol), $Pd(dba)_2$ (25 mg, 2 mol. %) 及び tBu_3P (トルエン中に0.04N 溶液 2 m l、4 mol%) と反応させ、その際 7 2 時間 1 2 0 で油浴中で加熱する。所望の生成物は、酸性水性後処理後に黄色固体として存在する。収量: 192 mg (25%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d = 7.25-7.12 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 14.3, 7.1 Hz), 4.02 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 11.3, 2.8, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 10.7, 2.8, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 207.5, 170.29, 137.3, 135.8, 127.5, 127.2, 126.6, 126.3, 66.6, 64.7, 61.6, 58.6, 52.5, 45.0, 41.0, 14.1; HRMS (ESI): $C_{16}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 274.14377、測定値 274.14323; メタノール付加物 (ヘミアセタール) $C_{17}H_{23}NO_4$ $[M+CH_3OH+H]^+$ に対する計算値: 306.16998、測定値 306.16986。

【 0 0 6 0 】

エチル-N-10-ジメチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (1 0) :

エチル-3-(2-プロモ-3-メチルベンジル)-N-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (5) 1 4 7 m g (0 . 4 0 m m o l) を、A A V 2 にしたがって反応させ、その際 7 2 時間 1 2 0 で油浴中で加熱する。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c, 2 0 : 1) 後に結晶の形で存在する。収量: 2 7 m g (2 5 %)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d = 7.13-7.09 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.01 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 208.1, 170.4, 135.7, 135.3, 134.7, 128.0, 126.8, 124.6, 66.3, 62.4, 61.6, 58.5, 48.7, 45.1, 41.0, 18.5, 14.1。

【 0 0 6 1 】

ジエチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート (1 1) :

エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (6) (225 mg, 0.64 mmol) を、エトキシカルボニルクロライド (5 m l) に溶解させ、3日間 6 0 に加熱する。過剰のエトキシカルボニルクロライドを減圧蒸留によって除去する。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c、5 : 1) 後に無色油状物の形で存在する。収量: 1 3 5 m g (6 4 %)。変換率: 約 7 5 %。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d = 7.23-7.14 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 2H), 4.79 (dd, J = 13.6, 3.3 Hz, 0.6H), 4.60-4.37 (m, 0.5H), 4.32-4.22 (m, 2.6H), 4.05-3.87 (m, 1.6H), 3.77-3.51 (m, 4H), 3.47-3.30 (m, 1.3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 205.3, 169.3, 155.8, 134.8, 134.4, 128.2, 127.7, 127.3, 126.8, 61.8, 61.6, 59.7, 53.9, 53.2, 52.5, 39.0, 14.1。N M R スペクトル (1 1) によれば、回転異性体の混合物である (-2:1); HRMS (ESI): $C_{18}H_{21}NO_5$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 332.14925, 測定値 332.14910。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

3-ベンジル-5-エチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート (12) :

エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (6) (1.0 g, 2.8 mmol)をAAV 3にしたがって変換させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc、95:5)後に無色油状物の形で存在する。収量: 780 mg (70%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.03 (m, 7H), 7.02-6.85 (m, 2H), 4.98-4.72 (m, 2H), 4.62-4.39 (m, 1.5H), 4.32-4.22 (m, 2.5H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1.5H), 3.46-3.28 (m, 1.5H), 1.35-1.27 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.2, 169.3, 169.2, 155.6, 154.9, 136.0, 135.8, 134.8, 134.6, 134.3, 133.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 67.6, 67.5, 61.9, 59.6, 59.1, 54.1, 53.9, 53.2, 52.4, 52.4, 39.2, 39.0, 14.1. (12) NMRによれば、回転異性体 (~2:1)からなる混合物である; HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 394.16490、測定値394.16512。

【0063】

エチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート ハイドロヨード-水和物 (13) :

