

(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2009-523747

(P2009-523747A)

(43) 公表日 平成21年6月25日(2009.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/26 (2006.01)	C07D 211/26	4C054
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/18	4C063
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	4C086
A61P 37/00 (2006.01)	A61P 37/00	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-550681 (P2008-550681)	(71) 出願人	507018805
(86) (22) 出願日	平成19年1月17日 (2007.1.17)		シエナ ビオテック ソシエタ ペル アチ
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月17日 (2008.9.17)		オニ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/000381		SIENA BIOTECH S. P. A
(87) 国際公開番号	W02007/082731		.
(87) 国際公開日	平成19年7月26日 (2007.7.26)		イタリア国 イー-53100 シエナ
(31) 優先権主張番号	60/743, 142		ヴィア フィオレンティーナ 1
(32) 優先日	平成18年1月18日 (2006.1.18)	(74) 代理人	100123788
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 宮崎 昭夫

(74) 代理人 100106138
弁理士 石橋 政幸

(74) 代理人 100127454
弁理士 緒方 雅昭

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーターおよびその治療上の使用

(57) 【要約】

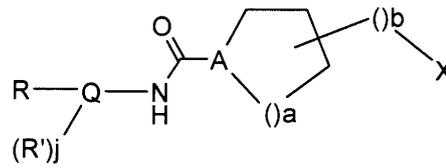
$\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) アゴニスト活性を有する化合物、その調製方法、同化合物を含有する医薬組成物、ならびに神経系疾患および精神疾患の治療のためのそれらの使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

の化合物であって、

式中、

A は N または CH であり、

a は 1 ~ 4 の整数であり、

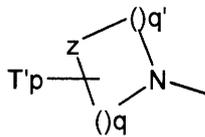
b は、0、1、または 2 であり、

j は、0、1、または 2 であり、

X は式：

20

【化 2】



の基であり、

式中、

Z は、CH₂、N、O、S、S(=O)、または S(=O)₂ であり、

30

p は、0、1、2、または 3 であり、

T' は、p が 1 を超える場合は互いに独立して、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル、トリハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ；(C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ - (C₁ ~ C₆) アルキル、または (C₁ ~ C₆) アルキルチオ - (C₁ ~ C₆) アルキル；(C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールスルホニルアミノ；(C₁ ~ C₃) アルキルスルホニルアミノ；モノ - またはジ - (C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールアミノスルホニル；モノ - またはジ - (C₁ ~ C₃) アルキルアミノスルホニル；スルファモイル；モノ - またはジ - (C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールアミノカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルを表し、あるいは、p が 2 または 3 の場合、2 つの T' 置換基は、それらが結合する X 環の原子と共に、スピロ接合または縮合接合を有する 5 ~ 8 員環を形成し、

40

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 4 の整数であり、

Q は 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環であり、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル；トリハロアルキル、アルコキシ、またはアルキル

50

カルボニル；(C₅~C₁₀)アリール-またはヘテロアリール-カルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキルカルボニルアミノ、モノ-もしくはジ-(C₅~C₁₀)アリール-またはヘテロアリールアミノカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ-またはジ-(C₁~C₆)アルキルアミノまたはアルキルアミノカルボニル；カルバモイル；(C₅~C₁₀)アリール-またはヘテロアリールスルホニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキルスルホニルアミノ；(C₅~C₁₀)アリール-またはヘテロアリールスルホニル；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキルスルホニル；モノ-またはジ-(C₅~C₁₀)アリール-またはヘテロアリールスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ-またはジ-(C₁~C₆)アルキルスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁~C₆)アルキルアミノ-(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルチオ-(C₁~C₆)アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で場合により置換された5~10員の芳香族環または芳香族複素環を表し、jは、0、1、または2であり、

R'は、j=2のとき互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、トリハロメトキシ；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ-またはジ-(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル；カルバモイル；(C₆~C₁₀)アリール-または(C₁~C₆)アルキルスルホニルアミノ；(C₆~C₁₀)アリール-または直鎖状、分岐状、もしくは環状の(C₁~C₆)アルキルスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁~C₆)アルキルアミノ-(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルチオ-(C₁~C₆)アルキルを表す

式Iの化合物。

【請求項2】

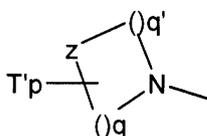
AがNであり、

aが1~3の整数であり、

bが、0、1、または2であり、

Xが式：

【化3】



の基であり、

式中、

Zは、CH₂、N、Oであり、

pは0または1であり、

T'は、pが1を超える場合互いに独立して、直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキル、トリハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルコキシ-(C₁~C₆)アルキル；直鎖状、分岐状、または環状の(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル；カルバモイルを表し、あるいはpが2または3の場合、2つのT'置換基は、それらが結合するX環の原子と共に、スピロ接合または縮合接合を有する5~8員環を形成し、

qおよびq'は、互いに独立して、1~4の整数であり、

10

20

30

40

50

Q が 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環であり、

R が、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、またはアルキルカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノまたはアルキルアミノカルボニル；カルバモイル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j が、0、1、または 2 であり、

R' が、j = 2 のとき互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、トリハロメチル、トリハロメトキシ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルを表す、

10

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

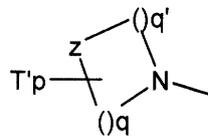
A が N であり、

a が 1 ~ 2 の整数であり、

b が、0、1、または 2 であり、

X が式：

【化 4】



20

の基であり、

式中、

Z は CH_2 であり、

p は 0 であり、

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 3 の整数であり、

30

Q が 5 ~ 10 員の芳香族環であり、

R が、ハロゲン；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、アルコキシ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_3$) アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j が 0 である、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q および R の両方がフェニルである、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

請求項 1 から 4 に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 6】

神経性、精神性、認知性、免疫性、および炎症性の障害を治療する医薬品を調製するための、請求項 1 から 4 に記載の化合物の使用。

【請求項 7】

神経変性疾患の治療のための、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

老人性認知症、注意力欠陥障害、アルツハイマー病、および統合失調症の治療のための

50

、請求項 6 および 7 に記載の使用。

【請求項 9】

請求項 1 から 4 に記載の有効量の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、 γ n A C h R が関与する疾患、状態、または機能不全を治療または予防する方法。

【請求項 10】

神経変性疾患、特にアルツハイマー病および統合失調症の予防または治療のための、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体 (γ n A C h R) アゴニスト活性を有する化合物、その調製方法、同化合物を含有する医薬組成物、ならびに神経系疾患および精神疾患の治療のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景技術

多数の近年の知見によれば、興奮毒性傷害 (1 ~ 5)、栄養欠乏 (6)、虚血 (7)、外傷 (8)、A 媒介神経細胞死 (9 ~ 11)、およびタンパク質凝集媒介神経変性 (9、12) を伴う、動物および培養細胞の様々な神経変性モデルにおける、ニコチンの潜在的な神経保護効果が指示される。ニコチンが神経保護効果を呈する多くの例において、 γ サブタイプ含有ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化が、ニコチンの神経保護効果を媒介するのに役立つことを示唆する、 γ サブタイプを含む受容体の直接的関与が想起されてきた (7、11 ~ 15)。入手可能なデータからは、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体が、神経保護分子として活性なアゴニスト / 正のモジュレーターを開発するための妥当な分子標的の代表であることが示唆される。実際に、 γ ニコチン性受容体アゴニストはすでに同定され、神経保護薬 (16 ~ 20) の開発のための可能性ある手がかりとして評価されている。 γ ニコチン性アセチルコリン受容体の炎症過程への関与も、最近記載されている (21)。したがって、この受容体の新規モジュレーターの開発は、神経系疾患、精神疾患、および炎症性疾患の新たな治療をもたらすはずである。

20

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

発明の概要

本発明は、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体 (γ n A C h R) における完全アゴニストまたは部分アゴニストとして作用する化合物、同化合物を含有する医薬組成物を提供し、また、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化が有益となり得る疾患、例えば神経性および精神性の障害、特にアルツハイマー病および統合失調症の治療のためのそれらの使用を提供する。

【0004】

公知の従来技術

塩基性窒素を保有し、ムスカリン性アセチルコリン受容体親和性を示すか、またはアルツハイマー病への使用について特許請求されている様々な複素環式化合物の記載が見出された。例えば、ムスカリン性受容体に対して活性を有する化合物 (米国特許第 652, 852 号、国際公開第 2001/005763 号、国際公開第 99/50247 号)、置換された 1 - ピペリジン - 4 - イル - 4 - ピロリジン - 3 - イルピペラジン誘導体 (国際公開第 2004/056799 号)、置換された 4 - (4 - ピペリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - アゼパン誘導体 (国際公開第 2004/056805 号) の調製、新規非イミダゾール化合物 (国際公開第 02/072570 号)、サブスタンス P アンタゴニスト (国際公開第 0130348 号) である。

40

50

【 0 0 0 5 】

1 - (1 , 2 - 二置換ピペリジニル) - 4 - 置換ピペラジン、および置換された 1 , 4 - ジ - ピペリジン - 4 - イル - ピペラジン誘導体が、それぞれ国際公開第 2 0 0 4 / 1 1 0 4 5 1 号および国際公開第 2 0 0 4 / 1 1 0 4 1 5 号に報告されている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

