

(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2005-524675

(P2005-524675A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 453/04	C O 7 D 453/04 C S P	4 C O 6 4
A61K 31/439	A 6 1 K 31/439	4 C O 8 6
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A61P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A61P 25/00	A 6 1 P 25/00	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-576436 (P2003-576436)	(71) 出願人	503412148 バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼル シャフト Bayer HealthCare AG ドイツ連邦共和国51368レーフェルク ーゼン
(86) (22) 出願日	平成15年3月3日(2003.3.3)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稔
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月19日(2004.10.19)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/002153	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02003/078431	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成15年9月25日(2003.9.25)		
(31) 優先権主張番号	102 11 415.3		
(32) 優先日	平成14年3月15日(2002.3.15)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α 7ニコチン性アセチルコリン受容体に対して親和性を有する1-アザピシクロN-ピアリアルアミド

(57) 【要約】

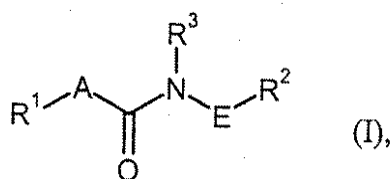
本発明は、新規1-アザピシクロN-ピアリアルアミド、製造方法、および疾病の処置および/または予防のための、および認知力、集中力、学習力、および記憶力を改善するための医薬の製造のためのその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、7 から 11 個の環原子を有する 1 - アザビシクロ [m . n . p] アルキルラジカルであり、

ここで、m および n は、互いに独立して 2 または 3 であり、

p は、1、2、または 3 であり、

そして、ビシクロアルキルラジカルが、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルで必要に応じて置換されており、

A は、結合、メチレン、エチレン、またはプロピレンであり、

20

E は、二価の 5 から 6 員のヘテロアリールまたはベンゼンジイル (ヘテロアリールおよびベンゼンジイルが、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、および ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている) であり、

R^2 は、5 から 6 員のヘテロアリールまたはフェニル (ヘテロアリールおよびフェニルは、ハロゲン、5 から 6 員のヘテロシクリル、- $\text{CO} - \text{NR}^4 \text{R}^5$ 、- $\text{CO} - \text{OR}^6$ 、- $\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、- $\text{NR}^9 - \text{CO} - \text{R}^{10}$ 、- COR^{13} 、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、必要に応じてヒドロキシル -、アミノ -、- $\text{NH} - \text{CO} - \text{R}^{11}$ -、- $\text{O} - \text{CO} - \text{NHR}^{14}$ -、ハロゲン -、またはシアノ - で置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルコキシ、および ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルチオの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている) であり、

30

ここで、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、および R^{14}

は、互いに独立して、水素、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、フェニル、またはベンジルであり、

そして、 R^3 は、水素または ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルである] の化合物およびその塩、溶媒和物、およびその塩の溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、7 から 11 個の環原子を有する 1 - アザビシクロ [m . n . p] アルキルラジカルであり、

40

ここで、m および n は、互いに独立して 2 または 3 であり、

p は、1、2、または 3 であり、

そして、ビシクロアルキルラジカルは、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルで必要に応じて置換されており、

A が、結合、メチレン、エチレン、またはプロピレンであり、

E が、二価の 5 から 6 員のヘテロアリールまたはベンゼンジイル (ヘテロアリールおよびベンゼンジイルは、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、および ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキルの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている) であり、

R^2 が、5 から 6 員のヘテロアリールまたはフェニル (ヘテロアリールおよびフェニル

50

は、ハロゲン、ホルミル、 $-CO-NR^4R^5$ 、 $-CO-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9-CO-R^{10}$ 、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、必要に応じてヒドロキシル、アミノ、 $-NH-CO-R^{11}$ 、またはシアノで置換された (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_6) -アルコキシ、および (C_1-C_6) -アルキルチオの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、ここで、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、互いに独立して、水素、 (C_1-C_6) -アルキル、フェニル、またはベンジルであり、そして

R^3 が、水素または (C_1-C_6) -アルキルである、

請求項1に記載の化合物およびその塩、溶媒和物、およびその塩の溶媒和物。

10

【請求項3】

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルであり、

そしてA、E、 R^2 、および R^3 が、請求項1に記載した意味を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルであり、

Aが、結合またはメチレンであり、

Eが、ベンゼンジイル(フッ素、塩素、シアノ、メチル、およびトリフルオロメチルの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

R^2 が、チエニルまたはフェニル(環が、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、モルホリニル、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_1-C_4) -アルキルチオ、 $-CO-NR^4R^5$ 、 $-CO-OR^6$ 、 $-NR^9-CO-R^{10}$ 、および $-CO-R^{13}$ の群から選択される、最大2個のラジカルで必要に応じて置換されている)であり、

20

ここで、 (C_1-C_4) -アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、および $-O-CO-NHR^{14}$ で必要に応じて置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、および R^{14} は、互いに独立して、水素または (C_1-C_4) -アルキルであり、

そして、

R^3 が水素である、

30

請求項1、2、または3に記載の化合物およびその塩、溶媒和物、およびその塩の溶媒和物。

【請求項5】

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルであり、

Aが、結合であり、

Eが、ベンゼンジイル(フッ素、塩素、シアノ、メチル、およびトリフルオロメチルの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

R^2 が、チエニルまたはフェニル(環が、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシメチル、および (C_1-C_4) -アルコキシの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

40

そして

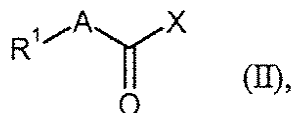
R^3 が、水素である、請求項1、2、3、または4に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1から5に記載の化合物を製造する方法であって、

[A]一般式(II)

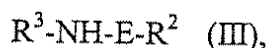
【化 2】



(式中、 R^1 および A は、請求項 1 に記載の意味を有し、そして X は、ヒドロキシまたは例えば、塩素またはペンタフルオロフェノキシの様な適当な脱離基である) の化合物を、

10

【化 3】



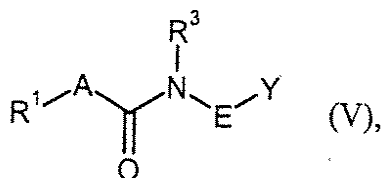
(式中、 R^2 、 R^3 、および E は、請求項 1 に記載の意味を有する) の化合物と反応させるか、

あるいは、

20

【B】一般式 (V)

【化 4】



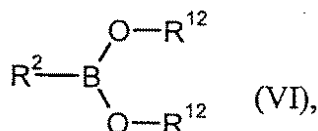
(式中、 Y は、例えば、トリフレートまたはハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素の様な適当な脱離基であり、そして

30

R^1 、 R^3 、 A 、および E は、請求項 1 に記載の意味を有する) の化合物を、

一般式 (VI)

【化 5】



(式中、 R^2 は、上記の意味を有し、そして、 R^{12} は、水素またはメチルであるか、あるいは当該 2 個のラジカルが一体となって、 C_2H_2 、または $\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 架橋を形成する) の化合物と、不活性溶媒中、適当な触媒の存在下および適当な塩基の存在下で反応させ、そして生成した式 (I) の化合物を、必要に応じて適当な (i) 溶媒および / または (ii) 塩基または酸で、溶媒和物、塩および / またはその塩の溶媒和物に転換することを特徴とする、方法。

40

【請求項 7】

疾病の処置および / または予防のための、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

50

少なくとも1つの医薬的に許容される本質的に非毒性の担体または添加剤と混合された、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物のうち少なくとも1つを含む医薬。

【請求項9】

認知力、集中力、学習力、および/または記憶力を改善するための医薬を製造するための、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項10】

認知力、集中力、学習力、および/または記憶力の障害の処置および/または予防のための医薬を製造するための、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項11】

請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物の少なくとも1つを、その有効量で投与することによる、ヒトおよび動物の認知力、集中力、学習力、および/または記憶力の障害の処置および/または予防方法。 10

【請求項12】

認知力、集中力、学習力、および/または記憶力の障害の処置および/または予防のための、請求項8に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規ピシクロN-ピアリアルアミド、その製造方法、および疾病の処置および/または予防のための、および認知力、集中力、学習力、および/または記憶力を改善するための医薬を製造するためのその使用に関する。 20

【0002】

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は、メッセンジャーアセチルコリン(体内で産生される)により活性化されるイオンチャンネルの巨大ファミリーを形成する(Galzi and Changeux, Neuropharmacol. 1995, 34, 563-582)。機能的nAChRは、異なる(1-9と1-4、サブユニットとのある種の組合せ)か、または同一(7-9)の5つのサブユニットからなる。これにより、筋肉、神経系、および他の器官での分布が異なるサブタイプの多様性を形成する(McGehee and Role, Annu. Rev. Physiol. 1995, 57, 521-546)。nAChRの活性化は、細胞への陽イオンの流入、および神経細胞または筋肉細胞の刺激を導く。個々のnAChRサブタイプの選択的活性化は、該刺激を、対応するサブタイプを有する細胞種類に制限し、従って例えば、筋肉でのnAChRの刺激の様な不所望の副作用を避けることができる。ニコチンでの臨床試験、および様々な動物モデルでの臨床試験は、中枢のニコチン性アセチルコリン受容体が、学習および記憶過程で関与することを示す(例えば、Rezvani and Levin, Biol. Psychiatry 2001, 49, 258-267を参照)。7サブタイプのニコチン性アセチルコリン受容体(7nAChR)は、海馬および大脳皮質の様な、学習および記憶に重要な脳の領域で特に密集している(Seguella et al., J. Neurosci. 1993, 13, 596-604)。該7nAChRは、カルシウムイオンに対して特に高い透過性を有し、グルタミン酸作動性神経伝達を増し、軸索の成長に作用し、そしてこのようにして神経単位の可塑性を調節する(Broide and Leslie, Mol. Neurobiol. 1999, 20, 1-16)。 30 40

【0003】

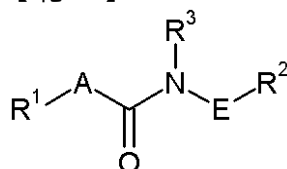
ある種のキヌクリジンカルボキシアニリドが、抗不整脈剤および局所麻酔薬として記載されている(例えば、FR1,566,045、GB1,578,421、およびOppenheimer et al., Life Sci. 1991, 48, 977-985を参照)。

WO01/60821は、学習および認知障害の処置のための、7nAChEに親和性を有するピアリアルカルボキサミドを記載している。

【0004】

本発明は、一般式(I)

【化1】



[式中、

R^1 は、7 から 11 個の環原子を有する 1 - アザビシクロ [m . n . p] アルキルラジカル (m および n は、互いに独立して 2 または 3 である) であり、

ここで、p は、1、2、または 3 であり、

そして、ビシクロアルキルラジカルは、($C_1 - C_6$) - アルキルで必要に応じて置換され、

A は、結合、メチレン、エチレン、またはプロピレンであり、

E は、二価の 5 から 6 員のヘテロアリールまたはベンゼンジイル (ヘテロアリールおよびベンゼンジイルは、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、および ($C_1 - C_6$) - アルキルの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている) であり、

R^2 は、5 から 6 員のヘテロアリールまたはフェニル (ヘテロアリールおよびフェニルは、ハロゲン、5 から 6 員のヘテロシクリル、- $CO - R^4 R^5$ 、- $CO - OR^6$ 、- $NR^7 R^8$ 、- $NR^9 - CO - R^{10}$ 、- COR^{13} 、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、必要に応じてヒドロキシル -、アミノ -、- $NH - CO - R^{11}$ -、- $O - CO - NHR^{14}$ -、ハロゲン -、またはシアノ - 置換された ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルコキシ、および ($C_1 - C_6$) - アルキルチオの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されている) であり、

ここで、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、および R^{14} は、互いに独立して水素、($C_1 - C_6$) - アルキル、フェニル、またはベンジルであり、

そして、

R^3 は、水素または ($C_1 - C_6$) - アルキルである] の化合物およびその塩、溶媒和物、およびその塩の溶媒和物に関する。

【0005】

本発明の化合物は、その構造に依存して、立体異性体の形 (光学異性体、ジアステレオ異性体) で存在してもよい。従って、本発明は、光学異性体またはジアステレオ異性体、およびその混合物に関する。光学異性体および / またはジアステレオ異性体の該混合物は、既知の方法で分けられ、立体異性体として純粋な成分が単離され得る。

本発明の化合物は、その塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物の形であってもよい。

本発明の目的上好ましい塩は、本発明の化合物の生理学上許容される塩である。

【0006】

本発明の化合物の生理学上許容される塩は、化合物の無機酸、カルボン酸、またはスルホン酸との酸付加塩であってもよい。特に好ましい例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、または安息香酸との塩である。

【0007】

しかしながら、言及される塩は、例えば、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウムまたはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩)、またはアンモニア、または例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、1 - エフェンアミン、または N - メチルピペリジンの様な有機アミンから誘導されたアンモニウム塩の様な、通常の塩基を有する塩でもある。

10

20

30

40

50

【0008】

溶媒和物は、本発明の目的上、固体または液体状態での接触により、溶媒分子と複合体を形成する化合物の当該複合体形態について、言及される。水和物は、接触が水とで生じる、溶媒和物の特別な形である。