3-ベンジル-5-エチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート (12) (350 mg, 0.9 mmol)をAAV 4にしたがって反応させる。所望の生成物が黄色結晶の形で得られる。収量: 180 mg (50%) ($\times \text{HI}$, $\times \text{H}_2\text{O}$)。融点 170 - 172 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.30-9.10 (幅広い, 1H), 7.50-7.30 (幅広い, 1H), 7.30-7.17 (m, 4H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.64 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.06 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.0, 134.7, 134.3, 129.1, 127.9, 127.0, 126.3, 91.5, 61.4, 48.5, 48.3, 47.0, 44.2, 35.7, 13.9; HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ [M] $^+$ に対する計算値: 260.12812, 測定値 260.12857; メタノール-付加物 (ヘミアセタール) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [M+CH₃OH] $^+$ に対する計算値: 292.15433、測定値 292.15432。

【0064】

エチル-N-(アニリノカルボニル)-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (14) :

エチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート ハイドロヨード-水和物 (13) (45 mg, 0.11 mmol)をAAV 6にしたがってフェニルイソシアネート (20 μL 、0.18 mmol)と反応させる。所望の生成物が淡い黄色結晶の形で得られる。収量: 35 mg (84%)。融点 199 - 203 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.24-7.18 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.40-5.34 (幅広い, 1H), 4.86 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.49 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 204.6, 169.2, 155.1, 138.1, 135.1, 134.9, 128.6, 128.5, 128.1, 127.4, 127.3, 123.4, 120.5, 62.0, 59.8, 54.6, 53.5, 52.4, 39.0, 14.1; HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 379.16523, 測定値 379.16559; [M+Na] $^+$: 401.14718, 測定値 401.14749。

【0065】

エチル-N-トシル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (15) :

エチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート ハイドロヨード-水和物 (13) (48 mg, 0.12 mmol)を、AAV 7にしたがってトルエンシルホニルクロライド (35 mg, 0.18 mmol)と反応させる。所望の生成物は、カラムクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc、

10

20

30

40

50

3 : 1) 後に帯黄色油状物の形で存在する。収量 : 42 mg (80%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.46 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.2, 169.0, 143.9, 134.8, 134.7, 134.2, 129.8, 128.0, 127.9, 127.2, 127.1, 62.1, 58.1, 55.9, 54.9, 51.3, 34.0, 21.5, 14.1; HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ に対する計算値: 414.13697, 測定値 414.13655; [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 436.11738, 測定値 436.11738。

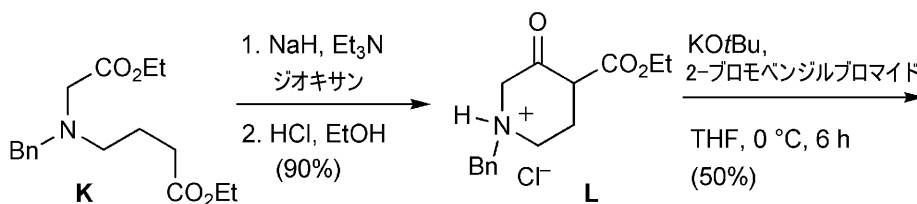
10

【0066】

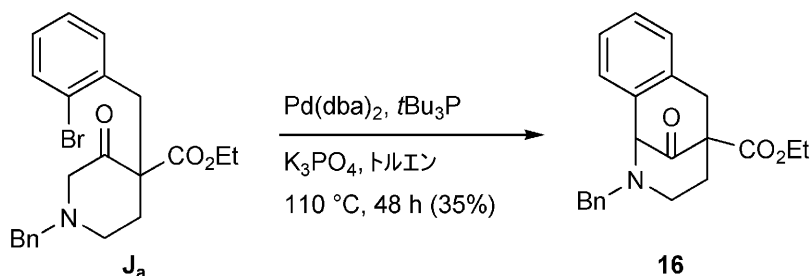
エチル-2-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシレート (16)