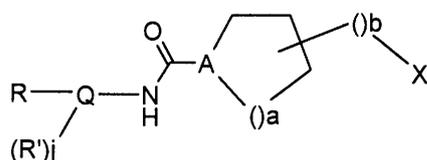
発明の説明

第 1 の態様において、本発明は式 (I)

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】

10



(I)

【 0 0 0 8 】

の化合物を提供し、

20

式中、

A は N または C H であり、

a は 1 ~ 4 の整数であり、

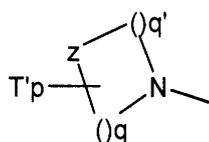
b は、0、1、または 2 であり、

j は、0、1、または 2 であり、

X は式：

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



30

【 0 0 1 0 】

の基であり、

式中、

Z は、C H₂、N、O、S、S (= O)、または S (= O)₂ であり、

p は、0、1、2、または 3 であり、

T' は、p が 1 を超える場合は互いに独立して、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル、トリハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ；(C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状のモノ - またはジ - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ - (C₁ ~ C₆) アルキル、または (C₁ ~ C₆) アルキルチオ - (C₁ ~ C₆) アルキル；(C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールスルホニルアミノ；(C₁ ~ C₃) アルキルスルホニルアミノ；モノ - またはジ - (C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールアミノスルホニル；モノ - またはジ - (C₁ ~ C₃) アルキルアミノスルホニル；スルファモイル；モノ - またはジ - (C₅ ~ C₁₀) アリール - またはヘテロアリールアミ

40

50

ノカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルを表し；あるいは、 p が 2 または 3 の場合、2 つの T' 置換基は、それらが結合する原子と共に、スピロ接合または縮合接合を有する 5 ~ 8 員環を形成してもよく、 q および q' は、互いに独立して、1 ~ 4 の整数であり、

Q は 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環であり、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、またはアルキルカルボニル；($C_5 \sim C_{10}$) アリール - またはヘテロアリール - カルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - ($C_5 \sim C_{10}$) アリール - またはヘテロアリールアミノカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノまたはアルキルアミノカルボニル；カルバモイル；($C_5 \sim C_{10}$) アリール - またはヘテロアリールスルホニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ；($C_5 \sim C_{10}$) アリール - またはヘテロアリールスルホニル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル；モノ - またはジ - ($C_5 \sim C_{10}$) アリール - またはヘテロアリールスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ - もしくはジ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j は、0、1、または 2 であり、

R' は、 $j = 2$ のとき互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、トリハロメトキシ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル；カルバモイル；($C_6 \sim C_{10}$) アリール - または ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ；($C_6 \sim C_{10}$) アリール - または直鎖状、分岐状、もしくは環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルファモイル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ - もしくはジ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

第 1 の好ましい実施形態において、本発明は式 (I) の化合物を提供し、式中、

A は N であり、

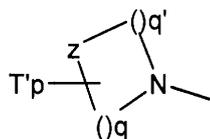
a は 1 ~ 3 の整数であり、

b は、0、1、または 2 であり、

X は式：

【0012】

【化 3】



【0013】

の基であり、

式中、

Z は、 CH_2 、 N 、 O であり、

10

20

30

40

50

p は 0 または 1 であり、

T' は、p が 1 を超える場合互いに独立して、直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルを表し；あるいは p が 2 または 3 の場合、2 つの T' 置換基はスピロ接合または縮合接合を有する 5 ~ 8 員環を形成し、

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 4 の整数であり、

Q は 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環であり、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、またはアルキルカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノまたはアルキルアミノカルボニル；カルバモイル；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j は、0、1、または 2 であり、

R' は、j = 2 のとき互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、トリハロメチル、トリハロメトキシ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルを表す。

【0014】

この実施形態において、特に好ましいのは、

A が N であり、

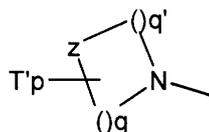
a が 1 ~ 2 の整数であり、

b が、0、1、または 2 であり、

X が式：

【0015】

【化4】



【0016】

の基であり、

式中、

Z は CH_2 であり、

p は 0 であり、

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 3 の整数であり、

Q が 5 ~ 10 員の芳香族環であり、

R が、ハロゲン；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、アルコキシ；直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_3$) アルキルカルボニルアミノ；モノ - またはジ、直鎖状、分岐状、または環状の ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j が 0 である、

式 I の化合物である。

【0017】

さらにより好ましいのは、Q および R の両方がフェニルである化合物である。

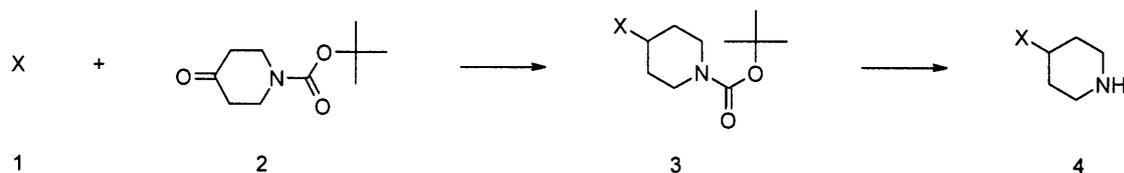
【0018】

式 I の化合物は多数の合成経路を介して調製することができ、その中のいくつかは下記のスキーム 1、2、3 および 4 に例示されている。

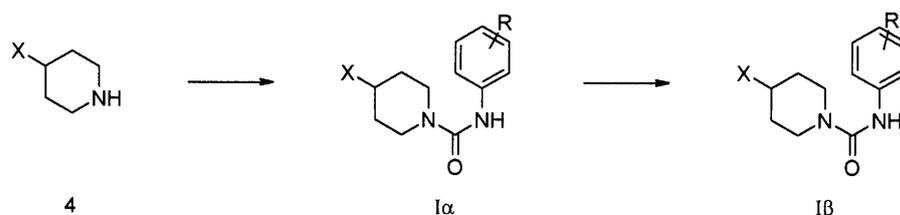
a) スキーム 1

【0019】

【化5】



10



20

【0020】

ここで a = 2 および A = N により例示されるスキーム 1 によれば、アミン 1 を、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウムによる処理などの還元的アルキル化条件下で、例えば酢酸またはギ酸などの触媒量の酸の存在下で、例えばジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で、保護されたアミン官能基（ここでは tert - ブトキシカルボニルにより例示される）を含む環状ケトン 2 と反応させる。他の適切な保護基は、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、および、Greene, T. および Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999 に記載の他の任意のアミン保護基によって代表される。このようにして得られるアミン 3 は保護基の除去により、例えば tert - ブトキシカルボニル基の場合、ジクロロメタン中でのトリフルオロ酢酸による処理、またはメタノール中での塩酸による処理、または参考文献 1 に記載されるような他の任意の適切な方法によって、さらに改変されて、アミン 4 が得られる。アミン 4 を次いで、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物などの適切な溶媒中で、イソシアナート（ここではフェニルイソシアナートにより例示される）と反応させて、ウレア I を得る。R がハロゲンまたはボロン酸エステルである場合、例えばクロスカップリング反応によって、例えばスズキカップリング条件 (Suzuki, A. *Pure and Appl. Chem.* 1994 66 213 ~ 222) として記載される条件下で、ボロン酸またはハロゲン化アリアルもしくはハロゲン化ヘテロアリアルと共に I をさらに処理して、化合物 I を得ることができる。

