

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4500454号
(P4500454)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月23日 (2010. 4. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/08 (2006. 01)

C O 7 D 487/08

A 6 1 K 31/5513 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 P 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00 1 O 1

請求項の数 3 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-608013 (P2000-608013)
(86) (22) 出願日 平成12年3月21日 (2000. 3. 21)
(65) 公表番号 特表2002-540208 (P2002-540208A)
(43) 公表日 平成14年11月26日 (2002. 11. 26)
(86) 国際出願番号 PCT/FR2000/000697
(87) 国際公開番号 W02000/058311
(87) 国際公開日 平成12年10月5日 (2000. 10. 5)
審査請求日 平成18年7月25日 (2006. 7. 25)
(31) 優先権主張番号 99/03934
(32) 優先日 平成11年3月30日 (1999. 3. 30)
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 399050909
サノフィーアベンティス
フランス 75013パリ、アヴェニュー・ドゥ
・フランス 174番
(74) 代理人 100065248
弁理士 野河 信太郎
(72) 発明者 ガレ, ティエリ
フランス、エフ-91120 パレゾ、ブ
ルヴァール ド パレゾ 105
(72) 発明者 ジェガン, サミール
フランス、エフ-34980 モンフェリ
エ シュル レ、シュマン ド ラ ドレ
ーユ 201

最終頁に続く

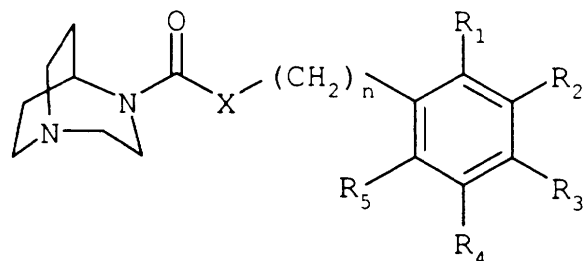
(54) 【発明の名称】 1, 4-ジアザピシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-カルボキシレートおよびカルボキサミド誘導体、治療におけるその製造ならびに使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(I)

10

[式中、Xは酸素原子、または式 NZの基(Zは水素原子または(C₁-C₆)アルキル基を示す)を表わし、

nは0、1または2の数を表わし、かつ

R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅はそれぞれ互いに独立して、水素原子又はハロゲン原子、あるいはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、フェノキシもしくはフェニル基を表し、これらのうち(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、フェノキシ又はフェニル基は、ハロゲン原子又はトリフ

20

ルオロメチル、シアノ、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルキルもしくは (C_1-C_6) アルコキシ基で任意に置換されていてもよいが、または R_2 および R_3 は共に式 $-OCH_2O-$ または式 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ の基を形成する]

に相当し、塩基又は酸付加塩の形態の化合物。

【請求項 2】

請求項 1 による化合物からなることを特徴とする薬剤。

【請求項 3】

賦形剤と組み合わさった、請求項 1 による化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

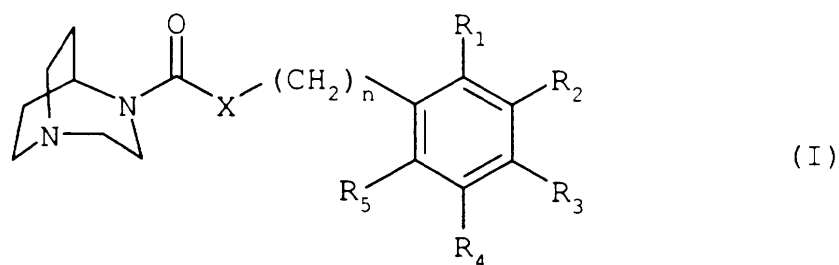
【発明の詳細な説明】

10

【0001】

この発明の主題は、一般式 (I)