【0009】

本発明の目的上、置換基は、一般的に次の意味を有する：

(C₁ - C₆) - および (C₁ - C₄) - アルコキシは、それぞれ1から6個、および1から4個の炭素原子を有する、直鎖または分枝のアルコキシラジカルを意味する。1から4個、特に好ましくは1から3個の炭素原子を有する、直鎖または分枝のアルコキシラジカルが好ましい。例として、そして好ましくは、次のものが言及される：メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、tert - ブトキシ、n - ペントキシ、およびn - ヘキソキシ。

10

【0010】

(C₁ - C₆) - および (C₁ - C₄) - アルキルは、それぞれ1から6個、および1から4個の炭素原子を有する、直鎖または分枝のアルキルラジカルを意味する。1から4個、特に好ましくは1から3個の炭素原子を有する、直鎖または分枝アルキルラジカルが好ましい。例として、そして好ましくは、次のものが言及される：メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、n - ペンチル、およびn - ヘキシル。

【0011】

(C₁ - C₆) - アルキルチオは、1から6個の炭素原子を有する、直鎖または分枝のアルキルチオラジカルを意味する。1から4個、特に好ましくは1から3個の炭素原子を有する、直鎖または分枝のアルキルチオラジカルが好ましい。例として、そして好ましくは、次のものが言及される：メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、tert - ブチルチオ、n - ペンチルチオ、およびn - ヘキシルチオ。

20

【0012】

7から11個の環原子を有する1 - アザビシクロ [m . n . p] アルキルラジカルは、好ましくは、そして例えば、1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル (イソトロパン)、1 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノニル (イソグラナタン)、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル (キヌクリジン) である。

【0013】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。フッ素、塩素、および臭素が好ましい。フッ素および塩素が特に好ましい。

30

【0014】

5から6員のヘテロアリールは、5から6個の環原子、および最大4個、好ましくは最大2個の、S、O、および/またはNから選ばれるヘテロ原子を有する、芳香族性ラジカルを意味する。該ヘテロアリールラジカルは、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合してもよい。例として、そして好ましくは、次のものが言及される：チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、およびピリダジニル。

【0015】

二価の5から6員のヘテロアリールは、5から6個の環原子、および最大4個、好ましくは最大2個の、S、O、および/またはNから選ばれるヘテロ原子を有する、二価の芳香族性ラジカルを意味する。該ヘテロアリールラジカルは、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合してもよい。例として、そして好ましくは、次のものが言及される：チオフエンジイル、フランジイル、ピロールジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、イミダゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、およびピリダジンジイル。

40

【0016】

5から6員のヘテロシクリルは、5から6個の環原子、および最大3個、好ましくは2個の、N、O、S、SO、SO₂、好ましくは、Nから選ばれるヘテロ原子またはヘテロ基を有する、ヘテロ環ラジカルを意味する。該ヘテロ環ラジカルは、飽和または部分的に

50

不飽和であってもよい。飽和ヘテロ環ラジカルが好ましい。該ヘテロ環ラジカルは、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合してもよい。非限定的な例としては、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオピラニル、モルホリニルを含む。

【0017】

本発明の化合物中のラジカルが、必要に応じて置換されている場合、該ラジカルは、特に別段の指示がなければ、1回以上、同一、または異なって置換されていてもよい。最大3個の同一または異なる置換基での置換が好ましい。

【0018】

好ましくは、式(I)

10

[式中、

R^1 は、1-アザビシクロ[2.2.2]3-イルであり、

A は、結合またはメチレンであり、

E は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、およびトリフルオロメチルの群から選択されるラジカルで、必要に応じて置換されているベンゼンジイルであり、

R^2 は、チエニルまたはフェニル(環が、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、モルホリニル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルチオ、 $-CO-NR^4R^5$ 、 $-CO-OR^6$ 、 $-NR^9-CO-R^{10}$ 、および $-CO-R^{13}$ の群から選択される最大2個のラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

20

ここで、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、および $-O-CO-NHR^{14}$ で必要に応じて置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、および R^{14} は、互いに独立して、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

そして、

R^3 は、水素である]の化合物およびその塩、溶媒和物、およびその塩の溶媒和物が与えられる。

【0019】

式(I)の特に好ましい化合物は、

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチルのものである。

30

一般式(I)の特に好ましい化合物は、

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルのものである。

【0020】

同じく、一般式(I)の好ましい化合物は、

A が、結合またはメチレンのものである。

一般式(I)の特に好ましい化合物は、

A が結合のものである。

【0021】

同じく、一般式(I)の好ましい化合物は、

E が、ベンゼンジイル(フッ素、塩素、シアノ、メチル、およびトリフルオロメチルの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)のものである。

40

一般式(I)の特に好ましい化合物は、

E がベンゼンジイルのものである。

【0022】

同じく、一般式(I)の好ましい化合物は、

R^2 が、チエニルまたはフェニル(ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシメチル、および $(C_1 - C_4)$ -アルコキシの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)のものである。

一般式(I)の特に好ましい化合物は、

50

R^2 が、ヒドロキシメチルフェニルのものである。

【0023】

同じく、一般式(I)の好ましい化合物は、

R^3 が、水素またはメチルのものである。

一般式(I)の特に好ましい化合物は、

R^3 が、水素のものである。

上記の好ましい範囲のうち2以上の組合せが、さらに、特に好ましい。

【0024】

同じく、さらに、特に好ましいのは、一般式(I)

[式中、

R^1 が、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルであり、

A が、結合であり、

E が、ベンゼンジイル(フッ素、塩素、シアノ、メチル、およびトリフルオロメチルの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

R^2 が、チエニルまたはフェニル(環が、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシメチル、および(C₁-C₄)-アルコキシの群から選択される1から3個のラジカルで、必要に応じて置換されている)であり、

そして、

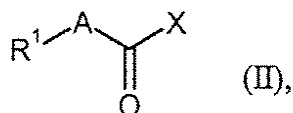
R^3 が、水素である]の化合物である。

【0025】

本発明はさらに、式(I)の化合物を製造する方法に関し、これは、

[A]一般式(II)

【化2】

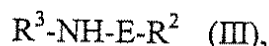


(式中、 R^1 および A は上記の意味を有し、そして

X は、ヒドロキシ、または例えば、塩素またはペンタフルオロフェノキシの様な適当な脱離基である)の化合物を、

一般式(III)

【化3】



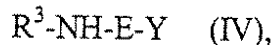
(式中、 R^2 、 R^3 、および E は、上記の意味を有する)の化合物と、

不活性溶媒中、必要に応じて縮合剤の存在下、そして必要に応じて塩基の存在下で反応させるか、

あるいは、

[B]一般式(II)の化合物を、一般式(IV)

【化4】



(式中、 R^3 および E は、上記の意味を有し、そして

Y は、例えば、トリフレートまたはハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素の様な適当な

10

20

30

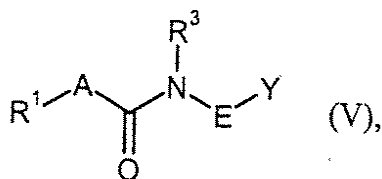
40

50

脱離基である)の化合物と、

必要に応じて不活性溶媒中、必要に応じて縮合剤の存在下、および塩基の存在下でまず反応させ、一般式(V)

【化5】



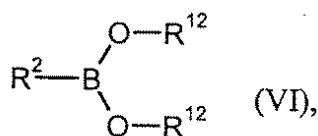
10

(式中、 R^1 、 R^3 、A、E、およびYは、上記の意味を有する)の化合物を生成させ、

そして、続いて、

一般式(VI)

【化6】



20

(式中、 R^2 は、上記の意味を有し、そして

$\text{R}^{1,2}$ は、水素またはメチルであるか、または2個のラジカルが一体となって、 CH_2CCH_2 または $\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 架橋を形成する)の化合物とのカップリング反応によって、不活性溶媒中、適当な触媒の存在下、および塩基の存在下で反応させ、そして生成した式(I)の化合物を、必要に応じて適当な(i)溶媒および/または(ii)塩基または酸と反応させて、溶媒和物、塩および/またはその塩の溶媒和物を生成させることで、特徴付けられる。

【0026】

Xが脱離基である場合、クロロ、メシルオキシ、およびイソブチルオキシカルボニルオキシ、特にクロロが好ましい。

30

【0027】

方法の段階(II)+(III)(I)、および(II)+(IV)(V)のための不活性溶媒の例は、塩化メチレン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、またはトリクロロエチレンの様なハロ炭化水素、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、またはジエチレングリコールジメチルエーテルの様なエーテル、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、または石油分画の様な炭化水素、またはニトロメタン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、またはピリジン、好ましくは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、またはクロロホルムの様な別の溶媒である。

40

【0028】

方法の段階(II)+(III)(I)、および(II)+(IV)(V)のための縮合剤は、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-カルボジイミド)の様なカルボジイミド、またはカルボニルジイミダゾールの様なカルボニル化合物、または2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-硫酸塩、または2-tert-

50

ブチル - 5 - メチルイソオキサゾリウム過塩素酸塩の様な 1, 2 - オキサゾリウム化合物、または 2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリンの様なアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)塩化ホスホリル、またはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、または O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、2 - (2 - オキソ - 1 - (2H) - ピリジル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TPTU)または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)またはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP)、またはその混合物である。

10

【0029】

必要に応じて、例えば、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)の様な補助的求核化合物の存在下で、該縮合剤を使用することが、有利である。

【0030】

特に、HATU、またはジメチルホルムアミド中の N - (3 - ジメチルアミノイソプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)の組合せが好ましい。

【0031】

方法の段階(II) + (III) (I)、および(II) + (IV) (V)のための塩基の例は、例えば、炭酸または重炭酸ナトリウムまたはカリウムの様な炭酸アルカリ金属、またはトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、またはジイソプロピルエチルアミン)の様な有機塩基である。

20

【0032】

方法の段階(II) + (III) (I)、および(II) + (IV) (V)は、好ましくは、室温から 50 (大気圧下)の温度範囲で行われる。

【0033】

方法の段階(V) + (VI) (I)のための不活性溶媒の例は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、または 1, 2 - ジメトキシエタンの様なエーテル、ベンゼン、キシレン、またはトルエンの様な炭化水素、またはニトロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、または N - メチルピロリドンの様な他の溶媒である。例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、または 1, 2 - ジメトキシエタンの様な溶媒が好ましい。

30

【0034】

方法の段階(V) + (VI) (I)に適当な触媒の例は、鈴木カップリング反応に有用なパラジウム触媒、好ましくは、例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、パラジウム(II)酢酸塩、またはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物の様な触媒である(例えば、A. Suzuki, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 178ff; Miyaura et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 314を参照)。

40

【0035】

方法の段階(V) + (VI) (I)に適当な塩基の例は、酢酸カリウム、セシウム、炭酸カリウムまたはナトリウム、水酸化バリウム、tert - ブトキシドカリウム、フッ化セシウム、またはリン酸カリウムである。炭酸セシウムまたは炭酸ナトリウムが好ましい。

【0036】

方法の段階(V) + (VI) (I)は、好ましくは、室温から 130 (大気圧下)の温度範囲で行われる。

50

【 0 0 3 7 】

一般式 (I I) および (V I) の化合物は既知であるか、または、適当な前駆体から既知の方法で合成され得る [例えば、一般式 (I I) の化合物については : Kato et al., Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1351-1357 ; Orlek et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735 ; Plate et al., Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 449-454 ; 一般式 (V I) の化合物については : D.S. Matteson, in: Stereodirected Synthesis with Organoboranes, editors K. Hafner, C.W. Rees, B.M. Trost, J.-M. Lehn, P. v. Rague Schleyer, Springer-Verlag, Heidelberg 1995 ; H.C. Brown, G.W. Kramer, A.B. Levy, M.M. Midland, Organic Synthesis via Boranes, Wiley, New York 1975 ; A. Pelter, K. Smith, H.C. Brown, Borane Reagents, Academic Press, London 1988 を参照]。

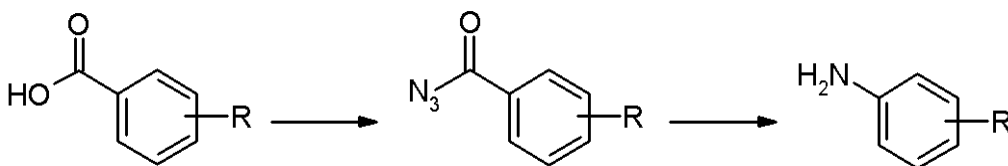
10

【 0 0 3 8 】

一般式 (I I I) および (I V) の化合物は、同様に既知であるか、または適当な前駆体から既知の方法で合成され得る (例えば、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katritzky et al., editors, Elsevier 1996 を参照)。従って、例えば、安息香酸誘導体は、次の合成スキームで示されるように、対応するカルボニルアジドの転位 (Curtius 分解) を経て、対応するアニリン誘導体へ変換される。 (例えば、S. Deprets, G. Kirsch, Eur. J. Org. Chem. 2000, 7, 1353ff. を参照) :

合成スキーム

【 化 7 】



20

【 0 0 3 9 】

一般式 (I) の本発明の化合物は、ヒトおよび / または動物の疾病の処置および / または予防のための医薬としての使用に適している。

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物は、予測不可能な有益な幅広い薬理効果を示す。

それらは、 $7n$ AChR のリガンド、特にアゴニストとして注目に値する。

30

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は、その薬理特性のため、単独で、または他の医薬と組み合わせて、認識機能障害、特にアルツハイマー病の処置および / または予防のために利用され得る。