【0067】

【化4】



20



【0068】

30

K から L の製造方法は、文献に記載されている : (M. Scalone, P. Waldmeier, Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 418)。

【0069】

エチル 1-ベンジル-4-(2-プロモベンジル)-3-オキソピペリドン-4-カルボキシレート (Ja) の製造 : カリウム-tert.-ブチレート (7.5 g, 65.0 mmol) 及び 無水 THF (150 ml) から成る混合物を室温で 0.5 時間攪拌する。0 に冷却後、N-ベンジル-3-オキソ-4-ピペリジンカルボキシレート 塩酸塩 (L) (10.0 g, 33.6 mmol) を添加し、その際温度を 5 に保つ。室温に加温し、1 時間攪拌した後、反応混合物を新たに 0 に冷却し、無水 THF (40.0 ml) 中に 2-プロモベンジルプロマイド (8.8 g, 35.2 mmol) を有する溶液を滴加する。室温に加温後、反応混合物を 4 時間室温で攪拌する。ついで 0 で飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 ml) を添加し、有機相を分離し、水性相を酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出する。一緒にされた有機相を Na_2SO_4 を介して乾燥させて、濾過する。溶剤を減圧下に除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル、10 : 1, R_f = 0.2) によって精製する。収率 50% (7.4 g) (50%) 生成物が得られる。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ar.), 7.37-7.22 (m, 7H, ar.), 7.15-7.08 (m, 1H, ar.), 4.25-4.15 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.57 (s, 2H, PhCH_2NR_2), 3.51 (d, J = 14.1 Hz, 1H, 2-H), 3.31 (d, J = 14.1 Hz, 1H, 2-H), 3.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H, ArCH_2), 3.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H, ArCH_2), 2.80-2.70 (m, 1H, CH_2CH_2), 2.65-2.55 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.87-1.77 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H

50

、 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): = 203.9 (C=O), 169.8 (CO_2Et), 137.1 (quat. ar.), 136.2 (quat. ar.), 132.9, 132.3, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 127.0 (9C tert. ar.), 125.9 (quat. ar.), 62.2 (C-4, quat.), 61.5, 61.4, 58.7, 48.7, 37.4, 30.0 (6C, sec.), 13.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

【 0 0 7 0 】

エチル-2-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (1 6) : 不活ガス雰囲気下で、5 ml の無水トルエン、 K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (34.5 mg, 6 mol %) 中の1-ベンジル-3-(2-プロモベンジル)-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (J) (430 mg, 1 mmol) に、 tBu_3P (3 ml、トルエン中に0.04 N、12モル%)を添加する。反応混合物を 110 で激しく 48時間攪拌する。ついで反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過する。溶剤を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル、5:1、 R_f = 0.5)によって精製する。収率35%(125mg)で生成物 Id が得られる。