【化 2】



20

[式中、Xは酸素原子、または式 NZ の基(Zは水素原子または (C_1-C_6) アルキル基を示す)を表わし、

nは0、1または2の数を表わし、かつ

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれ互いに独立して、水素原子又はハロゲン原子、あるいはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、フェノキシもしくはフェニル基を表し、これらのうち (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、フェノキシ又はフェニル基は、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルキルもしくは (C_1-C_6) アルコキシ基で任意に置換されていてもよいが、または R_2 および R_3 は共に式 $-OCH_2O-$ または式 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ の基を形成する]

30

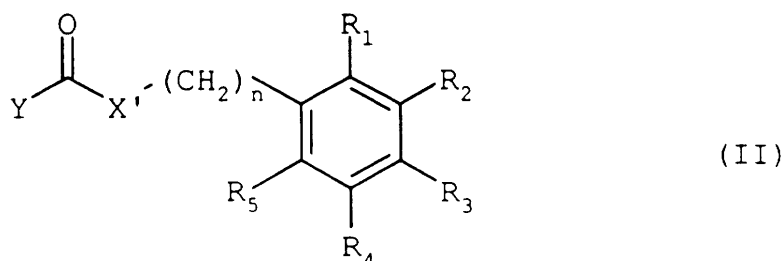
の化合物である。

【0002】

この発明の化合物は、塩基または酸との付加塩の形態で存在できる。

一般式 (I) の化合物を製造するためには、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下で、1,4-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナンを 一般式 (II)

【化 3】



40

[式中、n、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は上記と同意義であり、

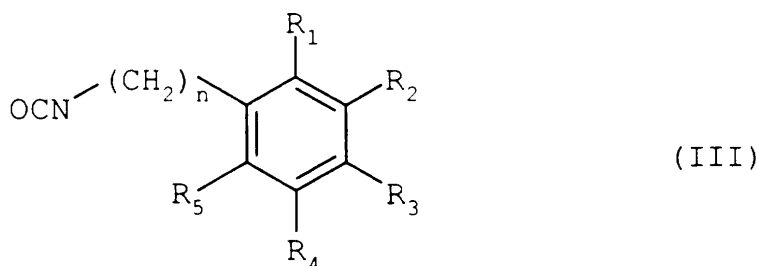
X' は酸素原子、または式 N -アルキルの基を表わし、 Y はハロゲン原子を表わす]の化合物と反応させることができる。

一般式 (I) [式中、X はNH基を表わす]の化合物を製造するためには、上記と同様の条件

50

下で、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン を一般式 (III)

【化 4】



10

[式中、 n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 および R_5 は上記と同意義である]
のイソシアネートと反応させることもできる。

【0003】

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン は、J. Med. Chem. (1993) 36 2311-2320に記載されている。

一般式(II)および一般式(III)の化合物は市場で入手可能であるか、いずれかの公知の方法に従って製造してもよい。

以下の実施例により、この発明のいくつかの化合物の製造を示す。得られた化合物の構造を、元素微量分析およびIRスペクトルならびにNMRスペクトルにより確認する。実施例の標題の括弧内に示した数字は、後に記載する表の第1欄に対応する。

20

化合物の名称において、ハイフン「-」は語の一部である。下の線「_」は単に行の終わりでの中断に供しており、中断がない場合には除くべきであって、通常のハイフンまたはスペースで置き換えるべきではない。

【0004】

実施例1 (化合物No. 2)

4-プロモフェニル 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシレート

ジクロロメタン 5 ml 中の1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン 0.379 g (3.0 mmol)およびトリエチルアミン0.84 ml (6.0 mmol)を50-mlの三ツ頸フラスコに導入し、この混合物を0℃まで冷却し、4-プロモフェニルクロロホルメート 0.730 mg (3.1 mmol)のジクロロメタン 3 mlとの溶液を滴下し、攪拌を0℃で10分間維持する。

30

反応媒体を水で洗浄し、水性相をジクロロメタンで2回洗浄し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させる。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりクロロホルム、メタノールと水性アンモニアとの95/5/0.5の混合物で溶離して精製する。得られた粗成物をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートする。

こうして純生成物0.77 gが白色の固形物の形態で得られる。

融点 : 115-116

【0005】

実施例 2 (化合物 No. 8)