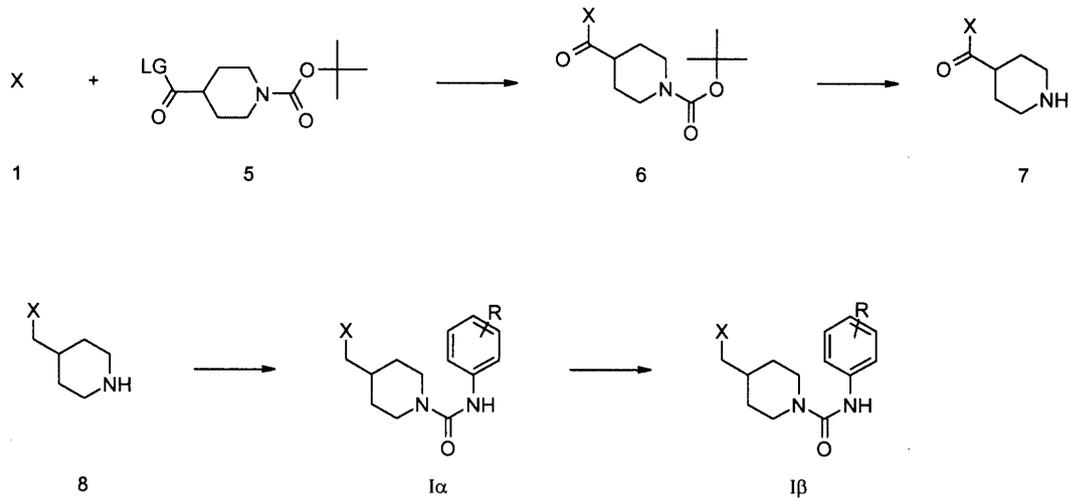
30

40

b) スキーム 2

【0021】

【化6】



10

【0022】

ここで $a = 2$ 、 $b = 1$ 、および $A = \text{CH}$ により例示されるスキーム 2 によれば、アミン 1 を、保護されたアミン官能基（ここでは *tert*-ブトキシカルボニルにより例示される）を含む活性酸 5（ $\text{LG} = \text{脱離基}$ ）と反応させて、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物などの溶媒中で、アミド 6 を得る。酸の適切な活性化は、酸塩化物、酸を化学量論量のカルボニルジイミダゾールで処理することにより得られるアシルイミダゾリド、例えばベンゾトリアゾリルエステルまたはペンタフルオロフェニルエステルなどの活性エステル、例えば第 3 級アミンの存在下で酸とクロロギ酸イソブチルとの反応により得られるものなどの混合無水物によって代表される。このようにして得られたアミド 6 は保護基の除去により、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基の場合、ジクロロメタン中でのトリフルオロ酢酸による処理、またはメタノール中での塩酸による処理、または上記の他の任意の適切な方法によって、さらに改変されて、アミン 7 が得られる。アミン 7 を次いで、水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素などの還元剤と、例えばテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で反応させて、アミン 8 を得る。さらにアミン 8 を、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物などの適切な溶媒中で、イソシアナート（ここではフェニルイソシアナートにより例示される）と反応させて、ウレア I を得る。R がハロゲンまたはボロン酸エステルである場合、例えばクロスカップリング反応によって、例えばスズカップリング条件下で、ボロン酸またはハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールと共に、I をさらに処理して、化合物 I を得ることができる。

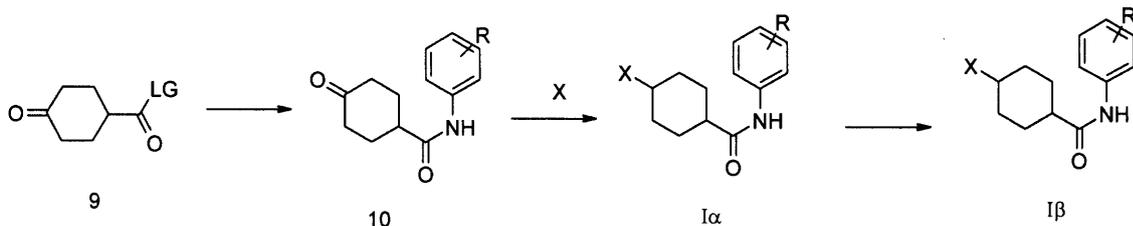
20

30

c) スキーム 3

【0023】

【化7】



40

【0024】

ここで $n = 2$ および $A = \text{CH}$ により例示されるスキーム 3 によれば、活性酸 9（ $\text{LG} = \text{脱離基}$ ）を、芳香族アミンまたは複素芳香族アミン（ここでは置換アニリンにより例示さ

50

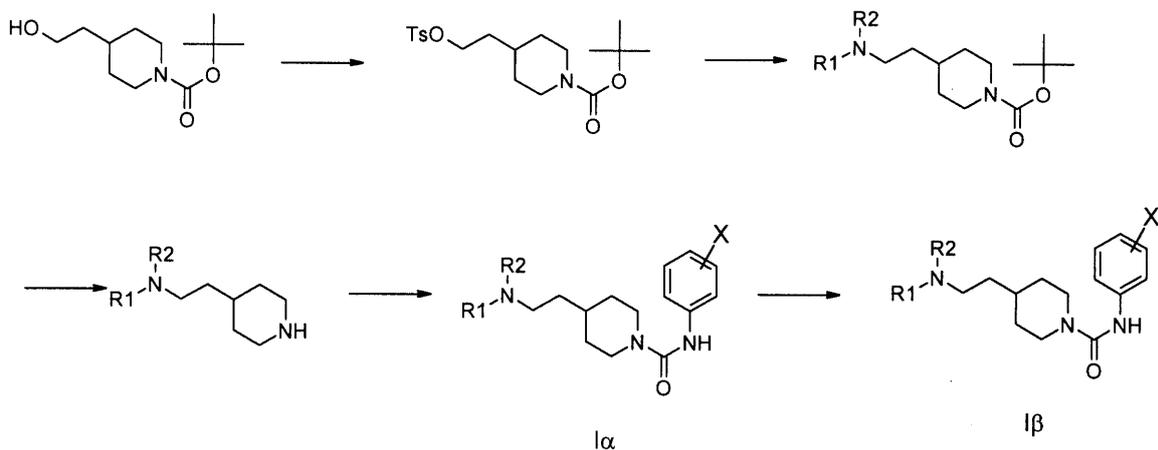
れる)と反応させて、芳香族アミドまたは複素芳香族アミド 10 を得る。酸の適切な活性化は、酸塩化物、酸を化学量論量のカルボニルジイミダゾールで処理することにより得られるアシルイミダゾリド、例えばベンゾトリアゾリルエステルまたはペンタフルオロフェニルエステルなどの活性エステル、例えば第 3 級アミンの存在下で酸とクロロギ酸イソブチルとの反応により得られるものなどの混合無水物によって代表される。得られるアミドを次いで、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウムによる処理などの還元的アルキル化条件下で、例えば酢酸またはギ酸などの触媒量の酸の存在下で、例えばジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で、アミン X と反応させる。R がハロゲンまたはボロン酸エステルである場合、例えばクロスカップリング反応によって、例えばスズカップリング条件下で、ボロン酸またはハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールと共に I をさらに処理して、化合物 I を得ることができる。

10

d) スキーム 4

【0025】

【化 8】



20

【0026】

スキーム 4 によれば、適切に保護されたヒドロキシアルキルシクロアミン (ここで、限定はされないが、その tert-ブチルカルバマート誘導体として N 保護された 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジンにより例示される) のヒドロキシ基を、脱離基 (ここで、限定はされないが、p-トルエンシルホニル基により例示される) への変換によって活性化し、次に第 1 級または第 2 級アミンとの反応において置換する。シクロアミン保護基の除去に続いて、これを次いでアリールイソシアナートまたはヘテロアリールイソシアナートと、例えばジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で反応させ、生成物 I を得る。X がハロゲンまたはボロン酸エステルである場合、例えばクロスカップリング反応によって、例えばスズカップリング条件下で、ボロン酸またはハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールと共に I をさらに処理して、化合物 I

30

40

【0027】

式 I の化合物、その光学異性体またはジアステレオマーは、周知の手順に従って精製または分離することができ、この方法には、限定はされないが、キラルマトリクスを用いるクロマトグラフィーおよび分別結晶化が含まれる。

【0028】

式 I の化合物の代表的グループの薬理活性は、7ニコチン性アセチルコリン受容体を安定にトランスフェクトした細胞、ならびに、選択性についての対照として、1 および 3 ニコチン性アセチルコリン受容体および 5HT₃ 受容体を発現する細胞を用いた、in vitro アッセイにおいて示された。したがってさらなる態様によれば、本発明は

50

神経性(neurological)および精神性(psychiatric)の障害の治療方法を対象としており、その方法には、有効量の式Iの化合物を被験体(好ましくはそれを必要とするヒト被験者)に投与することが含まれる。本発明の化合物を用いた治療が有益となり得る神経性および精神性の障害には、限定はされないが、老人性認知症(senile dementia)、注意力欠陥障害(attention deficit disorders)、アルツハイマー病、および統合失調症(schizophrenia)が含まれる。一般に、式Iの化合物は、 α 7ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化が有益となり得るいかなる病状、疾患、または機能不全の治療にも用いることができ、これには、限定はされないが、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病(Huntington's chorea)、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)、多発性硬化症(multiple sclerosis)、てんかん(epilepsy)、記憶障害または学習障害(memory or learning deficit)、パニック障害(panic disorder)、認知障害(cognitive disorder)、うつ病(depression)、敗血症(sepsis)、および関節炎(arthritis)が含まれる。

10

【0029】

治療に使用するための化合物の用量は、例えば、投与経路、疾患の性質および重篤度に応じて変化しうる。一般に、ヒトにおける妥当な薬理効果は、 $0.01 \sim 200 \text{ mg/kg}$ の範囲の1日投与量によって得ることができる。

【0030】

なおさらなる態様において、本発明は、薬学的に許容可能な担体および賦形剤と混合した、1種または複数種の式Iの化合物を含有する医薬組成物に言及している。医薬組成物は、固体、半固体、または液体の調剤の形態、好ましくは溶液、懸濁液、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、シロップ、座薬、噴霧剤、または制御送達システムの形態とすることができる。組成物は、経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、直腸、および鼻腔内を含めた様々な経路で投与ことができ、単位剤形で製剤され、各用量が約 $1 \sim 1000 \text{ mg}$ 、好ましくは $1 \sim 600 \text{ mg}$ の活性成分を含有することが好ましい。本発明の化合物は遊離塩基の形態、または酸付加塩、好ましくは薬学的に許容可能な酸との塩とすることができる。本発明はまた、化合物Iの分離された異性体およびジアステレオマー、またはそれらの混合物(例えば、ラセミ混合物)も含む。医薬組成物の調製の原理および方法は、例えば Remington's Pharmaceutical Science、Mack Publishing Company、Easton(PA)に記載される。