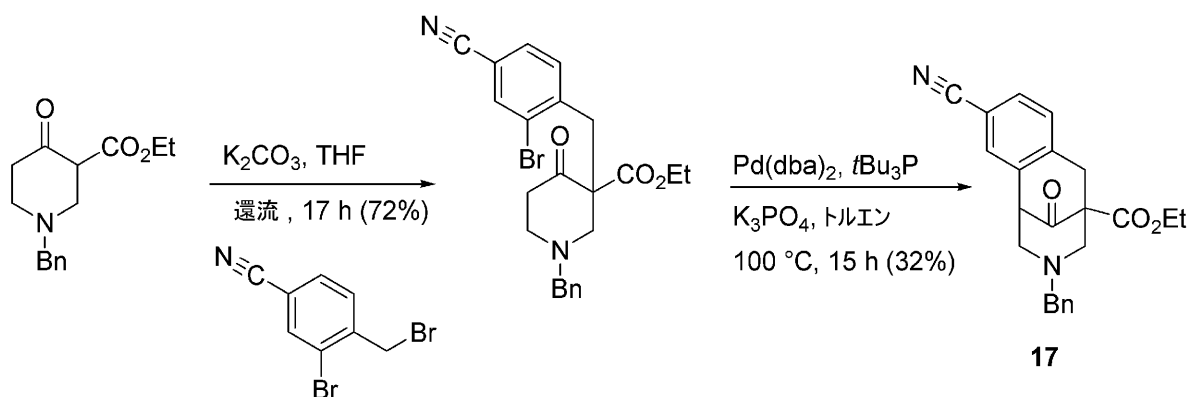
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): = 7.38-7.30 (m, 5H, ar.), 7.28-7.21 (m, 3H, ar.), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ar.), 4.29 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08 (s, 1H, 1-H), 4.07 (d, J = 17.6 Hz, 1H, 6-H), 3.69 (d, J = 13.4 Hz, 1H, PhCH_2NR_2), 3.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H, PhCH_2NR_2), 3.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H, 6-H), 2.87 (dddd, J = 13.2, 5.5, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 2.61 (ddd, J = 12.5, 5.5, 1.8, 1H, 4-H), 2.49 (ddd, J = 12.8, 3.1, 1H, 4-H), 1.98 (ddd, J = 13.4, 3.0, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): = 205.0 (C=O), 171.2 (CO_2Et), 137.8 (quat. ar.), 136.4 (quat. ar.), 130.4 (tert. ar.), 129.9 (quat. ar.), 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 127.1, 126.2 (8C tert. ar.), 67.9 (C-1, tert.), 61.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 57.7 (PhCH_2NR_2), 57.1 (C-5, quat.), 42.8 (C-4, sec.), 40.2 (C-6, sec.), 37.3 (C-2, sec.), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); IR (フィルム): $\nu(\text{tilde})$ = 2974, 2831, 1732, 1450, 1227, 737 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ [M+H] $^+$ に対する計算値: 350.1751、測定値350.1749。

【 0 0 7 1 】

エチル-N-ベンジル-9-シアノ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (1 7)

【 0 0 7 2 】

【化5】



【 0 0 7 3 】

エチル 3-(2-プロモ-4-シアノベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート

無水THF (5 ml) 中に K_2CO_3 (0.911 g, 6.6 mmol) 及びエチル 1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (0.436 g, 1.65 mmol) を有する懸濁液に、不活ガス雰囲気下で無水THF (5 ml) 中に2-プロモ-4-シアノベンジルプロマイド (0.50 g, 1.8 mmol) を有する溶液を添加する。反応混合物を17時間還流加熱し、ついで濾過し、濾過残留物をTHF (3 x 5 ml) で洗浄する。溶剤を減圧下に除去し、ついで残留物をカ

ラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル、5 : 1、 $R_f = 0.2$)を用いて精製する。収量：0.563 g (72%)、 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (s, 1H, ar.), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ar.), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ar.), 7.27-7.18 (m, 5H, N-ベンジル ar.), 4.10-4.03 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, PhCH_2NR_2), 3.51-3.45 (m, 3H, PhCH_2NR_2 , 2-H and ArCH_2), 3.11 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, ArCH_2), 3.02-2.98 (m, 1H, 5-H), 2.94-2.85 (m, 1H, 5-H), 2.38 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.29-2.26 (m, 2H, 2-H and 6-H), 1.07 (t, $J = 7.1$, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.2 (C=O), 170.7 (CO_2Et), 142.9, 137.9 (2C quat. ar.), 136.2, 133.0, 130.8, 129.2, 128.7, 127.8 (6C tert. ar.), 126.6 (quat. ar.), 117.6 (CN), 112.4 (quat. ar.), 62.4, 62.1, 62.03, 61.50, 53.3, 40.8, 36.4 (7C sec.), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)。 10

【0074】

エチル-N-ベンジル-9-シアノ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート (17)