N-フェニル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド ヒドロプロミド (1:1) 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン0.378 g (3.0 mmol)のアセトニトリル 10 ml との溶液を25-mlの三ツ頸フラスコに導入し、イソシアネートベンゼン0.358 g (3.0 mmol)のアセトニトリル2 mlとの溶液を3℃で加え、この反応媒体を室温で10分間攪拌する。

40

溶媒を減圧下で蒸発させて固形物を生成し、これをエタノール30 mlに溶解し、50℃で酢酸中の5.7 M 臭酸溶液0.53 mlで処理する。生成した沈澱物を濾過し、エタノールで2回洗浄する。

こうして生成物0.649 gが白色の固形物の形態で得られる。

融点 : 229-231

【0006】

実施例 3 (化合物 No. 10)

50

N-メチル-N-フェニル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド ヒドロプロミド (1:1)

トルエン4 mlを加えて希釈したホスゲンのトルエンとの20%溶液0.69 ml (1.31 mmol)を25-mlの三ツ頸フラスコ(1.31 mmol)に導入し、この溶液を0℃まで冷却する。N-メチルアニリン0.127 g (1.12 mmol)およびピリジン0.11 mlのトルエン4 mlとの溶液を10分間にわたって加え、この混合物を0℃で30分間電磁的に攪拌する。

氷冷水10 mlを加え、有機相を分離する。25-mlの三ツ頸フラスコ中において、この溶液を、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン0.15 g (1.12 mmol)を含有するピリジン0.11 mlとの懸濁液に注入し、この混合物を30分間攪拌する。

クロロホルム10 mlを加え、得られた溶液を1 M 水酸化ナトリウム水溶液15 mlで洗浄し、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによりクロロホルム、メタノールとジエチルアミンとの95/5/0.5の混合物で溶離して精製する。

得られた生成物0.31 gをエタノール5 ml中に取り、臭酸水溶液0.109 mlを加える。ジイソプロピルエーテル5 mlを加えてこの媒体を希釈し、沈澱物を濾過により回収する。

こうして生成物0.387 gが白色の固形物の形態で得られる。

融点 : 292-293

【0007】

実施例 4 (化合物 No. 11)

[1,1'-ビフェニル-4-イル] 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシレートヒドロプロミド (1:1)

4.1. [1,1'-ビフェニル4-イル]クロロホルメート

Bull. Soc. Chim. Fr. (1967)に記載されている方法に従って製造

[1,1'-ビフェニル]-4-オール 2.00 g (11.75 mmol)のジクロロメタン50 mlとの懸濁液を50-mlの三ツ頸フラスコに導入し、鉱油中の60% ナトリウム水素化物 0.47 g (11.75 mmol)を少量づつ加え、溶媒を減圧下で蒸発させる。得られた白色の固形物をホスゲンのトルエンとの20%溶液6.84 ml (12.92 mmol)に30℃で1時間にわたって加え、接触させた状態で3時間放置する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を石油エーテル中でトリチュレートし、濾過して鉱物を除去し、溶媒を減圧下で蒸発させる。

こうして粗成物0.89 gが得られる。

融点 : 36

【0008】

4.2. [1,1'-ビフェニル4-イル] 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシレートヒドロプロミド (1:1)

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン0.15 g (1.19 mmol)およびトリエチルアミン0.33 ml (2.38 mmol)のクロロホルム10 mlとの溶液を50-mlの三ツ頸フラスコに導入し、この混合物を0℃まで冷却し、先に得たクロロホルメートのクロロホルム10 mlとの溶液を10分間にわたって加える。この混合物を0℃で10分間攪拌し、温度を周囲温度に上げ、室温で18時間放置する。

1 M 水酸化ナトリウム15 mlを加え、この混合物をクロロホルムで抽出する。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、クロロホルム、メタノールとジエチルアミンとの98/2/0.2の混合物で、次いで96/4/0.4の混合物で溶離して精製する。