$7n$ AChR アゴニストとしてのその選択的効果のため、本発明の化合物は、特に、例えば、軽度認知機能障害、加齢に関係した学習力および記憶力障害、加齢に関係した記憶力低下、血管性痴呆、頭蓋大脳外傷、脳卒中、脳卒中後に生じる痴呆 (脳卒中後痴呆)、外傷後の頭蓋大脳外傷 (post-traumatic craniocerebral trauma)、一般的な集中力障害、学習力および記憶力の問題を有する子供の集中力障害、注意欠陥過活動性障害、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、ピック症候群、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性性痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルトヤコブ病性の痴呆、HIV 痴呆、統合失調症、痴呆を伴う統合失調症、またはコルサコフ精神病を含む前頭葉の変性に伴う痴呆様の状態 / 疾病 / 症候群を生じる認知機能障害後の認知力、集中力、学習力、または記憶力の改善に、特に適している。

40

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、単独で、または他の有効成分と組み合わせて、神経変性障害の続発症の予防および処置のために利用され得る。神経変性障害について言及される非制限の例は、アルツハイマー病およびパーキンソン病である。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物は、単独で、または他の医薬と組み合わせて、急性および / または慢性

50

疼痛（分類については、「Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms」, 2nd edition, Meskey and Begduk, editors; IASP Press, Seattle, 1994を参照）の予防および処置のための、特に癌誘導性の痛み、および例えば、糖尿病性神経障害、ヘルペス後神経痛、末梢神経損傷、中枢性の痛み（例えば、脳虚血の結果として）、および三叉神経痛と関連するものの様な慢性的な神経障害性の痛み、および例えば、腰痛、背痛（背中下部の痛み）またはリウマチ痛の様な他の慢性的な痛みの処置のために利用され得る。さらに、該物質は、任意の器官の原発性の急性痛、およびそれから生じる2次的状態である痛みの治療、および最初急性であり、慢性的になった状態の痛みの治療にも適している。

【0044】

10

試験管内での本発明の化合物の効果は、次のアッセイで示され得る：

1. ラット脳膜と結合する [^3H] - メチルリカコニチンの阻害による、 7 n A C h R に対する試験物質の親和性の測定

該 [^3H] - メチルリカコニチン結合アッセイは、Davies等 (Neuropharmacol. 1999, 38, 679-690) により記載された方法の変法である。

【0045】

ラットの脳組織（海馬または脳全体）が、ホモジェナイゼーションバッファー（10% w/v、0.32 M スクロース、1 mM EDTA、0.1 mM フェニルメチルスルホニルフッ化物 (PMSF)、0.01% (w/v) NaN_3 、pH 7.4、4) において、600 rpm、ガラスホモジェナイザー中でホモジェナイズされる。該ホモジェネートは遠心（100 x g、4、10分）され、そして上清が取り除かれる。ペレットが最懸濁（20% w/v）され、そして該懸濁液が遠心（1000 x g、4、10分）される。該2つの上清が合併され、遠心（15000 x g、4、30分）される。この方法で得られたペレットは、P2分画として言及される。

20

【0046】

該P2ペレットは、結合バッファー（50 mM Tris-HCl、1 mM MgCl_2 、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、pH 7.4）で2回洗浄され、遠心（15000 x g、4、30分）される。

【0047】

P2膜が結合バッファー中に最懸濁され、容量250 μl （膜タンパク質の量0.1 ~ 0.5 mg）、1 ~ 5 nM [^3H] - メチルリカコニチン、0.1% (w/v) BSA（ウシ血清アルブミン）、および様々な濃度の試験物質の存在下、21 で2.5時間インキュベートされる。非特異的な結合は、1 μM - ブンガロトキシン、または100 μM ニコチン、または10 μM MLA（メチルリカコニチン）の存在下でのインキュベーションにより測定される。

30

【0048】

該インキュベーションは、PBS（20 mM Na_2HPO_4 、5 mM KH_2PO_4 、150 mM NaCl、pH 7.4、4）4 mlの添加し、さらに前もって0.3% (v/v) ポリエチレンイミン (PEI) に3時間漬けておいたタイプA/Eガラスファイバーフィルター (Gelman Sciences) を通す濾過により、終結される。該フィルターは、PBS（4）4 mlで2回洗浄され、そして結合放射能が、シンチレーション測定法により測定される。全てのアッセイは、トリプリケートで行われる。試験物質の解離定数 K_i は、化合物の IC_{50} （受容体に結合するリガンドの50%が試験物質によって置き換えられる濃度）、解離定数 K_D 、および [^3H] - メチルリカコニチンの濃度 L から、方程式 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L / K_D)$ を用いて決定される。

40

【0049】

[^3H] - メチルリカコニチンの代わりに、例えば、 [^{125}I] - ブンガロトキシンの様な他の 7 n A C h R 選択的放射性リガンド、または他の n A C h R の阻害剤と共に非選択的 n A C h R 放射性リガンドを利用することも可能である。

【0050】

50

本発明の化合物の効果についての、代表的な試験管内データが表 A に示される：

表 A

【表 1】

実施例番号	K_i [nM]
9	5 1 9
1 4	2 0
1 5	3 9
2 0	1 0
2 1	9 8
2 2	5 8
2 3	3 9
2 4	2 3 0
2 6	3 1 0
3 1	4 1 0

10

【0051】

認識機能障害の処置に対する本発明の化合物の適合性は、次の動物モデルで示され得る：

2. 対象認識試験

20

【0052】

対象認識試験は、記憶力の試験である。それは、見慣れた対象と見慣れていない対象とを区別する、ラット（およびマウス）の能力を測定するものである。

【0053】

該試験は、Blokland et al., NeuroReport 1998, 9, 4205-4208; A. Ennaceur, J. Delacour, Behav. Brain Res. 1988, 31, 47-59; A. Ennaceur, K. Meliani, Psychopharmacology 1992, 109, 321-330; および Prickaerts et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 125-136により記載された方法で行われる。

【0054】

最初の実験で、ラットは、比較的サイズの大きい別の空っぽの観察野（observation arena）で、2つの同一対象と直面する。該ラットは両対象を広範に観察する（すなわち、周囲を嗅ぎ、かつ触る）。24時間の間隔をおいた後の2度目の実験で、該ラットは再び観察野に入れられる。見慣れた対象の1つは、新しい見慣れない対象で置き換えられている。ラットは見慣れた対象を認識すると、見慣れない対象を観察することに集中するであろう。しかしながら、24時間後にはラットは普通、最初の実験で観察した対象を忘れてしまい、そしてそれゆえ両対象を同じ程度に観察するであろう。学習力および記憶力改善効果を有する物質の投与により、ラットは、24時間前の最初の実験で見た対象を、見慣れたものとして認識する。新しい見慣れない対象を、見慣れたものより詳細に観察するだろう。この記憶力は識別指数で表される。識別指数0は、ラットが、両対象（前からあるものおよび新しいもの）を同じ時間観察することを意味している。つまり、それは前からある対象を認識せず、それらが見慣れずかつ新しいものであるかの様に、両対象に反応する。0より大きな識別指数は、ラットが、前からあるものより新しい対象を長く観察したことを意味している。つまり、ラットは前からある対象を認識したということになる。

30

40

【0055】

3. 社会認識試験：

社会認識試験は、試験物質の学習力または記憶力改善効果を調べるための試験である。

群れで収容された成体ラットが、試験の開始30分前に、試験ケージに単独に入れられる。該試験の開始4分前、該試験動物は観察箱に入れられる。この適応時間の後、若年動物が該試験動物と共に入れられ、そして該成体動物が若年動物を観察する全時間が、2分間測定される（トライ1）。明らかに若年動物に向けられた行為の全て、すなわち、肛門

50

性器の確認 (anogenital inspection)、追跡 (pursuit)、および身づくろいが、成体動物が若年動物から 1 cm にとどまったままである間、測定される。続いて、該若年動物が取り出され、そして成体動物は試験ケージにそのままにされる (24 時間そのままにされ、該動物はそのホームケージに戻される)。該試験動物は、最初の試験の前または後に、物質で処置される。処置のタイミングに依存して、若年動物についての情報の学習力または記憶が、該物質により影響され得る。一定期間 (記憶) 後、該試験が繰り返される (トライ 2)。トライ 1 および 2 で測定された観察時間の差が大きくなるほど、該成体動物が若年動物をよく覚えていたことを意味している。

【0056】

一般式 (I) の本発明の化合物は、ヒトおよび動物の医薬としての使用に適している。

10

本発明は、また、不活性な非毒性の医薬的に適当な添加剤および担体と共に、1 以上の一般式 (I) の化合物を含有するか、または 1 以上の一般式 (I) の化合物からなる医薬製剤、および該製剤を製造する方法も含む。

【0057】

式 (I) の化合物は、該製剤中に、全混合物の 0.1 から 99.5 重量%、好ましくは 0.5 から 95 重量% の濃度で存在すべきである。

式 (I) の化合物と共に、本医薬製剤は、他の医薬上有効な成分を含有してもよい。

上記医薬製剤は、例えば、添加剤または単体を用いる常法に従って、既知の方法により製造され得る。

【0058】

20

新規有効成分は、既知の方法で、不活性な非毒性の医薬的に適当な担体または溶媒を用いて、錠剤、被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、および液剤の様な通常の製剤に変換され得る。この場合、治療上活性な化合物は、それぞれ場合で全混合物の 0.5 から 90 重量% の濃度、すなわち、指定用量範囲に達するのに十分な量で存在しなければならない。

【0059】

該製剤は、例えば、有効成分を、溶媒および/または担体、必要に応じて乳化剤および/または分散剤 (例えば、水が希釈剤として用いられる場合、必要に応じて有機溶媒を補助溶媒として用いることが可能である) を用いて、増量することで製造される。

【0060】

30

投与は、通常の方法、好ましくは、経口、経皮、または非経腸、特に舌下または静脈内投与で行われ得る。しかしながら、それは、例えば、スプレーを用いた口または鼻を介した吸入、または皮膚を介した局所投与によっても行われ得る。

【0061】

有効な結果を達成するために、経口投与で、体重当たり約 0.001 から 10 mg / kg、好ましくは約 0.005 から 3 mg / kg の量を投与することが有利であることが、一般に証明されている。

【0062】

それにもかかわらず、必要に応じて (具体的には、体重または投与方法、医薬に対する個体の反応、該製剤の性質、および投与される時間または間隔と関係して)、上記の量から逸脱することも必要となる。従って、ある場合では、上記最小量未満で行われても十分である一方、別の場合では、上記の上限を超えなければならない。大量に投与される場合、1 日に複数回の 1 回用量に分割することも指示され得る。

40

【0063】

略語：

【表 2】

DCI	直接化学イオン化 (MSで)	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド×HCl	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSで)	
HPLC	高圧、高速液体クロマトグラフィーで	
LC-MS	共役液体クロマトグラフィー/質量分析	10
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴分析法	
PdCl ₂ (dppf)	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物	
RT	室温	
R _t	保持期間 (HPLCで)	
THF	テトラヒドロフラン	

10

20

【0064】

LC-MS方法A:

【表 3】

MS機器種類:	Micromass Quattro LCZ			
	イオン化: ESI 陽性			
HPLC機器種類:	HP1100			
	UV検出器DAD: 208~400 nm			
	オープン温度: 40℃			
カラム:	Symmetry C18			30
	50mm×2.1mm; 3.5μm			
勾配:	時間(分)	A:%	B:%	流速(ml/分)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50
溶出剤A:	アセトニトリル+0.1% ギ酸			
溶出剤B:	水+0.1% ギ酸			40

30

40

【0065】

LC-MS方法B:

50

【表4】

MS機器種類： Micromass Platform LCZ
 イオン化：ESI陽性
 HPLC機器種類： HP1100
 UV検出器DAD：208～400nm
 オープン温度：40℃

カラム： Symmetry C18
 50mm×2.1mm；3.5μm

勾配：	時間(分)	A：%	B：%	流速(ml/分)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

溶出剤A： アセトニトリル+0.1%ギ酸

溶出剤B： 水+0.1%ギ酸

10

20

【0066】

LC-MS方法C：

機器：Waters Alliance 2790 LC；カラム；Symmetry C18、50mm×2.1mm、3.5μm；溶出剤A：水+0.1%ギ酸、溶出剤B：アセトニトリル+0.1%ギ酸；勾配：0.0分、5% B 5.0分、10% B 6.0分、10% B；温度：50；流速：1.0ml/分；UV検出：210nm。

【0067】

LC-MS方法D：

機器：HPLC Agilentシリーズ1100を伴ったMicromass Platform LCZ；カラム：Grom-SIL120 ODS-4 HE、50mm×2.0mm、3μm；溶出剤A：水1L+50%ギ酸1ml、溶出剤B：アセトニトリル1L+50%ギ酸1ml；勾配：0.0分、100% A 0.2分、100% A 2.9分、30% A 3.1分、10% A 4.5分、10% A；オープン温度：55；流速：0.8ml/分；UV検出：208～400nm。

30

【0068】

HPLC方法E：

機器：DAD検出器を伴ったHP1100；カラム；Kromasil RP-18、60mm×2mm、3.5μm；溶出剤A：水1L中HClO₄ 5ml、溶出剤B：アセトニトリル；勾配：0分、2% B 0.5分、2% B 4.5分、90% B 6.5分、90% B；流速：0.75ml/分；温度：30；UV検出：210nm。