20

【実施例】

30

【0031】

実験手順 - 化合物の合成

総論

特段の指定がなければ、核磁気共鳴スペクトルは、PFG ATB Broadbandプローブを備えたVarian Mercury Plus 400MHz分光計を用いて記録された。

【0032】

HPLC-MS分析は、Waters Micromass ZQ(ESIオン化)およびWaters PDA2996を備えたWaters 2795分離モジュールにより、Waters XTerra MS C18 $3.5 \mu\text{m}$ $2.1 \times 50 \text{ mm}$ カラムを用いて行った。

40

【0033】

分取HPLCは、Gradient Module Waters 2525バイナリーポンプを有し、Waters Micromass ZQ(ES)またはWaters 2487DADに連結したWaters 2767システムを用い、Supelco Discovery HS C18 $5.0 \mu\text{m}$ $10 \times 21.2 \text{ mm}$ カラムを用いて行った。

【0034】

表示の動作時間中に5/95~95/5の勾配で0.1%のギ酸/水および0.1%のギ酸/アセトニトリルを用いて、グラジエントを行った。

【0035】

50

すべてのカラムクロマトグラフィーは、Still, C.; J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)の方法に従って行った。すべてのTLC分析をシリカゲル(Merck 60F254)にて行い、スポットは254nmのUV可視化および KMnO_4 またはニンヒドリン染色によって現れた。

【0036】

アレイ合成について指定される場合、加熱はBuchi Syncore(登録商標)システムにて行った。

【0037】

すべてのマイクロ波反応は、CEM Discoverオープンにて行った。

【0038】

実験手順を通して用いられる略号

DCM	ジクロロメタン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DMEA	N,N-ジメチルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO、dms o	ジメチルスルホキシド
SCX	強カチオン交換体
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析法
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
N-Boc-ピペリドンの還元的アルキル化の一般的手順	

第2級アミン(1.0当量)をDCM中に溶解し、N-boc-ピペリドン(1.0当量)を加えた。反応物を1時間攪拌し、次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加え、反応物をさらに18時間攪拌した。

【0039】

混合物を次いでpH2のHCl溶液へ抽出し、非塩基性の不純物をDCMによる洗浄によって除去した。次いで水性相を水酸化ナトリウムによりpH12とし、DCMにより抽出した。有機相を減圧下で濃縮して、次のステップに対して十分に純粋な、還元的アルキル化生成物を得た。

【0040】

Boc保護基の除去の一般的手順

上記の還元的アルキル化のステップで得られた生成物(1当量)をDCM中に溶解し、過剰のTFA(80当量)をゆっくりと加えた。

【0041】

反応物を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。混合物を10%のNaOHにより中和し、DCMにより抽出し、次のステップに対して十分に純粋な、ピペリジン生成物を得た。

【0042】

4-(アルキル)アミノメチルピペリジン合成の一般的手順

N-Boc-イソニペコ酸(1当量)およびTBTU(1当量)の CH_3CN 中懸濁液に、適当なアミン(2当量)を加えた。得られた溶液を85°Cで6時間攪拌した。

【0043】

反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでDCM中に溶解し、飽和 Na_2CO_3 水溶液により2回洗浄した。

【0044】

溶媒除去により、次のステップに対して通常は十分に純粋な、4-(アルキル)カルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル生成物を得た。

10

20

30

40

50

【0045】

このようにして得られたアミドを0 の6N HCl溶液中に溶解した。10分後にTLC分析は概ね出発原料の消滅を示したので、混合物をNaOH(ペレット)によりpH12まで塩基性化し、AcOEtにより抽出した。

【0046】

有機相を減圧下で濃縮することにより、ピペリジン-4-カルボン酸アミド生成物を得た。これは次のステップのためのさらなる精製をせずに用いられた。

【0047】

ピペリジン-アミド(0)を無水THF中のLiAlH₄懸濁液に加えた。30分攪拌した後、反応物を1時間加熱還流し、このときTLC分析は概ね出発アミドの完全な変換を示した。反応物を0に冷却し、LiAlH₄をH₂OおよびNaOH(10%水溶液)により失活させた。無機塩をろ過し、溶液を減圧下で濃縮し、次のステップに対して通常は十分に純粋な、ピペリジン-4-イルメチルアミン生成物を得た。

10

【0048】

4-(2-(N-アルキルアミノ)エチル)ピペリジン合成の一般的手順

a) 4-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのDCM中溶液(0.65mmol/mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(1.5当量)およびジメチルアミノピリジン(1当量)を加えた。反応物を室温で18時間放置したところ、TLCは出発物質の完全な変換を示した。

20

【0049】

混合物を2NのNaOH、次いで2NのHClにより洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。得られた油分をSiO₂カラムにより精製し、DCMで溶出させ、純粋な生成物を定量的収率で得た。

【0050】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.01~1.15(m, 2H)、1.44(s, 9H)、1.47~1.57(m, 2H)、1.62~1.72(m, 3H)、2.44(s, 3H)、2.54~2.65(m, 2H)、3.95~4.1(m, 4H)、7.36(d, 2H, J=7.3)、7.78(d, 2H, J=7.3)。

30

【0051】

b) 4-(2-(N-アルキルアミノ)-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル合成の一般的手順

選択したアルキルアミン(2当量)に、4-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのCH₃CN中溶液(0.65mmol/mL、1当量)を加え、反応物を80で約6時間加熱した。変換が完了するとすぐ(薄層クロマトグラフィーによりモニタリングされる)、混合物を室温まで冷却し、飽和NaCl水溶液により洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。得られた油分をSiO₂カラムで精製し、100%DCMから開始してDCM-NH₃(2NのMeOH溶液)9:1までのグラジエントで溶出させた。

40

【0052】

c) 4-(2-(N-アルキルアミノ)-エチル)-ピペリジン合成の一般的手順

6NのHCl溶液(30当量)に、4-(2-(N-アルキルアミノ)-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを加え、反応物を室温で10分攪拌した。混合物をpH12まで塩基性化し、生成物をDCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して純粋な生成物を得た。

【0053】

ウレア合成の一般的手順

ジクロロメタン中のアミン(1当量)の冷却溶液に、等モル量のアリアルイソシアナートまたはヘテロアリアルイソシアナートを加えた。アミンが塩酸塩または二塩酸塩の形態

50

である場合、等モル量の T E A を加えてアミンを遊離塩基とした。

【 0 0 5 4 】

混合物を 0 で 1 ~ 4 時間攪拌させた。p - プロモフェニルウレアは一般に溶液から白色固体として沈殿し、ろ過により回収され、必要に応じて E t₂O による洗浄またはフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製された。m - プロモフェニルウレアを減圧下での溶媒除去により単離し、A c O E t : E t₂O の混合物から結晶化により精製した。

【 0 0 5 5 】

クロスカップリング反応の一般的手順 - 温熱条件

上記のウレア合成の一般的手順に従って調製されたアリールプロミドまたはヘテロアリールプロミド (1 当量) の脱ガス溶液に、40 容 (重量 / 容積) のアセトニトリル / 0 . 4 N の N a₂C O₃ 水溶液 (1 / 1)、P d [(P P h₃)]₄ (10 % m o l) に溶解した適当なボロン酸 (1 . 3 当量) を加えた。丸底フラスコまたは B u c h i S y n C o r e (登録商標) 装置内のガラス試験管中にて、溶液を窒素下で一晩還流させた。

10

【 0 0 5 6 】

アセトニトリル相を分離し、所望の生成物を S C X またはシリカカラムで精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で乾燥した。

【 0 0 5 7 】

クロスカップリング反応の一般的手順 - マイクロ波条件 - P d [(P P h₃)]₄

ウレア合成の一般的手順に従って調製された臭化物 (1 当量) の脱ガス溶液に、20 容 (重量 / 容量) のアセトニトリル / 水 (1 / 1) 中の適当なボロン酸 (1 当量) および N a₂C O₃ (3 当量)、P d [(P P h₃)]₄ (10 % m o l) を加えた。

20

【 0 0 5 8 】

次のパラメータを用いて、溶液にマイクロ波を照射した。電力 200 ワット、上昇時間 1 分、保持時間 20 分、温度 90 、圧力 200 p s i 。

【 0 0 5 9 】

アセトニトリル相を分離し、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を S C X カラムを用いて精製した (D C M / M e O H、M e O H、N H₃ / M e O H のグラジエントにより溶出する)。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で乾燥させた。

【 0 0 6 0 】

クロスカップリング反応の一般的手順 - マイクロ波条件 - トリ - o - トリルホスフィン
一般的手順に従って調製したアリール / ヘテロアリールプロミド (1 当量) の D M E / H₂O (1 . 8 / 0 . 3) 中脱ガス溶液に、適当なボロン酸 (1 . 5 当量)、N a₂C O₃ (2 当量)、P d (O A c)₂ (10 % m o l)、およびトリ - o - トリルホスフィン (40 % m o l) を加えた。溶液は電力 200 W で 20 分マイクロ波条件下で照射した。