不活ガス雰囲気下で、エチル 3-(2-プロモ-4-シアノベンジル)-N-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート (0.306 g, 0.64 mmol)、無水トルエン (5 ml), K_3PO_4 (0.400 g, 1.88 mmol), 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (13 mg, 2 mol %) に、 $t\text{Bu}_3\text{P}$ (0.7 ml、トルエン中で0.04 N、4 mol %) を添加する。反応混合物を100 で激しく15時間攪拌する。ついで反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、トルエン (3 x 5 ml) で洗浄する。溶剤を減圧下に除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル、5 : 1、 $R_f = 0.2$) を用いて精製する。収率22% (0.055 g) で生成物が得られる。 20

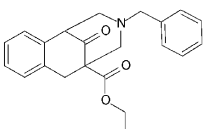
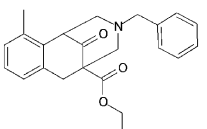
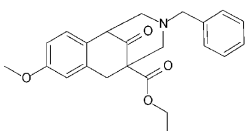
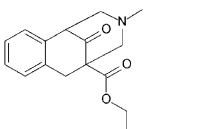
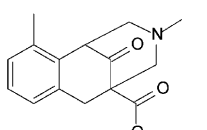
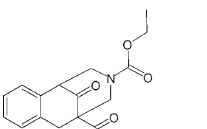
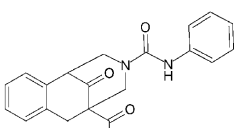
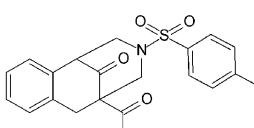
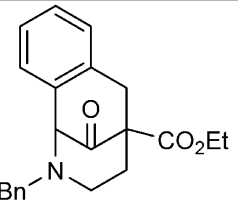
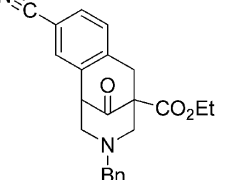
融点：158 - 160 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ar.), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ar.), 7.46-7.39 (m, 5H, ar.), 7.10-7.08 (m, 2H, ar.), 4.47 (dd, $J = 14.4$, 7.1 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.26 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, 6-H), 3.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, 6-H), 3.70 (s, 2H, PhCH_2NR_2), 3.44 (dd, $J = 11.5$, 1.5 Hz, 1H, 4-H), 3.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.20 (ddd, $J = 10.9$, 2.3 Hz, 1H, 2-H), 3.03 (dd, $J = 9.2$, 2.0 Hz, 1H, 2-H), 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 203.9 (C=O), 168.0 (CO_2Et), 140.6 (quat. ar.), 129.7, 129.4, 127.0 (3C tert. ar.), 126.8, 125.9 (2C quat. ar.), 117.2 (CN), 108.8 (tert. ar.), 61.8, 60.5, 60.0, 58.9 (4C sec.), 57.4 (C-5 quat.), 50.6 (C-1 tert.), 39.6 (C-6 sec.) 12.71 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)。 30

【0075】

例化合物の構造を下記表にまとめて示す。

【0076】

【表 1】

化合物番号	構造	名称
6		エチル-N-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
7		エチル-N-ベンジル-10-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
8		エチル-N-ベンジル-8-メトキシ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
9		エチル-N-メチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート 塩酸塩
10		エチル-N-10-ジメチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
11		ジエチル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-3,5(2H)-ジカルボキシラート
14		エチル-N-(アセリノカルボニル)-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
15		エチル-N-トシル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
16		エチル-2-ベンジル-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート
17		エチル-N-ベンジル-9-シアノ-11-オキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-1,5-メタノ-3-ベンズアゾシン-5(2H)-カルボキシラート