40

【0069】

LC-MS方法F：

MS機器：Micromass TOF (LCT)；HPLC機器：2-カラム切替え、Waters 2690；過ルム：YMC-ODS-AQ、50mm×4.6mm、3.0μm；溶出剤A：水+0.1%ギ酸、溶出剤B：アセトニトリル+0.1%ギ酸；勾配：0.0分、100% A 0.2分、95% A 1.8分、25% A 1.9分、10% A 3.2分、10% A；流速：3.0ml/分；オープン：40；UV検出：210nm。

【0070】

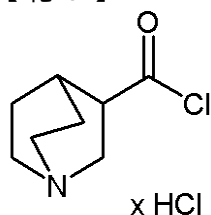
出発化合物：

50

実施例 1 A

3 - キヌクリジンカルボニルクロリド塩酸塩

【化 8】



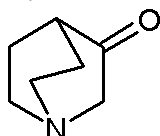
3 - キヌクリジンカルボン酸塩酸塩 500 mg (2.61 mmol) (Orlek et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2726) を、塩化チオニル 1.9 ml (26.09 mmol) と共に、還流しながら 2 時間沸騰させる。該反応混合物から減圧下で塩化チオニルを取り除く。トルエン 20 ml を 2 回添加し、蒸発乾固する。この方法で生じた生成物をさらに精製することなく、さらに反応させる。

【0071】

実施例 2 A

キヌクリジン - 3 - オン

【化 9】



キヌクリジン - 3 - オン塩酸塩 100 g (0.62 mol) を、メタノール 2 L に懸濁する。0 にて、メタノール 250 ml 中のナトリウムメトキシド 33.4 g (0.62 mol) 溶液をゆっくり滴下する。該混合物を室温にて 16 時間攪拌する。生じた沈殿を吸引濾過し、そして濾液を真空下で濃縮する。残渣をクロロホルムおよび水に分配し、そしてクロロホルム抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮する。表題化合物 58.8 g (理論値の 75.9%) を得る。

MS (DCI): $m/z = 126 (M+H)^+$, $143 (M+NH_4)^+$

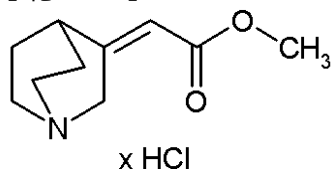
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.30 (m, 2H)$, $3.19-2.86 (m, 4H)$, $2.46 (m, 1H)$, $1.99 (m, 4H)$.

【0072】

実施例 3 A

メチル(2Z)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イリデンエタン酸塩酸塩

【化 10】



水素化ナトリウム 25.3 g (0.63 mol) (鉱油中 60% の懸濁液として) を、ジメチルホルムアミド 480 ml 中に懸濁する。ジメチルホルムアミド 480 ml 中のトリエチルホスホノ酢酸塩 104.8 g (0.58 mol) 溶液の滴下を、水素の発生が停止するまで、室温で攪拌しながら行う。ジメチルホルムアミド 480 ml 中のキヌクリジン - 3 - オン 36 g (0.29 mol) 溶液を 40 分間で滴下し、続いて室温にて 16 時間攪拌する。該反応混合物を真空下で濃縮し、そして残渣を水および酢酸エチル間に分配し、酢酸エチル抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (移動相: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア 95:5:0.5) で精製する。改めて濃縮した物質を少量のジクロロメタンに溶解し、エーテル性 HCl を添加する。生じた沈殿物を吸引濾過し、ジエチルエー

10

20

30

40

50

テルで洗浄する。35 で乾燥し、白色結晶の表題化合物 19.53 g (理論値の 31.2%) を得る。

【0073】

HPLC (Kromasil RP-18、60 × 2.1 mm; 溶出剤 A: H₂O + HClO₄ / L 5 ml、溶出剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 ~ 4.5 分、98% A 90% B、4.5 ~ 6.5 分、90% B; 流速: 0.75 ml / 分; 温度: 30 ; 210 nm での UV 検出): R_t = 2.40 分。

MS (DCI): m/z = 182 (M+H)⁺, 199 (M+NH₄)⁺, 363 (2M+H)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): = 11.56 (broad s, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 2H);

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): = 165.72, 155.95, 113.08, 53.55, 51.28, 45.29, 30.14, 22.41.

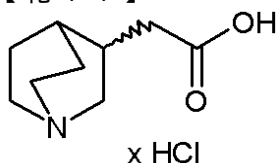
10

【0074】

実施例 4 A

1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル酢酸塩酸塩

【化 1 1】



20

メチル (2Z) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イリデンエタン酸塩 13.5 g (62 mmol) を、メタノール 200 ml に溶解し、アルゴン下で活性炭素上パラジウム 1 g (10%) を添加する。該反応混合物を、水素雰囲気下 (大気圧下) 室温にて 16 時間攪拌する。それを珪藻土を通して濾過し、メタノールで洗浄する。濾過物を 1 N 塩酸 50 ml と混合し、真空下で濃縮し、そして高真空下で乾燥させる。残渣を、32% 強塩酸 100 ml 中で、還流しながら 5 時間加熱する。該混合物を真空下で濃縮し、トルエンで 2 回蒸留し、高真空下で乾燥させる。純度 89% の生成物 11.8 g (理論値の 77%) を得る。

【0075】

HPLC (Kromasil RP-18、60 × 2.1 mm; 溶出剤 A: H₂O + HClO₄ / L 5 ml、溶出剤 B: アセトニトリル; 勾配: 0 ~ 4.5 分、98% A 90% B、4.5 ~ 6.5 分、90% B; 流速: 0.75 ml / 分; 温度: 30 ; 210 nm での UV 検出): R_t = 0.80 分。

MS (DCI): m/z = 170 (M+H)⁺, 339 (2M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): = 12.32 (broad s, 1H), 10.61 (broad s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.67-2.22 (m, 4H), 2.01-1.55 (m, 4H).

30

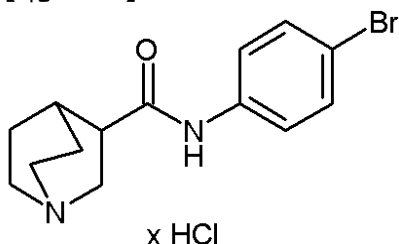
【0076】

実施例 5 A

N - (4 - ブロモフェニル) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - カルボキサミド塩酸塩

40

【化 1 2】



3 - キヌクリジンカルボニルクロリド塩酸塩 1.00 g (4.76 mmol) を、0

50

にて、乾燥DMF約10ml中の4-ブロモアニリン900mg(5.24mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.85g(14.28mmol)溶液に添加する。該混合物を室温にて一晩攪拌する。製造的HPLCによる精製を行い、シリカゲルのクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン80:20:2)を再度行う。生成物をメタノールに溶解し、メタノール中の1N HClと混合する。最後に、溶媒を取り除く。表題化合物0.63g(理論値の31%)を得る。無精製の物質を次の合成に直接利用する。

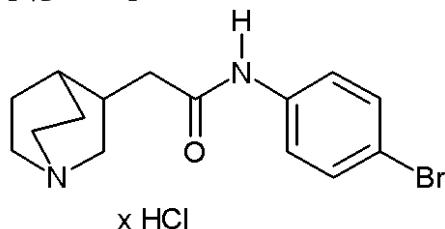
LC-MS(方法A): $R_t = 2.33$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 309(M+H)^+$ (遊離塩基)。

【0077】

実施例6A

2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-N-(4-ブロモフェニル)アセトアミド塩酸塩

【化13】



1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル酢酸500mg(2.43mmol)を、ジクロロメタン10mlに溶解する。0にて、ペンタフルオロフェノール1.79g(9.72mmol)、およびN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩699mg(3.65mmol)を添加する。室温にて14時間攪拌し、続いて真空下で濃縮する。残渣を、ジメチルホルムアミド8mlに溶解し、p-ブロモアニリン627mg(3.65mmol)を添加し、室温にて14時間さらに攪拌する。10%強度の重炭酸ナトリウム溶液10ml、および酢酸エチル10mlをゆっくり添加する。生じた沈殿を吸引濾過し、濾液を酢酸エチルで3回抽出する。硫酸ナトリウムで乾燥させると、濃縮物は沈殿を生じるので、これを濾去する。該固体をジオキサソに懸濁し、ジオキサソ中の4M HClと混合し、室温にて30分間攪拌する。再度、固体を吸引濾過し、白色結晶形の表題化合物621mg(理論値の71%)を得る。

HPLC(Kromasil RP-18、60x2.1mm; 溶出剤A:H₂O+HClO₄/L5ml、溶出剤B:アセトニトリル; 勾配=0~4.5分、98% A 90% B、4.5~6.5分、90% B; 流速:0.75ml/分; 温度:30; 210nmでのUV検出): $R_t = 3.80$ 分

MS(ESIpos): $m/z = 323(M+H)^+$ (遊離塩基)

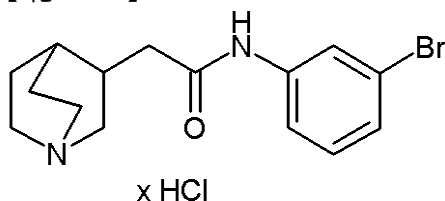
¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.33$ (s, 1H), 9.78 (broad s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 3.53-3.05 (m), 2.90 (dd, 1H), 2.71-2.35 (m), 2.00-1.60 (m, 5H).

【0078】

実施例7A

2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-N-(3-ブロモフェニル)アセトアミド塩酸塩

【化14】



10

20

30

40

50

1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル酢酸塩酸塩 5 0 0 m g (2 . 3 4 m m o l) を、ジクロロメタン 1 0 m l に懸濁し、0 まで冷却する。ペンタフルオロフェノール 1 . 7 9 g (9 . 7 2 m m o l)、および E D C 6 9 9 . 0 m g (3 . 6 5 m m o l) を添加し、該混合物を室温にて一晚攪拌する。真空下で濃縮後の残渣を、D M F 8 m l、および 3 - ブロモアニリン 6 2 7 . 3 m g (3 . 5 6 m m o l) と混合し、室温にてさらに一晚攪拌し続ける。該反応混合物を、1 0 % 強度の重炭酸ナトリウム水溶液 1 0 m l、および酢酸エチル 1 0 m l と共に攪拌する。生じた沈殿物を吸引濾過後、酢酸エチルで洗浄し、濾過物を 2 相に分配し、水相を酢酸エチルで 3 回抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗混合物を製造的 H P L C で精製する。生成物分画を濃縮し、メタノールおよび 1 M 塩酸、5 : 1 混合物にとり、再度濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 6 0 0 m g (理論値の 5 7 . 3 %) を得る。これを、さらに精製することなく、次の段階で利用する。

10

H P L C (方法 E) : $R_t = 3 . 8$ 分

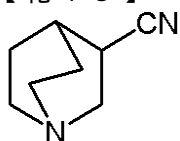
L C - M S (方法 C) : $m/z = 351 (M+H)^+$ (遊離塩基)、 $R_t = 1 . 4$ 分。

【 0 0 7 9 】

実施例 8 A

r a c - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニトリル

【 化 1 5 】



20

キヌクリジン - 3 - オン 2 0 . 4 g (1 6 3 m m o l)、および (4 - トルエンスルホニル) メチルイソシアン化物 4 1 . 3 7 g (2 1 1 . 8 7 m m o l) を、氷中で冷却しながら、1 , 2 - ジメトキシエタン 4 3 5 m l、および乾燥エタノール 1 6 m l に導入する。tert - ブトキシドカリウム 4 5 . 7 2 g (4 0 7 . 4 5 m m o l) を、温度が 1 0 を超えない方法でゆっくり添加する。続いて、該混合物を 4 0 で 2 . 5 時間温める。室温で生じた固体を濾去する。該濾液を濃縮し、中性アルミナのクロマトグラフィー (移動相 : まずジクロロメタン、続いて酢酸エチル / 酢酸エチル / メタノール 5 0 : 1) で精製する。生成物 2 2 . 9 g (理論値の 1 0 3 %) を、若干不純な形で得る。

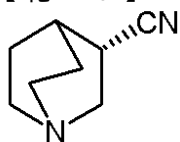
30

【 0 0 8 0 】

実施例 9 A

S - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニトリル

【 化 1 6 】



実施例 8 A のラセミ酸塩を、キラル相の H P L C [カラム : Daicel Chiralpak AD 2 5 0 m m x 2 0 m m ; 溶出剤 : 2 % ジエチルアミンを有する 5 % 水、8 7 % アセトニトリル、8 % アセトニトリル ; 流速 : 1 0 m l / 分 ; 注入容量 : 0 . 3 m l ; U V 検出 : 2 2 0 n m] により、光学異性体に分ける。ラミセ化合物の 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニトリル 2 0 g から、表題化合物 8 . 3 g (理論値の 8 3 %) を得る。

40

H P L C (カラム : Chiralpak AD 2 5 0 m m x 4 . 6 m m、1 0 μ m ; 溶出剤 : 2 % ジエチルアミンを有する 5 % 水、9 5 % アセトニトリル ; 温度 : 3 0 ; 流速 : 1 . 0 m l / 分) : $R_t = 5 . 2 4$ 分