30

【 0 0 6 1 】

有機相を分離し、所望の生成物を S C X カラムおよび / または分取 H P L C を用いて精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で乾燥させた。

実施例 1

4 - アゼパン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - アミド

40

a) 4 - アゼパン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルアゼピン (0 . 9 9 g、10 m m o l) を 20 m L の D C M に溶解し、N - b o c - ピペリドン (2 . 5 8 g、13 m m o l) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで N a B H (O A c)₃ (3 . 1 6 g、15 m m o l) を加え、混合物をさらに 18 時間攪拌した。

【 0 0 6 2 】

混合物を p H 2 の H C l 溶液で抽出し、次いで水性相を p H 12 まで塩基性化し、D C M で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、表題生成物を得た (1 . 7 g、収率 60 %)。

【 0 0 6 3 】

50

C₁₆H₃₀N₂O₂ 質量 (計算値) [282.43]、(実測値) [M + H⁺] = 283。

【0064】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29 ~ 1.52 (11H, m); 1.53 ~ 1.67 (8H, m); 1.67 ~ 1.81 (2H, m); 2.48 ~ 2.80 (7H, m); 3.98 ~ 4.28 (2H, m)。

【0065】

b) 1-ピペリジン-4-イル-アゼパン

4-アゼパン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.7 g、6.1 mmol) を 10 mL の DCM に溶解し、10 mL の TFA をゆっくりと加えた。

10

【0066】

反応物を 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。混合物を NaOH 10% で中和し、DCM で抽出して表題化合物を得た (800 mg、収率 72%)。

【0067】

C₁₁H₂₂N₂ 質量 (計算値) [182.31]、(実測値) [M + H⁺] = 183。

【0068】

LC 保持時間 (5 分方式) = 0.37。

【0069】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30 ~ 1.46 (2H, m)、1.49 ~ 1.67 (9H, m)、1.70 ~ 1.82 (2H, m)、2.44 ~ 2.61 (3H, m)、2.63 ~ 2.67 (4H, m)、3.04 ~ 3.17 (2H, m)。

20

【0070】

c) 4-アゼパン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4-プロモ-フェニル)-アミド

ジクロロメタン (20 mL) 中の 1-ピペリジン-4-イル-アゼパン (0.80 g、4.4 mmol) の冷却溶液に、4-プロモフェニルイソシアナート (0.88 g、4.4 mmol) を加えた。2 時間後に白色固体の沈殿が観察されるまで、混合物を 0 で攪拌した。

30

【0071】

白色固体をろ過し、Et₂O で洗浄して 1.49 g の表題生成物 (収率 90%) を得た。

【0072】

C₁₈H₂₆BrN₃O 質量 (計算値) [380.33]、(実測値) [M + H⁺] = 380 / 382 (Br)。

【0073】

LC 保持時間 (5 分方式) = 1.63、92%。

【0074】

NMR (400 MHz, DMSO) : 1.19 ~ 1.39 (2H, m); 1.43 ~ 1.58 (8H, m); 1.61 ~ 1.63 (2H, m); 2.52 ~ 2.65 (4H, m); 2.65 ~ 2.82 (2H, m); 4.03 ~ 4.19 (2H, m); 7.36 (2H, d, J = 8 Hz); 7.42 (2H, d, J = 8 Hz)、8.57 (1H, s)。

40

【0075】

d) 4-アゼパン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸 (2'-クロロ-ピフェニル-4-イル)-アミド

4-アゼパン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸 (4-プロモ-フェニル)-アミドを秤量し (0.1 g、0.26 mmol)、ガラス試験管中に入れて 4 mL のアセトニトリル / 0.4 N Na₂CO₃ 水溶液 (1 / 1) の脱ガス溶液に溶解した。この溶液に、2-クロロフェニルボロン酸 (0.066 g、0.42 mmol) および Pd [P (P

50

h_3] $]$ $_4$ (10% mol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、Buchi SynCore (登録商標) にて 18 時間振とうした。

【0076】

溶液を AcOEt で希釈し、有機相を分離し、減圧下で乾燥させた。粗製物を SiO_2 カラムで精製した (溶離液: DCM から DCM/MeOH 9/1 までのグラジエント)。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で乾燥させた (収率 14%)。

【0077】

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ 質量 (計算値) [411.98]、(実測値) $[\text{M} + \text{H}^+] = 412$ 。

【0078】

LC 保持時間: 2.89、100%。

10

実施例 2

[1, 4'] ビピペリジニル - 1' - カルボン酸 (2' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - アミド

[1, 4'] ビピペリジニル - 1' - カルボン酸 (4 - プロモ - フェニル) - アミドを秤量し (0.1 g、0.28 mmol)、ガラス試験管に入れ、前もって脱ガスした 4 mL のアセトニトリル / 0.4 N Na_2CO_3 水溶液 (1/1) の溶液で溶解した。この溶液に、2 - クロロフェニルボロン酸 (0.066 g、0.42 mmol) および Pd [P(Ph₃)]₄ (10% mol 当量) を加えた。混合物を 80 に加熱し、Buchi SynCore (登録商標) にて 18 時間振とうした。

20

【0079】

溶液を AcOEt で希釈し、有機相を分離し、減圧下で乾燥させた。粗製物を SiO_2 カラムで精製した (溶離剤: DCM から DCM/MeOH 9/1 までのグラジエント)。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で乾燥させて表題化合物を得た (収率 13%)。

【0080】

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ 質量 (計算値) [397.95]、(実測値) $[\text{M} + \text{H}^+] = 398$ 。

【0081】

LC 保持時間 (10 分方式): 2.83、97%。

30

実施例 3

4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (3' - カルバモイル - ビフェニル - 4 - イル) アミド

4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4 - プロモ - フェニル) - アミドを秤量し (0.1 g、0.3 mmol)、ガラス試験管に入れ、4 mL のアセトニトリル / 0.4 N Na_2CO_3 水溶液 (1/1) の脱ガス溶液に溶解した。この溶液に、3 - ベンズアミド - フェニルボロン酸 (0.069 g、0.42 mmol) および Pd [P(Ph₃)]₄ (10% mol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、Buchi SynCore (登録商標) にて 18 時間振とうした。

40

【0082】

溶液を AcOEt で希釈し、有機相を分離し、減圧下で乾燥させた。粗製物を SiO_2 カラムで精製した (溶離剤: DCM から DCM/MeOH 9/1 までのグラジエント)。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で乾燥させた (収率 28%)。

【0083】

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 質量 (計算値) [392.51]、(実測値) $[\text{M} + \text{H}^+] = 393$ 。

【0084】

LC 保持時間 (10 分方式): 0.33 ~ 1.78 (二重ピーク)、> 90%。

50

【0085】

^1H -NMR (CD₃OD) : 1.30 ~ 1.48 (2H, m)、1.65 ~ 1.79 (4H, m)、1.85 ~ 2.01 (1H, m)、2.49 ~ 2.66 (4H, m)、2.76 ~ 2.92 (2H, m)、4.06 ~ 4.21 (2H, m)、7.36 ~ 7.47 (3H, m)、7.49 ~ 7.56 (2H, m)、7.68 ~ 7.75 (1H, m)、8.03 (1H, s)。

【0086】

実施例4

4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2' - フルオロ - フェニル - 4 - イル) - アミド

10

a) 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

60 mL の CH₃CN 中の N - Boc - イソニペコ酸 (3.0 g、13.1 mmol) および TBTU (4.2 g、13.1 mmol) の懸濁液に、ピペリジン (1.67 g、19.6 mmol) を加えた。得られる溶液を 85 °C で 6 時間攪拌した。

【0087】

反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで DCM に溶解し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で 2 回洗浄した。

【0088】

溶媒除去により、3.2 g の表題化合物を得た。これは精製されずに次のステップで使用された。

20

【0089】

b) ピペリジン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル - メタノン

3.2 g (10.8 mmol) の 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 25 mL の 6 N HCl 溶液に 0 °C で溶解した。

【0090】

10 分後に TLC は出発物質の完全な変換を示し、混合物を 0 °C に冷却し、NaOH (ペレット) により pH 10 に塩基性化し、AcOEt により抽出した。有機相を減圧下で濃縮して 1.9 g の表題化合物 (収率 91%) を得た。

30

【0091】

NMR (400 MHz, DMSO) : 1.43 ~ 1.59 (4H, m)、1.60 ~ 1.75 (8H, m)、2.53 ~ 2.71 (3H, m)、3.06 ~ 3.20 (2H, m)、3.36 ~ 3.47 (2H, m)、3.50 ~ 3.61 (2H, m)。

【0092】

c) 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン

1.9 g (9.8 mmol) のピペリジン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル - メタノンを、0.74 g (17.7 mmol) の LiAlH₄ の無水 THF 中懸濁液に加えた (0 °C)。30 分攪拌した後、反応物を 1 時間還流加熱した。このとき TLC 分析は出発アミドの完全な変換を示した。

40

【0093】

反応物を 0 °C に冷却し、LiAlH₄ を 0.7 mL の H₂O および 2.8 mL の NaOH (10% 水溶液) で失活させた。無機塩をろ過し、溶液を減圧下で濃縮し、NMR での純度が約 80% である 1.2 g の表題化合物を得た。これは次のステップに用いられた。