得られた生成物0.31 gをエタノール5 mlに溶解し、この溶液を臭酸水溶液0.109 ml (0.96 mmol)で処理し、ジイソプロピルエーテル5 mlを加え、沈澱物を濾過する。

こうして生成物0.387 gが白色の固形物の形態で得られる。

融点 : 292-293

【0009】

次の表に、この発明のいくつかの化合物の化学構造および物性を示す。

「塩」の欄において、「 H^+ 」は塩基形態の化合物を表わし、「HBr」は ヒドロプロミドを

10

20

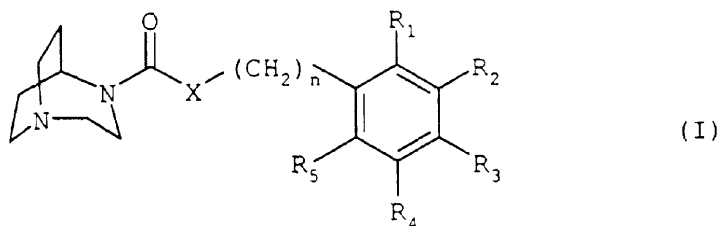
30

40

50

表わし、「ox」はオキサレートまたはエタンジオエートを表わす。酸：塩基のモル比をその隣に表示する。

【表 1】



10

No.	X	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	塩	m.p. (°C)
1	O	0	H	H	Cl	H	H	-	109-110
2	O	0	H	H	Br	H	H	-	115-116
3	O	0	H	H	CH ₃	H	H	-	92-93
4	O	0	H	H	OCH ₃	H	H	-	83.5
5	O	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	239-240
6	O	0	H	H	NO ₂	H	H	-	98
7	O	0	H	H	F	H	H	-	66-68
8	NH	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	229-231
9	O	1	H	H	H	H	H	HBr 1:1	175.5-176
10	NCH ₃	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	206-207
11	O	0	H	H	C ₆ H ₅	H	H	HBr 1:1	292-293
12	O	0	Br	H	H	H	H	-	87-88
13	O	0	CH ₃	H	H	H	H	ox 1:1	164-166
14	O	0	H	CH ₃	H	H	H	ox 1:1	164-166
15	O	0	H	OCH ₃	H	H	H	ox 1:1	152-154
16	O	0	H	CF ₃	H	H	H	ox 1:1	95-96
17	O	0	H	OCH ₂ O		H	H	-	123-124
18	O	0	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	-	130-131
19	O	0	H	F	F	H	H	ox 1:1	171-173
20	O	0	H	Cl	Cl	H	H	ox 1:1	174-178
21	O	0	H	H	OCF ₃	H	H	ox 1:1	204-205
22	O	0	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	ox 1:1	202-203
23	O	0	H	H	OC ₆ H ₅	H	H	-	107-108

20

30

40

【0010】

この発明の化合物を試験の対象とし、それによりその治療的特性を明らかにした。

Marks および Collins, J.Pharmacol.Exp.Ther. (1982) 22 554および Marksら, Mol. Pharmacol. (1986) 30 427に記載されている方法に従い、₇ サブユニットを含むニコチン受容体に対するその親和性に関しても、この発明の化合物を研究した。

150~200-g のオスのラットを断頭し、全ての脳をすみやかに採取し、15容量の0.32 M スクロース溶液中でポリトロン (Polytron) (登録商標) 粉砕機によりホモジナイズし、次

50

いでこれを1000 gで10分間遠心分離する。ペレットを除去し、この上澄みを4、8000 gで20分間遠心分離する。ペレットを回収し、15容量の2回蒸留した水中でポリトロン粉碎機により4でホモジナイズする。次いでこれを8000 gで20分間遠心分離する。ペレットを除去し、この上澄みおよび軟膜を40,000 gで20分間遠心分離する。ペレットを回収し、4で15容量の2回蒸留した水で再懸濁させ、これを40,000 gで20分間再度遠心分離し、-80で貯蔵する。