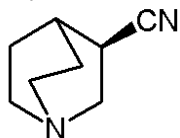
【 0 0 8 1 】

実施例 1 0 A

R - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニトリル

50

【化17】



実施例9Aに記載の方法で、ラミセ化合物の1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニトリル20gから、表題化合物8.7g(理論値の87%)を得る。

HPLC(カラム:Chiralpak AD 250mm×4.6mm、10μm;溶出剤:2%ジエチルアミンを有する5%水、95%アセトニトリル;温度:30;流速:1.0ml/分): $R_t = 6.19$ 分

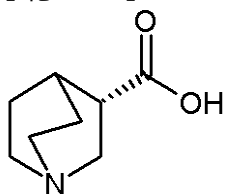
10

【0082】

実施例11A

S-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸

【化18】



20

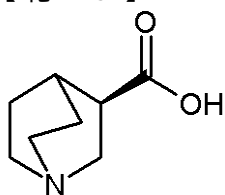
(S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニトリル7.60g(55.80mmol)を、濃縮塩酸80mlと共に、還流しながら4時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣の水を数回トルエンで蒸留し取り除く。粗生成物(依然無機塩を含有している)12.7gを得る。これを、さらに精製することなく、さらに反応させる。

【0083】

実施例12A

R-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸

【化19】



30

(R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニトリル7.50g(55.07mmol)を、濃縮塩酸78mlと共に、還流しながら4時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残った残渣の水を数回トルエンで蒸留して取り除く。粗生成物(依然として無機塩を含有している)12.9gを得る。これをさらに精製することなく、さらに反応させる。

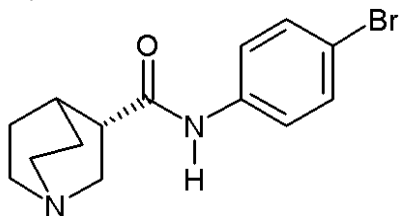
40

【0084】

実施例13A

(3S)-N-(4-ブロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド

【化20】



(S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 6 . 6 g (約 3 4 . 4 mmol) を、塩化チオニル 1 0 6 ml 共に、還流しながら 1 時間加熱する。過剰の塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣をトルエンとの共沸混合物蒸留により取り除く。該方法で生じた粗酸塩化物を、DMF 3 0 ml 中の 4 - ブロモアニリン 5 . 7 3 g (3 3 . 3 2 mmol)、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 2 3 . 2 1 ml (1 3 3 . 2 7 mmol) と共に、室温にて 7 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲル 6 0 のクロマトグラフィー (移動相 : ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / トリエチルアミン 7 0 : 3 0 : 2) により精製する。溶媒を減圧下で除去する。最後に、溶媒の残渣を高真空下で除去する。表題化合物 2 . 9 g (理論値の 2 8 %) を、純度 7 6 % で単離する。

10

HPLC (方法 E) : $R_t = 3 . 8 4$ 分

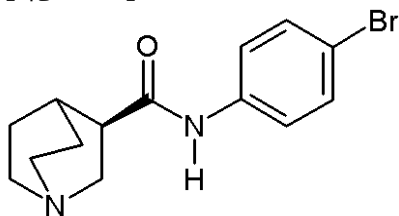
【0085】

実施例 1 4 A

20

(3 R) - N - (4 - ブロモフェニル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボキサミド

【化21】



(R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 9 . 1 7 g (約 4 7 . 8 mmol) を、塩化チオニル 1 6 0 ml と共に、還流しながら 1 時間加熱する。過剰の塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣をトルエンとの共沸混合物蒸留により取り除く。該方法で生じた粗酸塩化物を、DMF 5 9 ml 中の 4 - ブロモアニリン 8 . 1 9 g (4 7 . 6 0 mmol)、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 2 4 . 6 ml (1 9 0 . 4 mmol) と共に、室温にて 7 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル 6 0 のクロマトグラフィー (移動相 : ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / トリエチルアミン 7 0 : 3 0 : 2) で精製する。溶媒を減圧下で除去する。最後に、溶媒の最終残渣を高真空下で除去する。表題化合物 5 . 5 g (理論値の 3 7 %) を得る。絶対配置を、単結晶の結晶構造解析により決定した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 10.06$ (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 1H) , 2.94-2.45 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 3H), 1.45-1.15 (m, 1H).

40

HPLC (方法 E) : $R_t = 3 . 8 4$ 分

MS(ESIpos) : $m/z = 309$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0086】

例示的な実施化物 :

例示的な実施化物 1 ~ 4 を合成するための一般的方法 :

実施例 5 A 1 . 0 当量、適当なボロン酸 1 . 2 当量、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 塩化物 0 . 1 当量、および炭酸セシウム 2 . 2 当量を、1 , 2 - ジメトキシエタン中で 9 0 °C にて 6 0 時間加熱する。精製を製造的 HPLC クロマトグラフィーで行う。該精製した生成物をエタノール中に溶解し、過剰のメタノ

50

ール中 1 N HCl と混合する。溶媒を真空下で除去し、塩酸塩を高真空下で乾燥させる。

【0087】

例示的な実施化物 5 および 6 を合成するための一般的方法：

実施例 6 A 1.0 当量、適当なボロン酸 1.0 当量、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 0.05 当量、および 2 M 炭酸ナトリウム溶液 3.0 当量を、ジメチルホルムアミド中 80 にて 14 時間加熱する。珪藻土を通して濾過し、続いて製造的 HPLC クロマトグラフィーで生成物を精製する。精製した生成物をメタノール中に溶解し、ジオキサン中 4 M HCl と混合する。溶媒を真空下で除去し、塩酸塩を高真空下で乾燥させる。

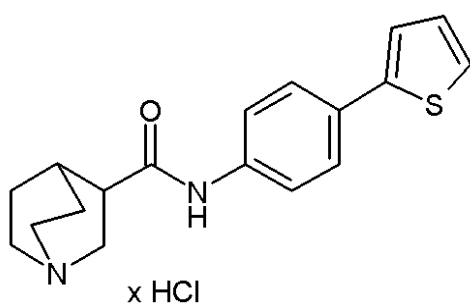
10

【0088】

実施例 1

N-[4-(2-チエニル)フェニル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化 2 2】



20

N-(4-プロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩 90 mg (0.26 mmol)、2-チオフェンボロン酸 40 mg (0.31 mmol)、炭酸セシウム 190 mg (0.57 mmol)、およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 20 mg (0.03 mmol) を、1, 2-ジメトキシエタン 1 ml 中で、一般的方法により反応させる。表題化合物 14.1 mg (理論値の 15%) を得る。

LC-MS (方法 A) : $R_t = 2.80$ 分、MS (ESIpos) : $m/z = 313 (M+H)^+$ (遊離塩基)

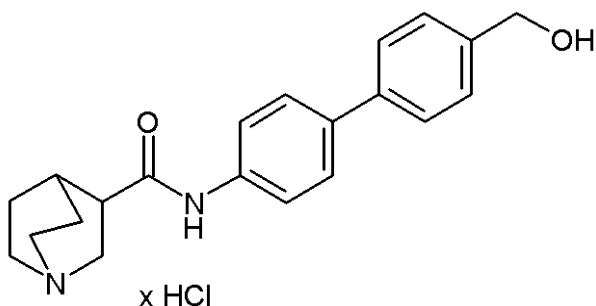
30

【0089】

実施例 2

N-[4'-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化 2 3】



40

N-(4-プロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩 90 mg (0.26 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 50 mg (0.31 mmol)、炭酸セシウム 190 mg (0.57 mmol)、およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 20 mg (0.03 mmol) を、1, 2-ジメトキシエタン 1 ml 中で、一般的方法により反応させる

50

。表題化合物 5.9 mg (理論値の 6%) を得る。

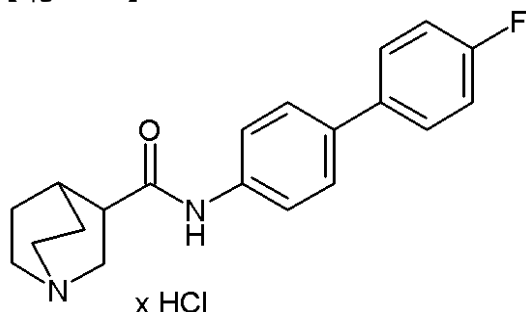
LC-MS (方法 A) : $R_t = 2.40$ 分、MS (ESIpos) : $m/z = 337$ (M+H)⁺ (遊離塩基)

【0090】

実施例 3

N-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化 2 4】



10

N-(4-ブロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩 90 mg (0.26 mmol)、4-フルオロフェニル硼酸 40 mg (0.31 mmol)、炭酸セシウム 190 mg (0.57 mmol)、およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 20 mg (0.03 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン 1 ml 中で、一般的方法により反応させる。表題化合物 17.6 mg (理論値の 19%) を得る。

20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.38$ (broad s, 1H), 9.83 (broad s, 1H), 7.76-7.57 (m, 6H), 7.33-7.20 (m, 2H), 3.70-3.10 (m, 8H), 2.00-1.65 (m, 4H).

LC-MS (方法 B) : $R_t = 2.88$ 分、MS (ESIpos) : $m/z = 325$ (M+H)⁺ (遊離塩基)

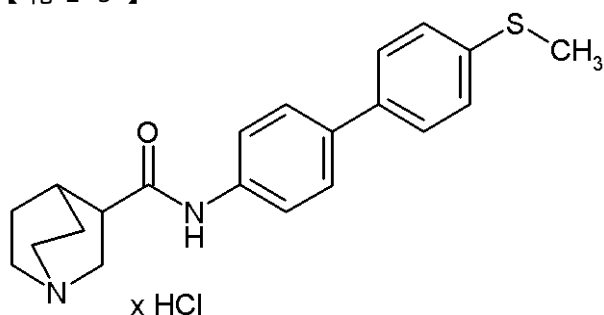
【0091】

実施例 4

N-(4'-メチルスルファニル-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

30

【化 2 5】



40

N-(4-ブロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩 90 mg (0.26 mmol)、4-(メチルスルファニル)フェニル硼酸 50 mg (0.31 mmol)、炭酸セシウム 190 mg (0.57 mmol)、およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 20 mg (0.03 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン 1 ml 中で、一般的方法により反応させる。表題化合物 21.6 mg (理論値の 21%) を得る。

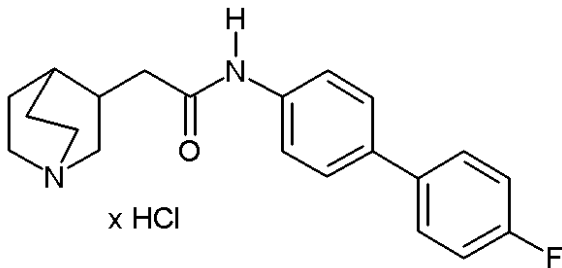
LC-MS (方法 B) : $R_t = 3.01$ 分、MS (ESIpos) : $m/z = 353$ (M+H)⁺ (遊離塩基)

【0092】

50

実施例 5

2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) アセトアミド塩酸塩
【化 2 6】



10

一般的方法に従い、2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 6 0 m g (0 . 1 7 m m o l)、4 - フルオロフェニルボロン酸 2 3 . 3 m g (0 . 1 7 m m o l)、2 M 炭酸ナトリウム溶液 0 . 1 7 m l、およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) 塩化物 6 . 1 m g (0 . 0 1 m m o l) を、ジメチルホルムアミド 1 m l 中で反応させる。表題化合物 3 2 m g (理論値の 5 1 %) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.27 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 6H), 7.27 (m, 2H), 3.55-3.30 (m), 3.21 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H), 2.76-2.40 (m), 2.05-1.61 (m, 5H).