【0094】

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.99 ~ 1.23 (2H, m)、1.30 ~ 1.45 (2H, m)、1.46 ~ 1.67 (4H, m)、1.67 ~ 1.77 (2H, m)、2.15 ~ 2.37 (4H, m)、2.52 ~ 2.63 (1H, m)、3.02 ~ 3.11 (1H, m)。

【0095】

50

d) 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4 - プロモ - フェニル) - アミド

ジクロロメタン (20 mL) 中の 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン (1.2 g、純度 80%、6.3 mmol) の冷却溶液に、p - プロモフェニルイソシアナート (1.24 g、6.3 mmol) を加え、2 時間後に白色固体が溶液から沈殿するまで、混合物を 0 で攪拌した。白色固体をろ過し、Et₂O で洗浄して 1.2 g の純粋な表題化合物 (収率 50%) を得た。

【0096】

分子式：C₁₈H₂₆BrN₃O。

【0097】

質量 (計算値) [380.33]、(実測値) [M + H⁺] = 380 ~ 382。

【0098】

LC 保持時間 (10 分方式) : 2.11、99%。

【0099】

NMR (400 MHz, DMSO) : 0.81 ~ 1.07 (2H, m)、1.29 ~ 1.39 (2H, m)、1.40 ~ 1.50 (4H, m)、1.57 ~ 1.73 (3H, m)、1.95 ~ 2.08 (2H, m)、2.15 ~ 2.35 (4H, m)、2.66 ~ 2.77 (2H, m)、4.00 ~ 4.10 (2H, m)、7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz)、7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz)、8.54 (1H, s)。

【0100】

DME / H₂O (1.8 mL / 0.3 mL) 中の 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4 - プロモ - フェニル) - アミド (100 mg、0.26 mmol) の脱ガス溶液に、2 - フルオロフェニルボロン酸 (55 mg、0.39 mmol)、Na₂CO₃ (55 mg、0.52 mmol)、Pd (OAc)₂ (6 mg、10% mol)、およびトリ - o - トリルホスフィン (34 mg、20% mol) を加えた。溶液を 200 W の電力で 20 分、マイクロ波条件下で照射した。次いで有機相を 1 mL の AcOEt で希釈し、分離して SCX カラムに装入し、10 mL の MeOH で溶出させてトリフェニルホスフィンオキシドを除去し、次いで NH₃ (2 N MeOH 溶液) で溶出させて純粋な生成物を回収した (55 mg、収率 56%)。

【0101】

分子式：C₂₄H₃₀FN₃O。

【0102】

質量 (計算値) [395]、(実測値) [M + H⁺] = 396。

【0103】

LC 保持時間 (10 分方式) : 2.73、99%。

【0104】

¹H - NMR (400 MHz, d6 - DMSO) : 0.92 ~ 1.09 (m, 2H)、1.28 ~ 1.40 (m, 2H)、1.41 ~ 1.56 (m, 4H)、1.61 ~ 1.79 (m, 3H)、2.01 ~ 2.11 (m, 2H)、2.12 ~ 2.37 (m, 4H)、2.69 ~ 2.84 (m, 2H)、4.00 ~ 4.19 (m, 2H)、7.22 ~ 7.29 (m, 2H)、7.31 ~ 7.36 (m, 1H)、7.38 ~ 7.44 (m, 2H)、7.43 ~ 7.56 (m, 1H)、7.51 ~ 7.59 (m, 2H)、8.57 (s, 1H)。

【0105】

実施例 5

4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル) アミド

a) 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

2.5 mL の非希釈ピペリジン (26 mmol) に、20 mL の CH₃CN 中の 4.9

10

20

30

40

50

gの4-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル溶液を加え、反応物を80で約6時間加熱した。TLCが完全な変換を示したら、混合物を室温まで冷却し、20mLの飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。得られた油分をSiO₂カラムで精製し、100%DCMから開始してDCM-NH₃(2N MeOH溶液)9-1までのグラジエントで溶出させ、1.8gの純粋な生成物を得た(収率46%)。

【0106】

分子式：C₁₇H₃₂N₂O₂。

【0107】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.08~1.14(m, 2H)、1.38~1.46(m, 15H)、1.52~1.67(m, 7H)、2.26~2.42(m, 6H)、2.61~2.74(m, 2H)、3.91~4.15(m, 2H)。

【0108】

b) 4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン

44mLの6N HCl溶液に、4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを加え、反応物を室温で10分攪拌した。混合物をpH12まで塩基性化し、生成物を20mLのDCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して440mgの純粋な生成物を得た(収率37%)。

【0109】

分子式：C₁₂H₂₄N₂。

【0110】

質量(計算値)[196.34]、(実測値)[M+H⁺]=197。

【0111】

LC保持時間(10分方式): 0.42、100%。

【0112】

c) 4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸(4-ブromo-フェニル)-アミド

ジクロロメタン(10mL)中の4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン(440mg、2.2mmol)の冷却溶液に、p-ブromoフェニルイソシアナート(442mg、2.2mmol)を加え、混合物を0で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEt₂Oで洗浄した。得られた固体をろ過し、750mgの純粋な生成物を得た(収率85%)。

【0113】

分子式：C₁₉H₂₈BrN₃O。

【0114】

質量(計算値)[394.36]、(実測値)[M+H⁺]=394~396。

【0115】

LC保持時間(10分方式)=2.67、92%。

【0116】

d) 4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸(2'-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-アミド

DME/H₂O(1.8mL/0.3mL)中の4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸(4-ブromo-フェニル)-アミド(100mg、0.25mmol)の脱ガス溶液に、2-フルオロフェニル硼酸(55mg、0.39mmol)、Na₂CO₃(55mg、0.52mmol)、Pd(OAc)₂(6mg、10%mol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン(34mg、20%mol)を加えた。溶液を電力200Wで20分、マイクロ波条件下で照射した。

【0117】

10

20

30

40

50

有機相を 1 mL の AcOEt で希釈し、分離した。

【0118】

有機相を SCX カラムに装入し、10 mL の MeOH で溶出させてトリフェニルホスフィンオキsid を除去し、次いで NH₃ (2 N MeOH 溶液) で溶出させて純粋な生成物 (25 mg、収率 25%) を回収した。

【0119】

分子式：C₂₅H₃₂FN₃O。

【0120】

質量 (計算値) [409.55]、(実測値) [M + H⁺] = 410。

【0121】

LC 保持時間 (10 分方式) = 3.01、100%。

【0122】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.97 ~ 1.10 (m, 2H)、1.27 ~ 1.32 (m, 3H)、1.43 ~ 1.49 (m, 4H)、1.58 ~ 1.70 (m, 2H)、2.18 ~ 2.37 (m, 4H)、2.67 ~ 2.78 (m, 2H)、4.03 ~ 4.11 (m, 2H)、7.19 ~ 7.28 (m, 2H)、7.29 ~ 7.36 (m, 1H)、7.36 ~ 7.41 (m, 2H)、7.43 ~ 7.49 (m, 1H)、7.51 ~ 7.56 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)。

【0123】

表 1 - 実施例 6 ~ 20

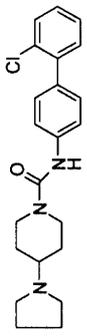
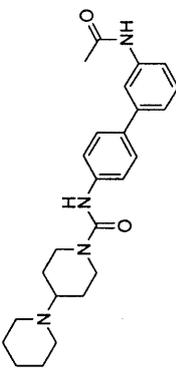
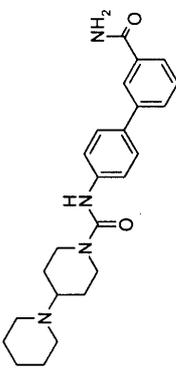
表 1 は合成した化合物から選択したものを示しており、これらは、表の最後の列に示され、実験手順において実施例 1 ~ 5 の合成と共に詳細に論じた方法に従って調製された。化合物が HCl 塩として表される場合、この塩は、遊離塩基をメタノールに溶解し、エーテル中の 1 当量の 1 M HCl を加え、続いて溶媒を蒸発させることにより形成された。化合物が HCOOH (ギ酸) 塩として表される場合、化合物は分取 HPLC により精製された。

【0124】

10

20

【表 1】

実施例	構造	塩	示性式	理論 MW	測定質量	LC 純度 %	LC Rt	LC 法 (min)	合成方法
6			C ₂₂ H ₂₆ N ₃ OCl	383.91	385	100	2.42	10	逆相 LC 応答一般的方法 - 加熱条件
7			C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂	420.55	421	100	2.11	10	逆相 LC 応答一般的方法 - マイクロ波条件 - トリルホスフィン
8			C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.52	407	100	2.01	10	逆相 LC 応答一般的方法 - マイクロ波条件 - トリルホスフィン

(続く)

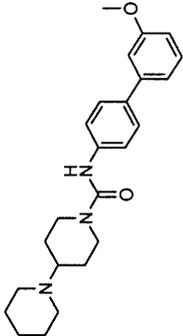
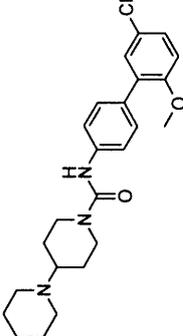
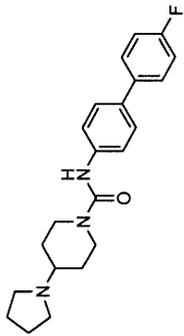
10