10

20

30

40

本発明の化合物の有効性試験

セロトニン再取り込みの測定

この試験管内試験を実施するために、シナプトゾームをラット脳領域から新たに単離する。それぞれいわゆる“P2”-フラクションを使用する。これはGray及びWhittaker (E.G. Gray and V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88)の指示にしたがって調製する。5-HT取り込みに関しては、この小胞性粒子を雄性ラット脳の骨髄+橋領域 (Medulla + Pons-Region) から単離する。

【0078】

詳細な方法の説明は、文献に見出すことができる (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand and B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036)。

10

【0079】

ノルアドレナリン再取り込みの測定

この試験管内試験を実施するために、シナプトゾームをラット脳領域から新たに単離する。それぞれいわゆる“P2”-フラクションを使用する。これはGray及びWhittaker (E.G. Gray and V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88)の指示にしたがって調製する。5-HT取り込みに関しては、この小胞性粒子を雄性ラット脳の視床下部から単離する。

【0080】

詳細な方法の説明は、文献に見出すことができる (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand and B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036)。

20

【0081】

例として、化合物9に関してセロトニン-及びノルアドレナリン-再取り込みの阻害を測定する：

【0082】

【表2】

化合物番号：	5-HT-再取り込み[10 μM]、% 阻害	NA-再取り込み[10 μM]、% 阻害
9	77	80

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/012223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/22 A61K31/435 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) C07D		
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, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KHARTULYARI A.S. ET AL.: "Synthesis of Benzomorphan Analogues by Intramolecular Buchwald-Hartwig Cyclization" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 2007, no. 2, 2007, pages 317-324, XP002440413 ISSN: 1434-193X Online publication date: 03.11.2006 page 319; example 24 ----- -/-	13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 July 2007		Date of mailing of the international search report 13/07/2007
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 Bissmire, Stewart

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/012223

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SHIOTANI S ET AL: "9 HYDROXY-1 2 3 4 5 6-HEXAHYDRO-1 5-METHANO-3 BENZAZOCINE DERIVATIVES AS ANALGESICS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 20, no. 2, 1977, pages 310-312, XPO02440414 ISSN: 0022-2623 page 310, paragraph 1 page 311; examples 7-10; table 1</p>	1-18
Y	<p>US 6 462 035 B1 (COE JOTHAM WADSWORTH [US]) 8 October 2002 (2002-10-08) page 1, column 1, line 10 - line 55 claim 1</p>	1-18
Y	<p>WO 99/55680 A (PFIZER PROD INC [US]; COE JOTHAM WADSWORTH [US]) 4 November 1999 (1999-11-04) page 1, line 5 - line 58 claim 1</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/012223

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6462035	B1	US 2003008890 A1	09-01-2003
WO 9955680	A	AP 1154 A	27-03-2003
		AT 258921 T	15-02-2004
		AU 749831 B2	04-07-2002
		AU 2951699 A	16-11-1999
		BG 64556 B1	29-07-2005
		BG 104983 A	28-09-2001
		BR 9910058 A	26-12-2000
		CA 2330576 A1	04-11-1999
		CN 1298394 A	06-06-2001
		DE 69914594 D1	11-03-2004
		DE 69914594 T2	09-12-2004
		DK 1076650 T3	24-05-2004
		DZ 2778 A1	23-04-2005
		EA 3669 B1	28-08-2003
		EP 1076650 A1	21-02-2001
		ES 2213354 T3	16-08-2004
		HK 1036453 A1	30-09-2004
		HR 20000731 A2	30-06-2001
		HU 0103340 A2	28-02-2002
		ID 26700 A	01-02-2001
		IS 5649 A	29-09-2000
		JP 2002513007 T	08-05-2002
		MA 26623 A1	20-12-2004
		NO 20005397 A	26-10-2000
		NZ 507035 A	30-05-2003
		OA 11506 A	14-05-2004
		PL 344010 A1	24-09-2001
		PT 1076650 T	31-05-2004
		SK 15952000 A3	04-06-2002
		TR 200003122 T2	21-03-2001
		UA 61991 C2	15-03-2001
		ZA 9902971 A	30-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/012223