20

MS (ESIpos): m/z = 339 (M+H)⁺ (遊離塩基)

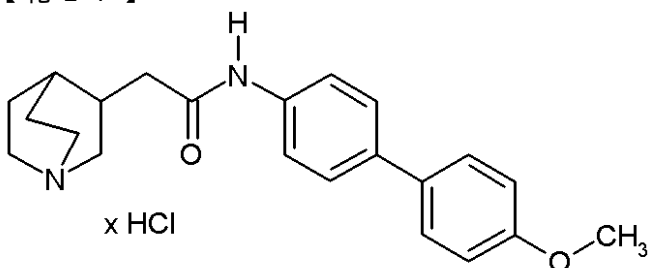
HPLC (Kromasil RP-18、6 0 × 2 . 1 mm ; 溶出剤 A : $\text{H}_2\text{O} + \text{HClO}_4 / \text{L} 5 \text{ ml}$ 、溶出剤 B : アセトニトリル ; 勾配 : 0 ~ 4 . 5 分、9 8 % A 9 0 % B、4 . 5 ~ 6 . 5 分、9 0 % B ; 流速 : 0 . 7 5 m l / 分 ; 温度 : 3 0 ; 2 1 0 n m の UV 検出) : R_t = 4 . 2 0 分

【 0 0 9 3 】

実施例 6

2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) アセトアミド塩酸塩
【化 2 7】

30



一般的方法に従い、2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 6 0 m g (0 . 1 7 m m o l)、4 - メトキシフェニルボロン酸 2 5 . 4 m g (0 . 1 7 m m o l)、2 M 炭酸ナトリウム溶液 0 . 1 7 m l、およびビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) 塩化物 6 . 1 m g (0 . 0 1 m m o l) を、ジメチルホルムアミド 1 m l 中で反応させる。表題化合物 3 4 m g (理論値の 5 0 %) を得る。

40

MS (ESIpos): m/z = 351 (M+H)⁺ (遊離塩基)

HPLC (Kromasil RP-18、6 0 × 2 . 1 mm ; 溶出剤 A ; $\text{H}_2\text{O} + \text{HClO}_4 / \text{L} 5 \text{ ml}$ 、溶出剤 B : アセトニトリル ; 勾配 : 0 ~ 4 . 5 分、9 8 % A 9 0 % B、4 . 5 ~ 6 . 5 分、9 0 % B ; 流速 : 0 . 7 5 m l / 分 ; 温度 : 3 0 ; 2 1 0 n n m の UV 検出) : R_t = 4 . 1 0 分

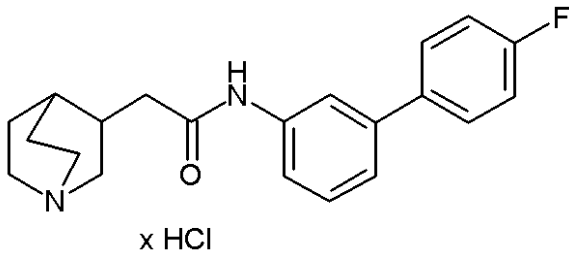
50

【0094】

実施例7

2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル) アセトアミド塩酸塩

【化28】



4 - フルオロフェニルボロン酸 22.1 mg (0.16 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 0.17 ml (0.34 mmol)、および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 塩化物 5.8 mg (0.01 mmol) を、DMF 1 ml 中の 2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (3 - ブロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 75 mg (0.16 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 にて一晩攪拌する。さらに、4 - フルオロフェニルボロン酸 22.1 mg (0.16 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 塩化物 23.2 mg (0.03 mmol)、および 1 M 水酸化ナトリウム溶液 0.48 ml (0.48 mmol) を添加する。続いて、該混合物を 80 にてさらに 12 時間加熱する。反応が完了した後、該混合物を冷却し、シリカゲルを通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノール中にとり、ジオキサン中 4 M HCl と混合し、再び濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 49.6 mg (理論値の 83.4%) を得る。

HPLC (方法 E) : $R_t = 4.2$ 分

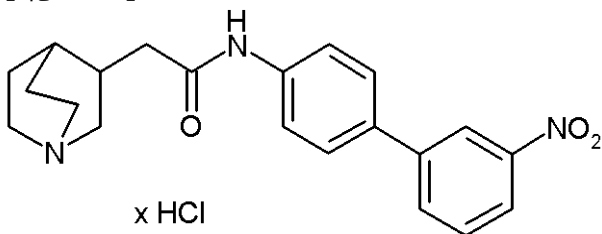
MS (DCI): $m/z = 339 (M+H)^+$ (遊離塩基)。

【0095】

実施例8

2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (3 ' - ニトロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル) アセトアミド塩酸塩

【化29】



3 - ニトロフェニルボロン酸 61.3 mg (0.37 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 0.5 ml (1.0 mmol)、および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 塩化物 12.2 mg (0.02 mmol) を、DMF 2 ml 中の 2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - ブロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 120 mg (0.33 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 にて 14 時間攪拌し、冷却し、珪藻土を通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノールと 1 M 塩酸 5 : 1 混合物中にとり、再び濃縮する。高真空下で乾燥し、表題化合物 13 mg (理論値の 9.7%) を得る。

HPLC (方法 E) : $R_t = 4.1$ 分

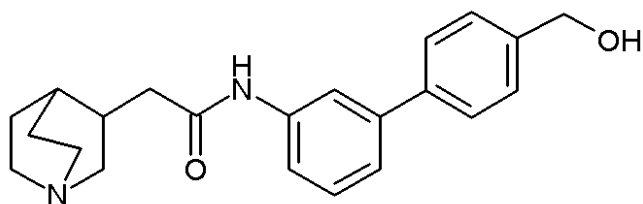
MS (DCI): $m/z = 366 (M+H)^+$ (遊離塩基)

【0096】

実施例 9

2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - [4' - (ヒドロキシメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アセトアミド塩酸塩

【化30】



x HCl

10

4 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 24.0 mg (0.16 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 0.17 ml (0.34 mmol)、および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物 5.8 mg (0.01 mmol) を、DMF 1 ml 中の 2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - (3 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 75 mg (0.16 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 °C にて 14 時間攪拌する。さらに、4 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 24.0 mg (0.16 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物 23.2 mg (0.03 mmol)、および 1 M 水酸化ナトリウム溶液 0.48 ml (0.48 mmol) を添加する。続いて、該混合物を 80 °C にてさらに 12 時間加熱する。反応が完了した後、該混合物を冷却し、シリカゲルを通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノール中にとり、ジオキサン中 4 M HCl と混合し、再び濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 25.9 mg (理論値の 39.8%) を得る。

20

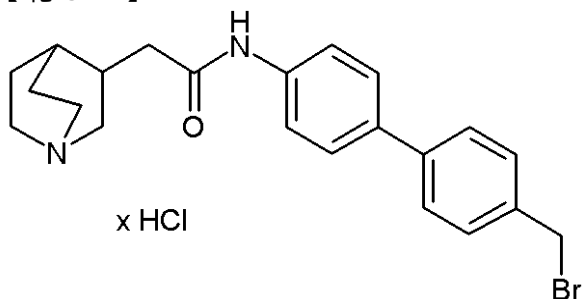
HPLC (方法 E) : $R_t = 3.7$ 分MS (DCI) : $m/z = 351 (M+H)^+$ (遊離塩基)

【0097】

実施例 10

2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - [4' - (プロモメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] アセトアミド塩酸塩

【化31】



x HCl

40

4 - (プロモメチル)フェニルボロン酸 59.7 mg (0.28 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム溶液 0.17 ml (0.34 mmol)、および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物 10.7 mg (0.01 mmol) を、DMF 1.5 ml 中の 2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 100 mg (0.28 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 °C にて 14 時間攪拌し、シリカゲルを通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノール中にとり、ジオキサン中の 4 M HCl と混合し、再び濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 20 mg (理論値の 16%) を得る。

50

HPLC (方法E) : $R_t = 4.6$ 分

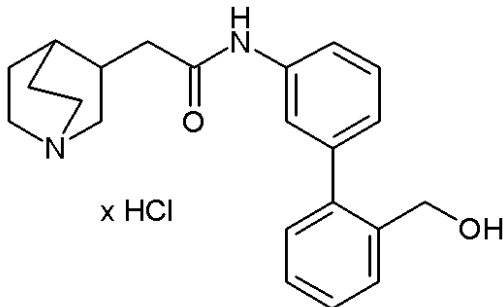
MS (ESIpos) : $m/z = 413 (M+H)^+$ (遊離塩基)

【0098】

実施例 1.1

2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - [2' - (ヒドロキシメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アセトアミド塩酸塩

【化32】



10

2 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 48.1 mg (0.32 mmol)、1 M 水酸化ナトリウム溶液 0.95 ml (0.95 mmol)、および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物 51.7 mg (0.06 mmol) を、DMF 2 ml 中 2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - (3 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 150 mg (0.32 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 °C にて 18 時間攪拌する。同量の 2 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物、および水酸化ナトリウム溶液を再び添加し、そして混合物を 80 °C にてさらに 24 時間加熱する。該反応混合物を冷却し、珪藻土を通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノール中にとり、ジオキサン中 4 M HCl と混合し、再び濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 86.5 mg (理論値の 64.1%) を得る。

20

HPLC (方法E) : $R_t = 4.3$ 分

LC-MS (方法D) : $m/z = 351 (M+H)^+$ (遊離塩基)、 $R_t = 2.6$ 分

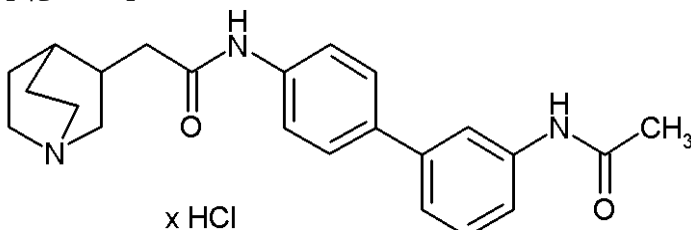
30

【0099】

実施例 1.2

N - [3' - (アセチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) アセトアミド塩酸塩

【化33】



40

3 - (アセトアミド)フェニルボロン酸 43.8 mg (0.24 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 0.33 ml (0.66 mmol)、および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) 塩化物 8.1 mg (0.01 mmol) を、DMF 1.5 ml 中の 2 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - プロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 80 mg (0.22 mmol) 溶液に添加する。該反応混合物を 80 °C にて 14 時間攪拌し、冷却し、珪藻土を通して濾過し、続いて製造的 HPLC により精製する。生成物分画を濃縮し、メタノール中にとり、ジオキサン中 4 M HCl と混合し、再び濃縮する。高真空下で乾燥させ、表題化合物 23 mg

50

(理論値の20%)を得る。

HPLC (方法E): $R_t = 3.6$ 分

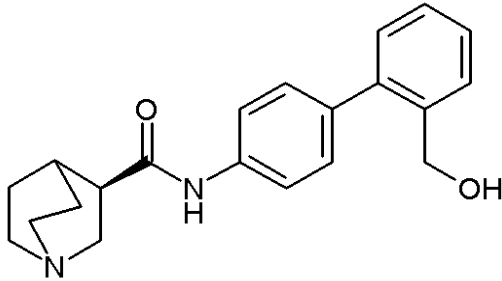
MS (ESIpos): $m/z = 378 (M+H)^+$ (遊離塩基)。

【0100】

実施例13

(3R)-N-[2'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド

【化34】



10

2-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸90mg(0.58mmol)、(3R)-N-(4-プロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド120mg(0.39mmol)、1N水酸化ナトリウム溶液1.16ml(1.16mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物30mg(0.04mmol)、およびDMF1mlの混合物を、80~85にて42時間加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲル60のクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタン/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア80:20:2)で精製する。表題化合物56mg(理論値の39%)を得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.06$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.12 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 3.41-3.22 (m, 1H), 3.03-2.70 (m, 6H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H).

HPLC (方法E): $R_t = 3.69$ 分

LC-MS (方法B): $R_t = 2.47$ 分、MS (ESIpos): $m/z = 337 (M+H)^+$.

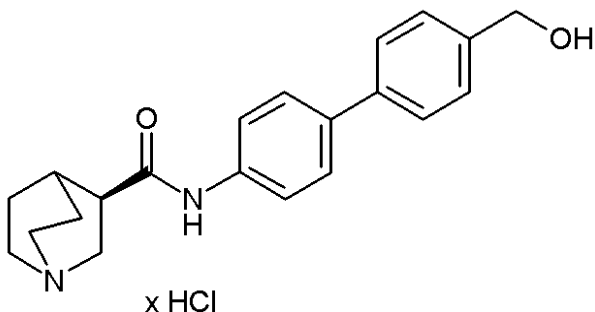
【0101】

30

実施例14

(3R)-N-[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化35】



40

4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸90mg(0.58mmol)、(3R)-N-(4-プロモフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド120mg(0.39mmol)、1N水酸化ナトリウム溶液1.16ml(1.16mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物30mg(0.04mmol)、およびDMF1mlの混合物を、80~85にて42時間加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル60のクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタン/ジクロロメタン/メタノール/アンモニア

50

80 : 20 : 2) により精製する。続いてこれを、製造的 HPLC により最終精製する。生成物をメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテル中の HCl と混合する。溶媒を減圧下で除去し、溶媒の最終残渣を高真空下で除去する。表題化合物 68 mg (理論値の 47%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.45 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.73-7.52 (m, 6H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.42-3.00 (m, 7H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

HPLC (方法 E): R_t = 3.54 分

MS (ESIpos): m/z = 337 (M+H) $^+$.