【0011】

実験当日に、組織をゆっくり解凍し、5容量の緩衝液に懸濁させる。この膜懸濁液150 μ lを、暗所にて試験化合物の存在下または非存在下、37で30分間プレインキュベートする。次いで、膜を、暗所にて0.05%のポリエチレンジイミンを含有する最終容量250 μ lの20 mM HEPES緩衝液中の1 nM [3 H]-ブンガロトキシン 50 μ lの存在下、37で60分間インキュベートする。予め0.5% ポリエチレンジイミンで3時間処理しておいたワットマン (Whatman) GF/C (登録商標) 濾紙で濾過することにより、この反応を停止する。この濾紙を4の緩衝液5 mlで2回すすぎ洗いをし、各濾紙に保持されている放射活性を液体シンチグラフィにより測定する。非特異的結合を、-ブンガロトキシンの存在下、最終的に1 μ Mで求める。非特異的結合は、濾紙に回収された全ての結合の約60%である。調べた化合物の各濃度について、[3 H]-ブンガロトキシンの特異的結合の阻害%を求め、次いでIC₅₀、すなわち特異的結合を50%阻害する化合物の濃度を計算する。親和性が最も高いこの発明の化合物のIC₅₀ 値は、0.04 ~ 0.5 μ Mの間である。

【0012】

上記の試験結果から、この発明の化合物はニコチン受容体の γ サブユニットに対するリガンドであることが判る。

これらの結果から、ニコチン受容体の機能不全に関連する疾患、特に中枢神経系または胃腸系レベルでの疾患の処置または予防におけるこの発明の化合物の使用が示唆される。

中枢神経系レベルでは、これらの疾患には、アルツハイマー病、病理学的老化（老化に伴う記憶機能障害、AAMI）、パーキンソン症候群、トリソミー21（ダウン症）、コルサコフアルコール症候群、血管性痴呆（多梗塞痴呆、MID）に関連する認識機能障害、さらに詳しくは記憶機能障害、ならびに注意機能障害が含まれる。

また、この発明の化合物は、パーキンソン病や、他の神経学的疾患たとえばハンティングトン舞蹈病、ジルデラツレーット症候群、晩発性ジスキネジー、および運動亢進症に見られる運動性障害の処置に有用であろう。

【0013】

さらに、この発明の化合物は、脳血管性事故および脳低酸素性事故の治療的または徴候的処置に用いることができ得る。

この発明の化合物は、精神医学的病態：精神分裂症、うつ病、不安、パニック発作、または強迫行動のケースに用いることができる。

この発明の化合物は、タバコ、アルコール、および依存を誘発する種々の物質、たとえばコカイン、LSD、大麻、およびベンゾジアゼピンの使用中止による症状を予防することができる。

胃腸系レベルでは、この発明の化合物は、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性大腸症候群、および肥満の処置に有用であろう。

この目的に対して、この発明の化合物は、適当な賦形剤と組み合わせ、一日当たり0.01 ~ 20 mg/kgの投与量を含む、錠剤、糖衣錠剤、硬質ゼラチンカプセル剤、軟質ゼラチンカプセル剤、経口または注射可能な懸濁剤または液剤たとえばシロップ剤またはアンブル、経皮貼付剤などのような腸溶性投与、非経口投与、または経皮投与に適したいずれかの組成物の形態で与えることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ラルドノワ, パトリック
フランス、エフ - 9 2 3 4 0 ブール - ラ - レヌ、リュ ヴァラング 1 8
- (72)発明者 ロショ, アリステール
フランス、エフ - 9 4 2 2 0 シャラントン、リュ ド パリ 9 5
- (72)発明者 スドレ, アラン
フランス、エフ - 9 2 7 0 0 コロンブ、リュ ヴィクトール - ユーゴー 9 7

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 0 0 3 8 5 (W O , A 1)
特開平 0 8 - 3 2 5 2 6 7 (J P , A)
B.R.deCosta et al., Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at .sigma. receptors. 2. Piperazines, bicyclic amines, bridged bicyclic amines, and miscellaneous compounds, J. Med. Chem., 1 9 9 3 年, Vo. 36, No.16, p.2311-2320

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07D 487/08
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)