20

30

40

【表 2】

9						C24H31N3O2	393.52	394	98	2.53	10	クロスカッ プリング反 応の一般的 方法-マイ クロ波条件 -トリ- -トリルホ -スフィン
10						C24H30N3O2Cl	427.97	428	100	2.83	10	クロスカッ プリング反 応の一般的 方法-マイ クロ波条件 -トリ- -トリルホ -スフィン
11						C22H26N3OF	367.46	368	93	2.53	10	クロスカッ プリング反 応の一般的 方法-マイ クロ波条件 -トリ- -トリルホ -スフィン

(続く)

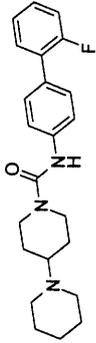
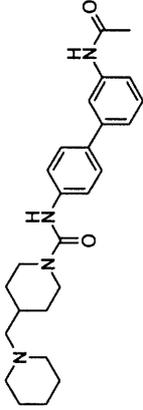
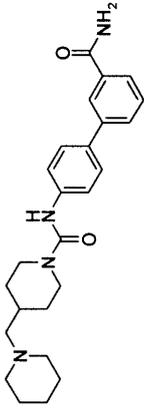
10

20

30

40

【表 4】

15		HCOOH	C23H28FN3O	381	382	99	2.51	10	クロスカウンター の一般マイ クロ波条件 トリールホ スフィン
16			C26H34N4O2	434	435	100	2.29	10	クロスカウンター の一般マイ クロ波条件 トリールホ スフィン
17			C25H32N4O2	420	421	100	2.13	10	クロスカウンター の一般マイ クロ波条件 トリールホ スフィン

(続く)

10

20

30

40

7ニコチン性アセチルコリン受容体のクローニングおよび安定な組み換え 7 n A C h R 発現細胞系の生成

7ニコチン性アセチルコリン受容体をコードする完全長 c D N A を、標準の分子生物学的手法を用いて、ラット脳 c D N A ライブラリーからクローニングした。次いでラット G H 4 C 1 細胞にラット受容体をトランスフェクトし、クローニングし、細胞内カルシウム濃度の変化を測定するために F L I P R アッセイを利用して 7ニコチン性受容体の機能発現について分析した。アゴニスト（ニコチン）の施用に対して最も高いカルシウム媒介性の蛍光シグナルを示した細胞クローンをさらにサブクローニングし、続いて、テキサスレッド標識 - プンガロトキシン（B g T X）で染色することにより、7ニコチン性アセチルコリン受容体発現のレベルおよび均一性を共焦点顕微鏡法を用いて分析した。次いで3つの細胞系を増殖させ、次の化合物スクリーニングで使用する前に、その中の1細胞系について薬理学的特性を決定した（下記の表2を参照）。

10

【0130】

【表6】

表2 - G H 4 C 1 細胞において安定に発現する $\alpha 7$ n A C h R の F L I P R 機能アッセイを用いた薬理学的特性決定

化合物	EC ₅₀ [μ M]
アセチルコリン	3.05 \pm 0.08 (n=4)
コリン	24.22 \pm 8.30 (n=2)
シチシン	1.21 \pm 0.13 (n=5)
DMPP	0.98 \pm 0.47 (n=6)
エピバチジン	0.012 \pm 0.002 (n=7)
ニコチン	1.03 \pm 0.26 (n=22)

20

【0131】

一次スクリーニングのための F L I P R 機能アッセイの開発

30

7ニコチン性アセチルコリン受容体をスクリーニングするために、安定な組み換え G H 4 C 1 細胞系を利用したロバストな F L I P R 機能アッセイ（Z' = 0.68）を開発した。F L I P R システムは、生細胞中のリアルタイムの C a ²⁺ 濃度変化を、C a ²⁺ 感受性蛍光色素（F l u o 4 など）を用いて測定することを可能にする。この測定器は G H 4 C 1 細胞において安定に発現する 7 n A C h R チャネルに対するアゴニストおよびアンタゴニストのスクリーニングを可能にする。

【0132】

細胞培養

ラット - 7 - n A C h R（上記参照）を安定にトランスフェクトした G H 4 C 1 細胞を用いた。これらの細胞は粘着性に乏しく、そのためフラスコとプレートのポリ - D - リジンによる前処理を行った。30 mL の培地で満たした 150 cm² の T フラスコ中で、37 °C、5% C O₂ にて細胞を増殖させた。

40

【0133】

データ解析

EC₅₀ 値および IC₅₀ 値を、S 字形の濃度 - 反応（傾き不定）式：

Y = 最底部 + ((最上部 - 最底部) / (1 + ((EC₅₀ / X) ^ 傾斜部の傾き)))
を利用する I D B S X L f i t 4 . 1 ソフトウェアパッケージを用いて計算した。

【0134】

アッセイの有効性確認

7 n A C h R アゴニストであるニコチン、シチシン、DMPP、エピバチジン、コ

50

リン、およびアセチルコリンにより、FLIPR機能アッセイの有効性を確認した。0.001~30 μMの濃度範囲で濃度-反応曲線を得た。得られたEC₅₀値を表2に載せており、得られたアゴニストの順位は公表されているデータ(Quikra, 1997)(22)と一致している。

【0135】

アッセイの有効性を特定の7 nAChRアンタゴニストMLA(メチルリカコニチン(methyllycaconitine))によりさらに確認し、これは10 μMの競合的ニコチン濃度と共に、1 μM~0.01 nMの濃度範囲で用いた。IC₅₀値は、9回の独立する実験において1.31 ± 0.43 nMと計算された。

【0136】

選択性試験のためのFLIPR機能アッセイの開発

1(筋肉系)および3(神経節系)nACh受容体ならびに構造的に関連する5-HT₃受容体に対する化合物の選択性を試験するために、FLIPR機能アッセイを開発した。横紋筋肉腫由来のTE671細胞系において自然に発現する1受容体の活性を決定するために、膜電位感受性色素を利用するアッセイを用いたが、一方、3の選択性は天然SH-SY5Y細胞系を用いるカルシウムモニタリングアッセイにより決定した。5-HT₃受容体に対する選択性を試験するために、HEK 293細胞においてヒト5-HT_{3A}受容体を発現する組み換え細胞系を構築し、カルシウムモニタリングFLIPRアッセイを用いた。

【0137】

化合物のスクリーニング

7 nAChRを発現する安定な組み換えGH4C1細胞系を利用するFLIPR一次スクリーニング機能アッセイを用いて、化合物を試験した。特定したヒット化合物について、濃度-反応曲線の生成によりさらに有効性を確認した。FLIPRスクリーニング機能アッセイにおいて測定された実施例1~20の化合物の効力は10 nM~30 μMの間の範囲であることが分かり、大部分は10 nM~10 μMの間の範囲の効力を示した。

【0138】

参考文献

【0139】

10

20

【表 7】

1. Prendergast, M. A., Harris, B. R., Mayer, S., Holley, R. C., Pauly, J. R., Littleton, J. M. (2001) Nicotine exposure reduces N-methyl-D-aspartate toxicity in the hippocampus: relation to distribution of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Med.Sci.Monit.* 7, 1153-1160.
2. Garrido, R., Mattson, M. P., Hennig, B., Toborek, M. (2001) Nicotine protects against arachidonic-acid-induced caspase activation, cytochrome c release and apoptosis of cultured spinal cord neurons. *J.Neurochem.* 76, 1395-1403. 10
3. Semba, J., Miyoshi, R., Kito, S. (1996) Nicotine protects against the dexamethasone potentiation of kainic acid- induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* 735, 335-338. 20
4. Shimohama, S., Akaike, A., Kimura, J. (1996) Nicotine-induced protection against glutamate cytotoxicity. Nicotinic cholinergic receptor-mediated inhibition of nitric oxide formation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 777, 356-361.
5. Akaike, A., Tamura, Y., Yokota, T., Shimohama, S., Kimura, J. (1994) Nicotine-induced protection of cultured cortical neurons against N- methyl-D- aspartate receptor-mediated glutamate cytotoxicity. *Brain Res.* 644, 181-187. 30
6. Yamashita, H., Nakamura, S. (1996) Nicotine rescues PC12 cells from death induced by nerve growth factor deprivation. *Neurosci.Lett.* 213, 145-147.
7. Shimohama, S., Greenwald, D. L., Shafron, D. H., Akaika, A., Maeda, T., Kaneko, S., Kimura, J., Simpkins, C. E., Day, A. L., Meyer, E. M. (1998) Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage. *Brain Res.* 779, 359-363. 40
8. Socci, D. J., Arendash, G. W. (1996) Chronic nicotine treatment

【 0 1 4 0 】

【表 8】

prevents neuronal loss in neocortex resulting from nucleus basalis lesions in young adult and aged rats. *Mol.Chem.Neuropathol.* 27, 285-305.