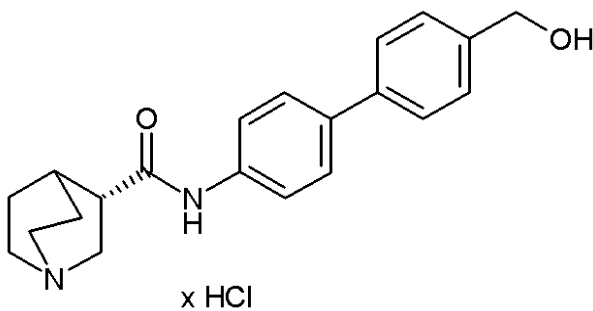
【0102】

10

実施例 15

(3S) - N - [4' - (ヒドロキシメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド塩酸塩

【化36】



20

4 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸 90 mg (0.58 mmol)、(3S) - N - (4 - プロモフェニル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド 120 mg (0.39 mmol)、1N 水酸化ナトリウム溶液 1.16 ml (1.16 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 30 mg (0.04 mmol)、および DMF 1 ml の混合物を、80 ~ 85 にて 42 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー(移動相: ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 80 : 20 : 2) により精製する。続いてこれを、製造的 HPLC による最終精製を行う。生成物をメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテル中の HCl と混合する。溶媒を減圧下で除去し、溶媒の最終的残渣を高真空下で除去する。表題化合物 37 mg (理論値の 26%) を得る。

30

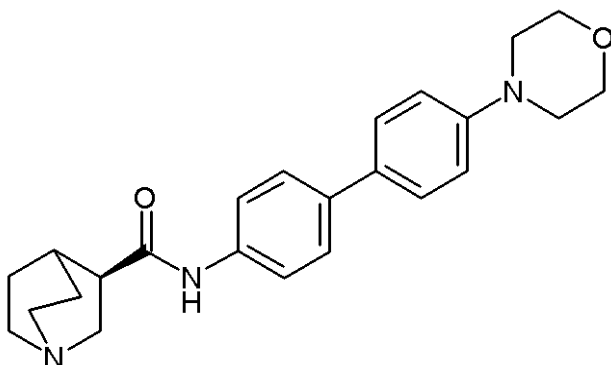
分析データは、R 光学異性体についてのもの(実施例 14)と一致する。

【0103】

実施例 16

(3R) - N - [4' - (4 - モルホリニル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド

【化37】



40

50

4 - モルホリノフェニルボロン酸 120 mg (0.58 mmol)、(3R) - N - (4 - ブロモフェニル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド 120 mg (0.39 mmol)、1N 水酸化ナトリウム溶液 1.16 ml (1.16 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)塩化物 30 mg (0.04 mmol)、および DMF 1 ml の混合物を、80 ~ 85 にて 40 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル 60 のクロマトグラフィー(移動相: ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 80 : 20 : 2) で精製する。溶媒を減圧下で取り除き、溶媒の最終残渣を高真空下で除去する。表題化合物 100 mg (理論値の 66%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.11 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67-7.45 (m, 6H), 6.97 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.15-2.75 (m, 7H), 2.77 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H).

HPLC (方法 E): R_t = 3.42 分

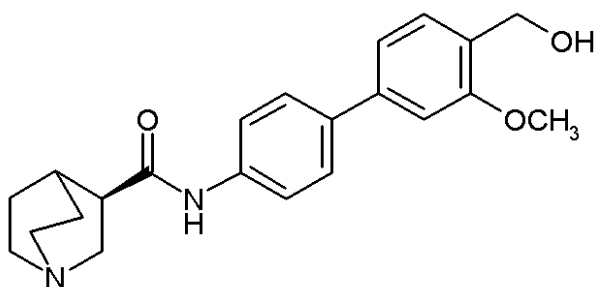
MS (DCI / NH_3): m/z = 392 (M+H) $^+$.

【0104】

実施例 17

(3R) - N - [4' - (ヒドロキシメチル) - 3' - (メトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド

【化 38】



ビス(ピナコラト)ジボロン 118 mg (0.47)、乾燥炭酸カリウム 193 mg (1.4 mmol)、および(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)メタノールを、DMF 1 ml 中に溶解する。アルゴンを該反応混合物に 15 分間通し、続いて PdCl_2 (dppf) 14.2 mg (0.02 mmol) を添加し、混合物を 85 にて一晩加熱する。続いて、(3R) - N - (4 - ブロモフェニル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド 120 mg (0.39 mmol)、1N 水酸化ナトリウム溶液 1.94 ml、そしてさらに PdCl_2 (dppf) 14.2 mg (0.02 mmol) を添加する。該混合物を 85 で一晩加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、シリカゲル 60 のクロマトグラフィー(移動相: ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 60 : 40 : 2) により精製する。溶媒を減圧下で除去し、溶媒の最終残渣を高真空下で除去する。表題化合物 5 mg (理論値の 4%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.38 (s, 1H), 7.80-7.10 (m, 7H), 5.03 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70-2.95 (m, 8H), 2.01-1.63 (m, 4H).

HPLC (方法 E): R_t = 3.64 分

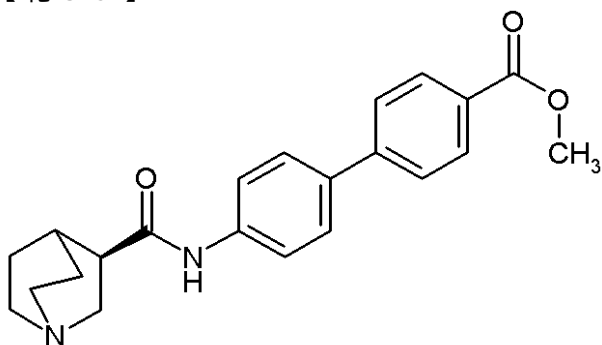
MS (ESIpos): m/z = 367 (M+H) $^+$.

【0105】

実施例 18

メチル 4' - { [(3S) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イルカルボニル]アミノ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩

【化39】



10

(3R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニル塩化物 679 mg (3.91 mmol)、メチル - 4' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩 846 mg (3.73 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 963 mg (7.45 mmol)、および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン 227 mg (1.86 mmol) を、THF 5 ml 中に溶解し、室温にて一晩攪拌し、続いて 50 にて再度一晩攪拌する。該反応混合物をジクロロメタンおよび水中にとり、そして水相を 3 回ジクロロメタン抽出する。粗生成物を、シリカゲル 60 のクロマトグラフィー (移動相 : ジクロロメタン / トリエチルアミン 100 : 1 ジクロロメタン / メタノール / トリエチルアミン 50 : 50 : 1) で精製する。溶媒を減圧下で除去する。生成物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液にとり、合計 3 回酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で取り除く。最後に、溶媒の最終残渣を高真空下で除去する。表題化合物 50 mg (理論値の 4 %) を得る。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : = 10.00 (s, 1H), 8.05-7.63 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.40-2.65 (m, 8H), 1.70-1.25 (m, 4H).

HPLC (方法 E) : R_t = 4.11 分

MS (ESIpos) : m/z = 365 (M+H)⁺.

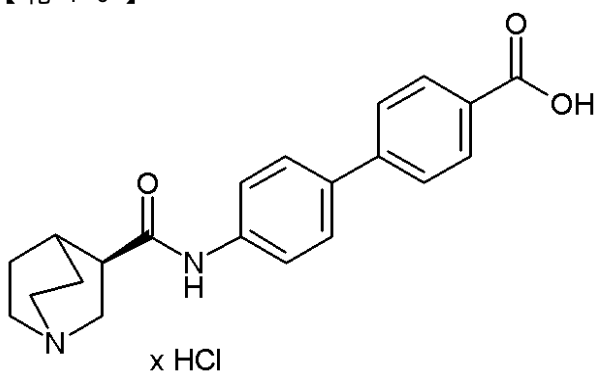
【0106】

実施例 19

4' - { [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イルカルボニル] アミノ } - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩

30

【化40】



40

メチル 4' - { [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イルカルボニル] アミノ } - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩 100 mg (0.27 mmol) を、メタノール 2 ml 中に懸濁する。水酸化カリウム 200 mg (3.54 mmol)、および水数滴を添加する。該混合物を還流しながら一晩加熱する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を 1 N 塩酸と混合し、その結果生成物が沈殿する。それを濾去し、少量の水で洗浄する。表題化合物 60 mg (理論値の 57 %) を得る。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : = 10.50 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.05-7.63 (m, 8H), 3.70-3.05 (m, 8H), 2.05-1.65 (m, 4H).

50

HPLC (方法E) : $R_t = 3.56$ 分

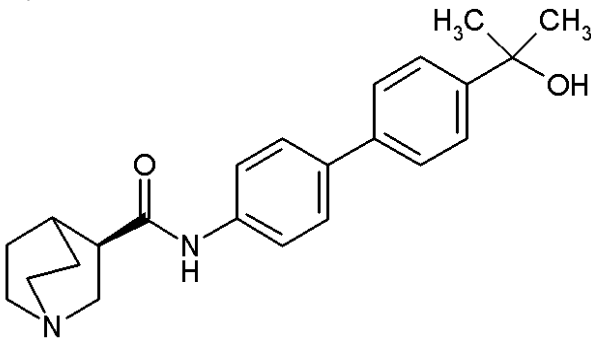
MS (ESIpos) : $m/z = 351 (M+H)^+$.

【0107】

実施例 20

(3R) - N - [4' - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド

【化41】



10

THF 1 ml 中に懸濁したメチル 4' - { [(3S) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イルカルボニル]アミノ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩 230 mg (0.63 mmol) を、メチルマグネシウム臭化物 (THF / トルエン 1 : 1 中 1.6 M 溶液) 5.75 ml (8.05 mmol) に、0 にてアルゴン下で添加する。該反応混合物を室温にて一晩攪拌する。氷冷する一方、1 N 水酸化ナトリウム溶液を添加し、そして該混合物を 5 回酢酸エチルで抽出する。合併した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。粗生成物をシリカゲル 60 (移動相 : ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 90 : 10 : 1 80 : 20 : 1) で精製する。溶媒を減圧下で除去する。表題化合物 193 mg (理論値の 81%) を得る。

20

HPLC (方法E) : $R_t = 3.82$ 分

MS (ESIpos) : $m/z = 365 (M+H)^+$.

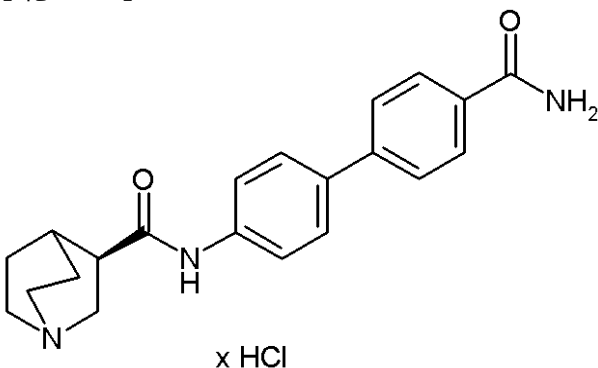
【0108】

実施例 21

(3R) - N - [4' - (アミノカルボニル) - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボキサミド塩酸塩

30

【化42】



40

4' - { [(3S) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イルカルボニル]アミノ} - 1, 1' - ビフェニル - 4 - カルボン酸塩酸塩 60 mg (0.16 mmol)、および塩化チオニル 2 ml (27.4 mmol) を、還流しながら 3 時間加熱する。過剰の塩化チオニルを濾去する。該方法で製造した粗酸塩化物を THF 1 ml 中に導入し、アンモニア (ジオキサン中 0.5 M 溶液) 3.1 ml (1.55 mmol) と室温にて 3 日間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして粗生成物を製造的 HPLC により精製する。表題化合物 11 mg (理論値の 18%) を得る。

HPLC (方法E) : $R_t = 3.30$ 分

50

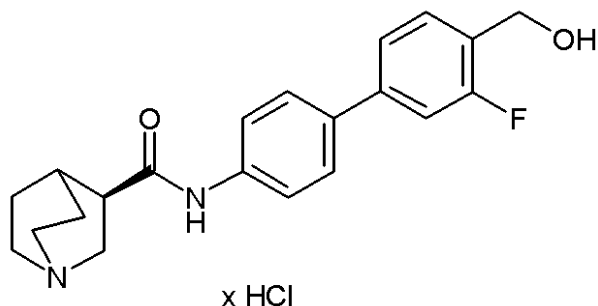
MS (ESIpos): $m/z = 350 (M+H)^+$.

【0109】

実施例 2 2

(3R)-N-[4'-(ヒドロキシメチル)-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド

【化 4 3】



10

ビス(ピナコラト)ジボロン 492 mg (1.62)、乾燥炭酸カリウム 804 mg (5.82 mmol)、および(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メタノール 398 mg (1.94 mmol)を、DMF 4.2 ml 中に溶解する。アルゴン将该反応混合物に15分間通し、続いてPdCl₂(dppf) 59 mg (0.08 mmol)を添加し、該混合物を85 にて一晩加熱する。続いて、(3R)-N-(4-ブromoフェニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド 500 mg (1.62 mmol)、1N 水酸化ナトリウム溶液 8.1 ml、そしてさらにPdCl₂(dppf) 59 mg (0.02 mmol)を添加する。該混合物を85 で一晩加熱する。溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を製造的HPLCで精製する。表題化合物 21 mg (理論値の3%)を得る。

20

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.52 (s, 1H), 7.70-7.25 (m, 7H), 4.51 (s, 2H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 6H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 3H), 1.93-1.76 (m, 1H)$.

HPLC (方法 E): $R_t = 3.66$ 分

MS (ESIpos): $m/z = 355 (M+H)^+$.