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D211/22 A61K31/435 A61P25/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	KHARTULYARI A.S. ET AL.: "Synthesis of Benzomorphan Analogues by Intramolecular Buchwald-Hartwig Cyclization" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WILEY-VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, Bd. 2007, Nr. 2, 2007, Seiten 317-324, XP002440413 ISSN: 1434-193X Online publication date: 03.11.2006 Seite 319; Beispiel 24 ----- -/--	13
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. Juli 2007		13/07/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bismire, Stewart

Formblatt PCT/ISA210 (Blatt 2) (April 2006)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/012223

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SHIOTANI S ET AL: "9 HYDROXY-1 2 3 4 5 6-HEXAHYDRO-1 5-METHANO-3 BENZAZOCINE DERIVATIVES AS ANALGESICS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 20, Nr. 2, 1977, Seiten 310-312, XP002440414 ISSN: 0022-2623 Seite 310, Absatz 1 Seite 311; Beispiele 7-10; Tabelle 1	1-18
Y	US 6 462 035 B1 (COE JOTHAM WADSWORTH [US]) 8. Oktober 2002 (2002-10-08) Seite 1, Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 55 Anspruch 1	1-18
Y	WO 99/55680 A (PFIZER PROD INC [US]; COE JOTHAM WADSWORTH [US]) 4. November 1999 (1999-11-04) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 58 Anspruch 1	1-18

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012223

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6462035	B1	08-10-2002	US 2003008890 A1	09-01-2003
WO 9955680	A	04-11-1999	AP 1154 A	27-03-2003
			AT 258921 T	15-02-2004
			AU 749831 B2	04-07-2002
			AU 2951699 A	16-11-1999
			BG 64556 B1	29-07-2005
			BG 104983 A	28-09-2001
			BR 9910058 A	26-12-2000
			CA 2330576 A1	04-11-1999
			CN 1298394 A	06-06-2001
			DE 69914594 D1	11-03-2004
			DE 69914594 T2	09-12-2004
			DK 1076650 T3	24-05-2004
			DZ 2778 A1	23-04-2005
			EA 3669 B1	28-08-2003
			EP 1076650 A1	21-02-2001
			ES 2213354 T3	16-08-2004
			HK 1036453 A1	30-09-2004
			HR 20000731 A2	30-06-2001
			HU 0103340 A2	28-02-2002
			ID 26700 A	01-02-2001
			IS 5649 A	29-09-2000
			JP 2002513007 T	08-05-2002
			MA 26623 A1	20-12-2004
			NO 20005397 A	26-10-2000
			NZ 507035 A	30-05-2003
			OA 11506 A	14-05-2004
			PL 344010 A1	24-09-2001
			PT 1076650 T	31-05-2004
			SK 15952000 A3	04-06-2002
			TR 200003122 T2	21-03-2001
			UA 61991 C2	15-03-2001
			ZA 9902971 A	30-10-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
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 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(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, LV, 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, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 オーバーベルシュ・シュテファン
ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、ヴァイデンヴェーク、1 0

(72) 発明者 ヘンニース・ハーゲン - ハイブリヒ
ドイツ連邦共和国、5 2 1 5 2 ジンメラート、アイヒャーシャイト、5 6

(72) 発明者 マイアー・マルティン
ドイツ連邦共和国、7 2 0 7 6 テューピングエン、アウフ・デア・モルゲンシュテレ、1 8、ウニ
ヴェルジテート・テューピングエン

(72) 発明者 カルトウルヤーリ・アントン
ドイツ連邦共和国、7 2 0 7 6 テューピングエン、アウフ・デア・モルゲンシュテレ、1 8、ウニ
ヴェルジテート・テューピングエン

F ターム(参考) 4C034 CL10 CN30

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC27 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA08

ZA12 ZA18 ZA72 ZA84 ZA89 ZC39

4H039 CA40 CD20