9. Rusted, J. M., Newhouse, P. A., Levin, E. D. (2000) Nicotinic treatment for degenerative neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Behav.Brain Res.* 113, 121-129. 10

10. Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Kimura, J., Kume, T., Kochiyama, H., Maeda, T., Akaike, A. (1997) Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann.Neurol.* 42, 159-163

11. Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Shibasaki, H., Kume, T., Akaike, A. (2001) alpha 7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3- kinase to block A beta-amyloid-induced neurotoxicity. *J.Biol.Chem.* 276, 13541-13546. 20

12. Kelton, M. C., Kahn, H. J., Conrath, C. L., Newhouse, P. A. (2000) The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* 43, 274-282.

13. Kem, W. R. (2000) The brain alpha7 nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBA (GTS-21). *Behav.Brain Res.* 113, 169-181. 30

14. Dajas-Bailador, F. A., Lima, P. A., Wonnacott, S. (2000) The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subtype mediates nicotine protection against NMDA excitotoxicity in primary hippocampal cultures through a Ca(2+) dependent mechanism. *Neuropharmacology* 39, 2799-2807.

15. Strahlendorf, J. C., Acosta, S., Miles, R., Strahlendorf, H. K. (2001) Choline blocks AMPA-induced dark cell degeneration of Purkinje neurons: potential role of the alpha7 nicotinic receptor. *Brain Res.* 901, 71-78. 40

16. Jonnala, R. R., Terry, A. V., Jr., Buccafusco, J. J. (2002) Nicotine increases the expression of high affinity nerve growth factor receptors in both in vitro and in vivo. *Life Sci.* 70, 1543-1554.

17. Bencherif, M., Bane, A. J., Miller, C. H., Dull, G. M., Gatto, G. J.

【表 9】

(2000) TC-2559: a novel orally active ligand selective at neuronal acetylcholine receptors. *Eur.J.Pharmacol.* 409, 45-55.

Ref Type: Journal

18. Donnelly-Roberts, D. L., Xue, I. C., Arneric, S. P., Sullivan, J. P. (1996) In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418. *Brain Res.* 719, 36-44. 10

19. Meyer, E. M., Tay, E. T., Zoltewicz, J. A., Meyers, C., King, M. A., Papke, R. L., De Fiebre, C. M. (1998) Neuroprotective and memory-related actions of novel alpha-7 nicotinic agents with different mixed agonist/antagonist properties. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 284, 1026-1032.

20. Stevens, T. R., Krueger, S. K., Fizzimonds, R. M. and Picciotto, M. R. (2003) Neuroprotection by nicotine in mouse primary cortical cultures involves activation of calcineurin and L-type calcium channel inactivation. *J. Neuroscience* 23, 10093-10099. 20

21. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ (2003) Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421:384-388. 30

22. Quik M, Philie J. and Choremis J. (1997). Modulation of alpha7 nicotinic receptor-mediated calcium influx by nicotinic agonists. *Mol. Pharmacol.*, 51, 499-506.

【手続補正書】

【提出日】平成19年11月2日(2007.11.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

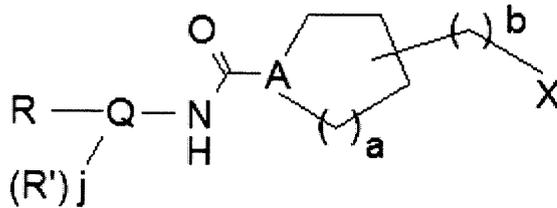
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

の化合物であって、

式中、

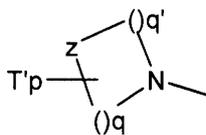
A は N であり、

a は 1 ~ 3 の整数であり、

b は、0、1、または 2 であり、

X は式：

【化 2】



の基であり、

式中、

Z は、CH₂、N または O であり、

p は、0 または 1 であり、

T' は、p が 1 を超える場合は互いに独立して、直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル、トリハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ；直鎖状、分岐状、または環状の、(C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキル；直鎖状、分岐状、または環状の、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルを表し、あるいは、p が 2 または 3 の場合、2 つの T' 置換基は、それらが結合する X 環の原子と共に、スピロ接合または縮合接合を有する 5 ~ 8 員環を形成し、

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 4 の整数であり、

Q は 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環であり、

R は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、アミノ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル；トリハロアルキル、アルコキシ、またはアルキルカルボニル；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ - またはジ - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノまたはアルキルアミノカルボニル；カルバモイル；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルコキシ - (C₁ ~ C₆) アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j は、0、1、または 2 であり、

R' は、j = 2 のとき互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、トリハロメチル、トリハロメトキシ；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル、トリハロアルキル

、アルコキシ、ヒドロキシアルキルを表す式 I の化合物。

【請求項 2】

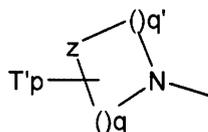
A が N であり、

a が 1 または 2 の整数であり、

b が、0、1、または 2 であり、

X が式：

【化 3】



の基であり、

式中、

Z は、C H₂であり、

p は 0 であり、

q および q' は、互いに独立して、1 ~ 3 の整数であり、

Q が 5 ~ 10 員の芳香族環であり、

R が、ハロゲン；直鎖状、分岐状、または環状の (C₁ ~ C₆) アルキル、アルコキシ；直鎖状、分岐状、または環状の、モノ-またはジ (C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル；カルバモイルから選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換された 5 ~ 10 員の芳香族環または芳香族複素環を表し、

j が、0 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q および R の両方がフェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 5】

神経性、精神性、認知性、免疫性、および炎症性の障害を治療する医薬品を調製するための、請求項 1 から 3 のいずれか に記載の化合物の使用。

【請求項 6】

神経変性疾患の治療のための、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

老人性認知症、注意力欠陥障害、アルツハイマー病、および統合失調症の治療のための、請求項 5 または 6 に記載の使用。

【請求項 8】

請求項 1 から 3 のいずれか に記載の有効量の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、7 n A C h R が関与する疾患、状態、または機能不全を治療または予防する方法。

【請求項 9】

神経変性疾患、特にアルツハイマー病および統合失調症の予防または治療のための、請求項 8 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/000381
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D295/20 A61P25/28 A61P29/00		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIMOGAWA H ET AL: "A WRENCH-SHAPED SYNTHETIC MOLECULE THAT MODULATES A TRANSCRIPTION FACTOR-COACTIVATOR INTERACTION" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 126, no. 11, 24 February 2004 (2004-02-24), pages 3461-3471, XPO02389913 ISSN: 0002-7863 Scheme 1	1-4
X	WO 98/05292 A (SCHERING CORP [US]) 12 February 1998 (1998-02-12) pages 53,117	1-8
-/-		
<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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 May 2007		08/06/2007
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) 340-3015		Authorized officer Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/000381

C(Continuation), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/81310 A1 (AVENTIS PHARM PROD INC [US]; PAULS HEINZ [US]; GONG YONG [US]; LEVELL) 1 November 2001 (2001-11-01) abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/000381**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/000381

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9805292	A	12-02-1998	AT 233260 T	15-03-2003
			AU 724001 B2	07-09-2000
			AU 3899997 A	25-02-1998
			BR 9711119 A	23-11-1999
			CA 2261725 A1	12-02-1998
			CN 1232462 A	20-10-1999
			CZ 9900366 A3	16-06-1999
			DE 69719354 D1	03-04-2003
			DE 69719354 T2	04-12-2003
			EP 0938483 A2	01-09-1999
			ES 2193391 T3	01-11-2003
			HK 1018776 A1	29-08-2003
			HU 9902827 A2	28-08-2000
			ID 18003 A	19-02-1998
			JP 2000501117 T	02-02-2000
			JP 3748894 B2	22-02-2006
			KR 20000029947 A	25-05-2000
			NO 990551 A	07-04-1999
			NZ 333801 A	28-04-2000
			PL 331534 A1	19-07-1999
			SK 15599 A3	13-03-2000
			TR 9900255 T2	21-07-1999
			ZA 9707011 A	06-02-1998
			WO 0181310	A1
CA 2407100 A1	01-11-2001			
EP 1278732 A1	29-01-2003			
JP 2003531193 T	21-10-2003			
MX PA02010485 A	22-09-2003			
US 2004220171 A1	04-11-2004			
US 2002045613 A1	18-04-2002			

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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04 C S P	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	

(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, DE, 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 ボトマン、 ヘンドリック
 イタリア国 イー - 5 3 1 0 0 シエナ ヴィア フィオレンティーナ 1

(72)発明者 ロンカラティ、 レンツァ
 イタリア国 イー - 5 3 1 0 0 シエナ ヴィア フィオレンティーナ 1

(72)発明者 ミッコ、 イオランダ
 イタリア国 イー - 5 3 1 0 0 シエナ ヴィア フィオレンティーナ 1

(72)発明者 ネンチニ、 アリアンナ
 イタリア国 イー - 5 3 1 0 0 シエナ ヴィア フィオレンティーナ 1

(72)発明者 ギロン、 キアラ
 イタリア国 イー - 5 3 1 0 0 シエナ ヴィア フィオレンティーナ 1

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF16 FF30
 4C063 AA01 BB02 CC19 DD10 EE01
 4C086 AA01 AA03 BC21 BC31 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA18 ZB01
 ZC02