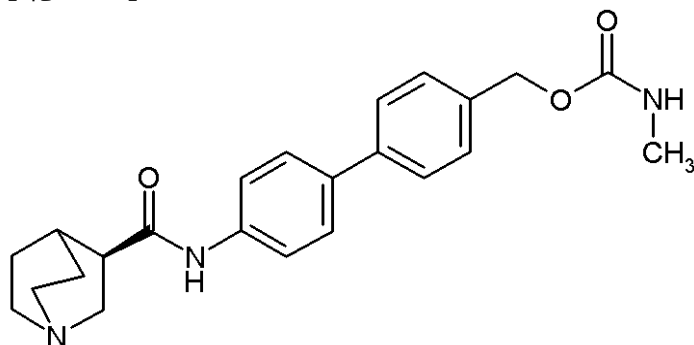
30

【0110】

実施例 2 3

(4'-(4-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルカルボニル)アミノ)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチルメチルカルバメート

【化 4 4】



40

(3R)-N-[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド 35 mg (0.10 mmol)を、THF/DMF 1:1 混合物 1 ml に溶解する。メチルイソシアネート 12 mg (0.21 mmol)を添加し、該混合物を60 で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を製造的HPLCにより精製する。表題化合物 20 mg (理論値の49%)

50

)を得る。

HPLC (方法E) : $R_t = 3.80$ 分

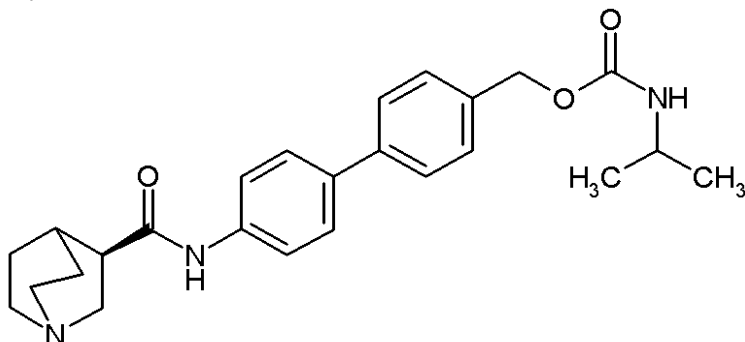
MS (ESIpos) : $m/z = 394 (M+H)^+$.

【0111】

実施例 2 4

(4'-{[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルカルボニル]アミノ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチルイソプロピルカルバメート

【化45】



10

(3R)-N-[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド 35 mg (0.10 mmol) を、TFH/DMF 1:1 混合物 1 ml に溶解する。イソプロピルイソシアネート 17 mg (0.21 mmol) を添加し、該混合物を 60 で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を製造的 HPLC で精製する。表題化合物 23 mg (理論値の 52%) を得る。

20

HPLC (方法E) : $R_t = 4.13$ 分

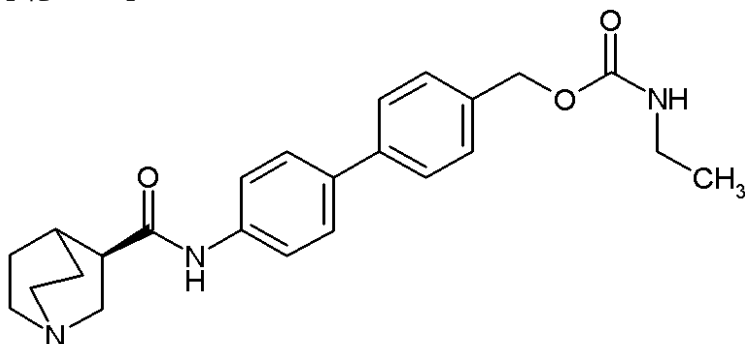
MS (ESIpos) : $m/z = 422 (M+H)^+$.

【0112】

実施例 2 5

{4'-{[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルカルボニル]アミノ}-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチルエチルカルバメート

【化46】



40

(3R)-N-[4'-(ヒドロキシメチル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド 35 mg (0.10 mmol) を、THF/DMF 1:1 混合物 1 ml に溶解する。エチルイソシアネート 17 mg (0.21 mmol) を添加し、該混合物を 60 で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして粗生成物を製造的 HPLC で精製する。表題化合物 24 mg (理論値の 55%) を得る。

HPLC (方法E) : $R_t = 3.97$ 分

MS (ESIpos) : $m/z = 408 (M+H)^+$.

【0113】

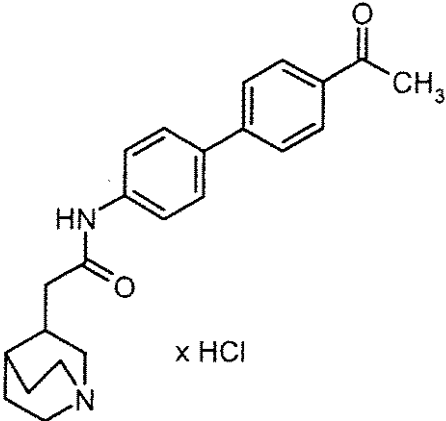
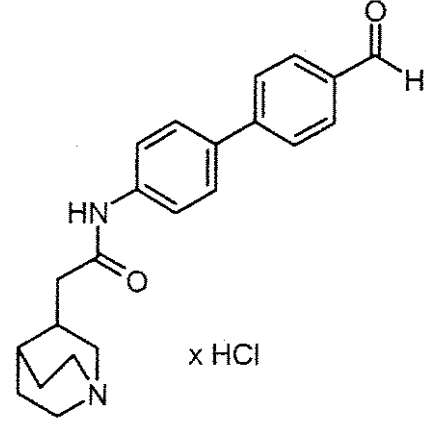
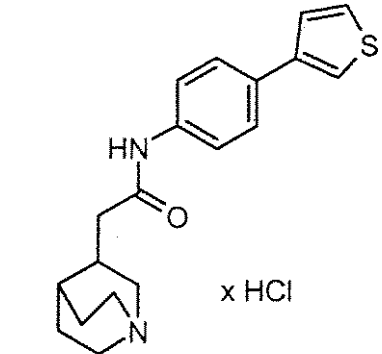
50

例示的な実施化物 26 ~ 35 を合成するための一般的方法：

2 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) - N - (4 - ブロモフェニル) アセトアミド塩酸塩 32 . 3 mg (0 . 1 mmol)、適当なボロン酸 0 . 1 mmol、炭酸ナトリウム 21 . 2 mg (0 . 2 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 3 . 7 mg (0 . 01 mmol) を、ジオキサン 0 . 5 ml および水 0 . 1 ml 中で、80 にて一晩加熱する。該混合物を DMSO で希釈し、濾過し、製造的 HPLC により精製する。生成物分画を 2 N 塩酸と混合し、真空下で濃縮する。

【 0 1 1 4 】

【表 5】

実施例 番号	構造	LC-MS (方法 F) : [M+H] ⁺ (遊離塩基)
26	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	363
27	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	349
28	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	327

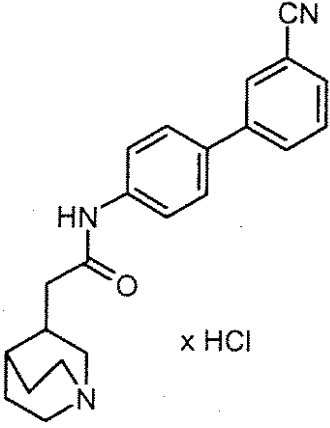
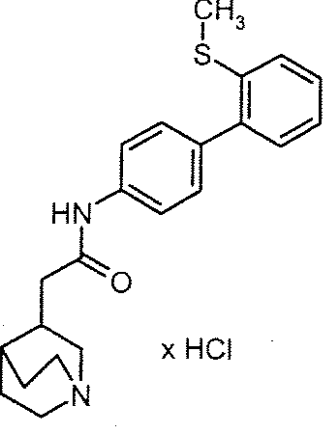
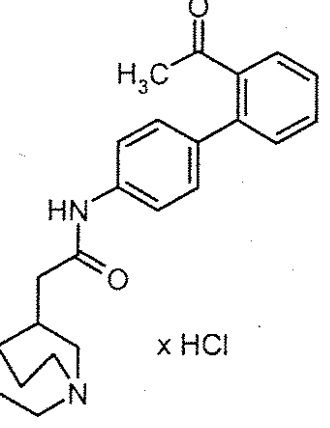
10

20

30

40

【表 6】

実施例 番号	構造	LC-MS (方法 F) : [M+H] ⁺ (遊離塩基)
29	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	346
30	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	367
31	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	363

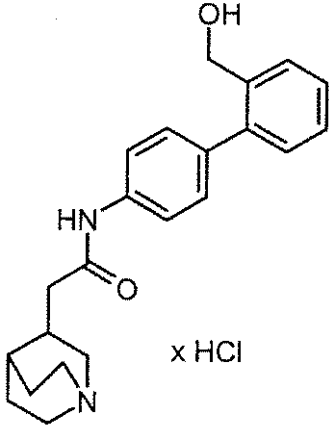
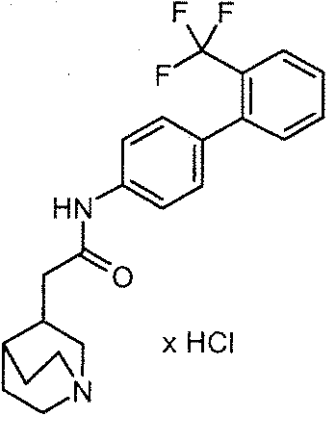
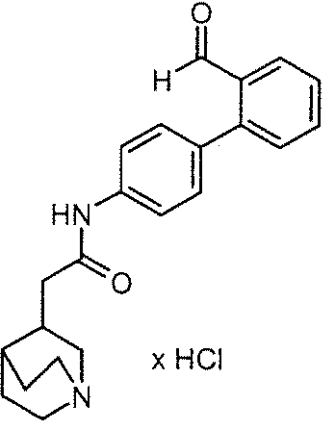
10

20

30

40

【表 7】

実施例 番号	構造	LC-MS (方法 F) : [M+H] ⁺ (遊離塩基)
32	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	351
33	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	389
34	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	335

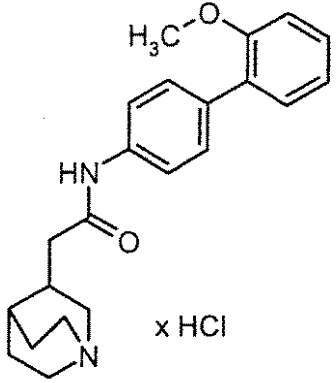
10

20

30

40

【表 8】

実施例 番号	構造	LC-MS (方法 F) : [M+H] ⁺ (遊離塩基)
35	 <p>x HCl</p>	351

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/02153
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28		
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		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) the whole document	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 11 June 2003		Date of mailing of the international search report 18/06/2003
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 Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/02153

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5998429	A	07-12-1999	AT 219081 T	15-06-2002
			AU 706944 B2	01-07-1999
			AU 2238797 A	10-09-1997
			BR 9707616 A	27-07-1999
			CN 1211983 A , B	24-03-1999
			CZ 9802659 A3	16-02-2000
			DE 69713295 D1	18-07-2002
			DE 69713295 T2	09-01-2003
			EE 9800250 A	15-02-1999
			EP 0885221 A1	23-12-1998
			HK 1017357 A1	03-08-2001
			HU 9901273 A2	28-07-1999
			IL 125620 A	13-09-2001
			JP 2000505452 T	09-05-2000
			NO 983711 A	13-08-1998
			NZ 331145 A	28-02-2000
			PL 328614 A1	01-02-1999
			WO 9730998 A1	28-08-1997
			SK 102798 A3	11-01-1999
			TR 9801642 T2	23-11-1998
			US 6054464 A	25-04-2000
			ZA 9701082 A	25-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Zeichen
 PCT/EP 03/02153

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt 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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL) 7. Dezember 1999 (1999-12-07) das ganze Dokument -----	1-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<small> * 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 *L* 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 erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist </small>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. Juni 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 18/06/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales
PCT/EP 03/02153

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5998429	A	07-12-1999	
		AT 219081 T	15-06-2002
		AU 706944 B2	01-07-1999
		AU 2238797 A	10-09-1997
		BR 9707616 A	27-07-1999
		CN 1211983 A ,B	24-03-1999
		CZ 9802659 A3	16-02-2000
		DE 69713295 D1	18-07-2002
		DE 69713295 T2	09-01-2003
		EE 9800250 A	15-02-1999
		EP 0885221 A1	23-12-1998
		HK 1017357 A1	03-08-2001
		HU 9901273 A2	28-07-1999
		IL 125620 A	13-09-2001
		JP 2000505452 T	09-05-2000
		NO 983711 A	13-08-1998
		NZ 331145 A	28-02-2000
		PL 328614 A1	01-02-1999
		WO 9730998 A1	28-08-1997
		SK 102798 A3	11-01-1999
		TR 9801642 T2	23-11-1998
		US 6054464 A	25-04-2000
		ZA 9701082 A	25-08-1997

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72) 発明者 ヨアヒム・ルイトレ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 4 8 9 ヴュルフラート、カスタニーエンアレー 2 9 アー番

(72) 発明者 フランク - ゲルハルト・ベース

英国エスエル 5 ・ 7 ディエフ、パークシャー、ロンドン・ロード、ザ・グレン 1 2 番

(72) 発明者 クリスティーナ・エルブ

ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 3 0 クリフテル、ウーラントシュトラッセ 4 番

(72) 発明者 カトリン・シュニツラー

ドイツ連邦共和国デー - 6 3 5 1 7 ローデンバッハ、オーデンヴァルトシュトラッセ 2 1 番

(72) 発明者 ティモ・フレスナー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、エゲンシュトラッセ 6 4 番

(72) 発明者 マリア・ファン・カムペン

ドイツ連邦共和国デー - 6 3 2 6 3 ノイ - イゼンブルク、グラーフエンブルフリング 7 9 番

(72) 発明者 クリストフ・メトフェッセル

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7 ヴッパータール、キルヒホーフシュトラッセ 9 4 番

(72) 発明者 フランク - トルステン・ハフナー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、ニュッツェンベルガー・シュトラッセ 2 0 6 番

F ターム(参考) 4C064 AA06 CC01 DD08 EE01 FF01 GG09

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC73 CB17 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA03 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZC02