

(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2009-537517

(P2009-537517A)

(43) 公表日 平成21年10月29日(2009.10.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/22 (2006.01)	C07D 491/22 C S P	4 C 0 5 0
A61K 31/439 (2006.01)	A61K 31/439	4 C 0 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-510923 (P2009-510923)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月16日 (2007.5.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月18日 (2008.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2007/000485
 (87) 国際公開番号 W02007/133155
 (87) 国際公開日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (31) 優先権主張番号 60/747,476
 (32) 優先日 平成18年5月17日 (2006.5.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/824,975
 (32) 優先日 平成18年9月8日 (2006.9.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉

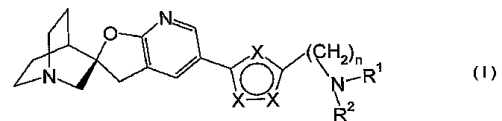
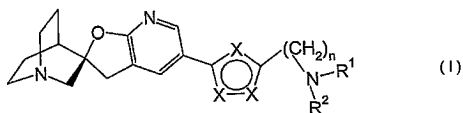
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチン性アセチルコリン受容体リガンド101

(57) 【要約】

本発明は式 I

【化1】



(式中、X、n、R¹およびR²は本明細書で定義された通りである)

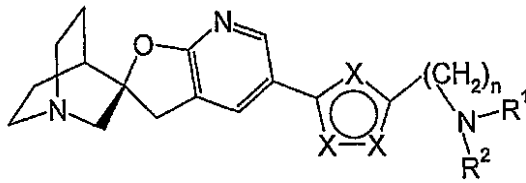
のニコチン性アセチルコリン受容体リガンド、ジアステレオマー、エナンチオマー、薬学的に許容しうる塩、それらの製造法、それらを含む医薬組成物およびそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

10

[式中、X はそれぞれ独立して CH、O、S、N または NH から選択され、少なくとも 1 個の X は O、S、N または NH から選択され、そして多くて 1 個の X は O または S であり；

n は 0、1、2 または 3 であり；

R¹ および R² はそれぞれ独立して水素、-C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-CF₃、-CONR³R⁴、-CH₂NR³R⁴ または -CH₂OR³ から選択され；あるいは

R¹ および R² はそれらが結合している窒素と一緒に環原子として窒素、酸素および硫黄から選択された 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員のヘテロ芳香族環、または環原子として窒素、酸素および硫黄から選択された 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員の複素環を形成し；

20

R³ および R⁴ はそれぞれ独立して水素または -C₁₋₄ アルキル から選択され；そして

いずれのアルキル、シクロアルキル、アルケニル または アルキニル 部分も化学的に可能ならば 1、2、3 個またはそれ以上のハロゲン、-OH または =O 部分で置換されてもよい

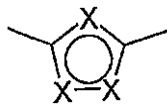
]

の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

部分

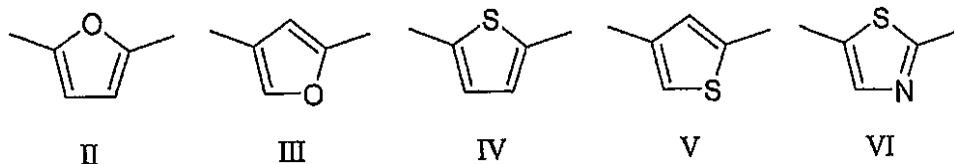
【化 2】



30

は式 II、III、IV、V または VI

【化 3】



40

の部分から選択される請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

R¹ および R² は独立して水素またはメチルから選択される請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】

n は 1 または 2 である請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマ

50

一、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

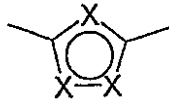
【請求項 5】

R¹およびR²はそれらが結合している窒素と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルから選択される請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

部分

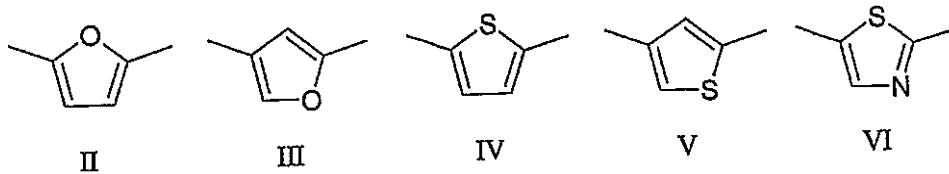
【化 4】



10

は式 II、III、IV、V または VI

【化 5】



20

の部分から選択され；

R¹およびR²は独立して水素またはメチルから選択され；そして

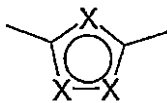
n は 1 または 2 である

請求項 1 記載の化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

部分

【化 6】



30

は式 II または IV の部分であり；

R¹およびR²は独立して水素またはメチルから選択され；そして

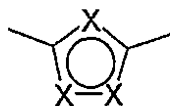
n は 1 または 2 である

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

部分

【化 7】



40

は式 II の部分であり；

R¹およびR²は独立して水素またはメチルから選択され；そして

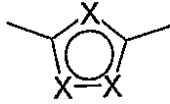
n は 1 または 2 である

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

部分

【化 8】



は式 I の部分であり；

R¹およびR²は独立して水素またはメチルから選択され；そして

n は 1 または 2 である

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 0】

N,N - ジメチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン；

N,N - ジメチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン；

N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン；

N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン；

N - メチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン；

N - メチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン；

(2R) - 5' - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]；

(2R) - 5' - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]；

N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン；

(2R) - 5' - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]；

(2R) - 5' - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]；

N - メチル - N - ({ 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メチル) シクロプロパンアミン；

N - メチル - N - ({ 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メチル) シクロプロパンアミン；

1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン；

1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン；および

1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン

からなる群より選択される化合物、あるいはその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体または薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 1】

7ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患または症状の患者に治療的に有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む該疾患または症状を治療または予防する方法。

【請求項 1 2】

疾患または症状は不安症、統合失調症、躁病または躁うつ病である請求項 1 1 記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 1 3】

治療的に有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む神経障害、精神障害または知的障害を治療または予防する方法。

【請求項 1 4】

疾患はアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患、時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望、疼痛または潰瘍性大腸炎である請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 5】

有効な量の請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む禁煙を促す方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩および少なくとも 1 種の薬学的に許容しうる希釈剤、潤滑剤もしくは担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 7】

- 7ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患または症状の患者に治療的に有効な量の請求項 1 6 記載の医薬組成物を投与することを含む該疾患または症状を治療または予防する方法。

【請求項 1 8】

疾患または症状は不安症、統合失調症、躁病または躁うつ病である請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】

治療的に有効な量の請求項 1 6 記載の医薬組成物を投与することを含む神経障害、精神障害または知的障害を治療または予防する方法。

【請求項 2 0】

疾患はアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患、時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望、疼痛または潰瘍性大腸炎である請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 1】

有効な量の請求項 1 6 記載の医薬組成物を投与することを含む禁煙を促す方法。

【請求項 2 2】

神経障害、精神障害、知的障害、アルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、不安症、統合失調症、躁病、躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患から選択される - 7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状を治療または予防するための薬剤の製造における請求項 1 記載の化合物、そのエナチオマーまたは薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 2 3】

時差ぼけ、疼痛または潰瘍性大腸炎を治療または予防するための、あるいは禁煙を容易にするための、あるいはニコチン含有製品への暴露によるものを含むニコチン中毒または渴望の治療を容易にするための薬剤の製造における請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はフロピリジン化合物またはその薬学的に許容しうる塩、それらの製造法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。本発明はニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) に結合する化合物、特に - 7ニコチン性アセチルコリン

10

20

30

40

50

受容体に結合する化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

統合失調症、臨床的不安症およびうつ病は絶えず何百万という人々に発症している。これらの疾患は人々の生活に対して深刻で持続する効果があり、患者および彼らの友人や親族に影響を与える脳障害である。

【0003】

統合失調症の患者は明瞭に考えたり、決定したりするのが困難なことが多い。彼らは現実の生活と空想をなかなか区別することができない。彼らはいわゆる陽性症状、例えば現実を反映していないことを経験する、また現実ではないことを見たり、信じたりする妄想または幻覚を示す；あるいは彼らは陰性症状を示し、通常の人々が持つ行動または感情に欠け、社会との接触を避け、情緒的に引きこもりがちになる。大抵、彼らは物事をやり始めても最後までやり通さないし、生活に喜びまたは興味を感じない；彼らは考えることと話すことに混乱し、無意味な行動を繰り返したりする。

【0004】

全般性不安障害(GAD)の人々は日常の事を過剰に抑制できないほど気にする。この絶え間ない悩みは日常の機能に影響を与え、その身体症状には発汗、吐き気、胃腸の不快感または下痢がある。患者はイライラしがちであり、ピリピリした感情を訴え、疲れやすく、なかなか眠れない。GADは他の不安症、うつ病または薬物乱用と一緒に起こりうる。悩みの程度、期間および頻度はいろいろだが、その問題に偏って患者の作業能率および集中力を妨げる。

【0005】

うつ病は身体、気分および思考に関わる病気である。それは人がどう食べたり寝たりするか、自分についてどう思うか、また物事についてどう考えるかに影響を与える。うつ病の人達は単に“自分を取り戻す”だけで回復することはない。治療なしだと、症状は何週間も、何ヶ月も、さらには何年も続く。大うつ病は人の働いたり、勉強したり、寝たり、食べたり、また生活を楽しんだりする能力を妨げる。日常生活に支障を来すほどのうつ病エピソードは一度しか起こらないが、より一般には生涯に数回起こりうる。気分変調症と呼ばれる比較的軽度のうつ病は人を無能にすることはないが、うまく機能させたり、気分よくさせたりすることができない長期にわたる慢性の症状である。気分変調症患者の多くは人生の一時期に大うつ病エピソードもまた経験する。双極性障害は躁うつ病とも呼ばれる他のタイプのうつ病である。それは他の形態のうつ病ほど一般的ではなく、双極性障害は舞い上がる躁状態と沈み込むうつ状態の間を揺れ動く気分変化を繰り返すことを特徴とする。気分の変化は時々劇的で急激であるが、殆どの場合は緩やかである。うつ期では、人はうつ病のありとあらゆるの症状を示す。躁期では、人は過度に活動的であり、饒舌であり、またエネルギーに満ち溢れている。躁状態の人は違った考え方をすることが多く、彼らの判断および社会的行動は深刻な問題および困惑を引き起こすように変化する；彼らは高揚し、壮大な計画を持ち、思慮の足りないビジネス上の決断を下し、空想にふける。治療しないと、躁病は精神病的状態に発展することもある。

【0006】

統合失調症、臨床的不安症およびうつ病は脳細胞の過活動、活動低下または不均衡な活動により発生すると考えられている脳障害である。脳細胞の活動やすべての思考および感情は脳細胞で受容体と相互作用する様々な脳の伝達物質の活動により起こると考えられている。アセチルコリンはそれにより脳細胞が互いに連絡する幾つかの伝達物質の1つである。アセチルコリンは数多くの種類の受容体と相互作用し、その幾つかはタバコに存在するニコチンの作用の影響を受けやすいニコチン性アセチルコリン受容体である。ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する化合物を統合失調症、不安症およびうつ病を含む様々な疾患、アルツハイマー病、認知障害または注意障害、トゥレット症候群、並びにパーキンソン病の治療において使用することはMcDonaldらの「ニコチン性アセチルコリン受容体：分子生物学、化学および薬理学」, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 第5章,

10

20

30

40

50

第30巻，第41～50頁(1995年)，Academic Press社(カリフォルニア州サンディエゴ)；およびWilliamsらの「神経のニコチン性アセチルコリン受容体」，Drug News & Perspectives，第7巻，第205～223頁(1994年)で検討されている。

【0007】

様々なニコチン性アセチルコリン受容体が知られているが、特に重要なものの1つは-7ニコチン性アセチルコリン受容体であり、-7受容体を標的にする化合物は特に統合失調症、不安症およびうつ病を治療するのに有益であると考えられる。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

10

本発明はニコチン性アセチルコリン受容体に対して活性な式 I
【化1】



I

20

[式中、Xはそれぞれ独立してCH、O、S、NまたはNHから選択され、少なくとも1個のXはO、S、NまたはNHから選択され、そして多くて1個のXはOまたはSであり；

nは0、1、2または3であり；

R¹およびR²はそれぞれ独立して水素、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-CF₃、-CONR³R⁴、-CH₂NR³R⁴または-CH₂OR³から選択され；あるいは

R¹およびR²はそれらが結合している窒素と一緒に環原子として窒素、酸素および硫黄から選択された1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員のヘテロ芳香族環、または環原子として窒素、酸素および硫黄から選択された1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員の複素環を形成し；

30

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素または-C₁₋₄アルキルから選択され；そして

いずれのアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル部分も化学的に可能ならば1、2、3個またはそれ以上のハロゲン、-OHまたは=O部分で置換されてもよい]の化合物に関する。

【0009】

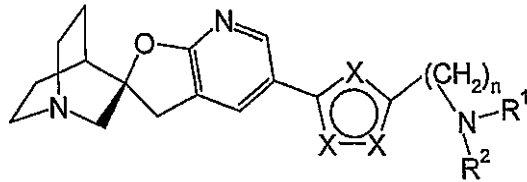
本発明はまた、式Iの化合物の立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体および薬学的に許容しうる塩、それらを含む医薬組成物および製剤、疾患および症状を治療するためにそれらを単独でまたは他の治療的に活性な化合物もしくは物質と組合せて使用する方法、それらを製造するために使用される方法および中間体、薬剤としてのそれらの使用、薬剤の製造におけるそれらの使用、並びに診断および分析目的のためのそれらの使用を包含する。本明細書で開示された化合物は選択的に-7ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、そのため特に統合失調症、不安症およびうつ病を治療するのに有用である。

40

【0010】

本化合物は式I

【化2】



I

[式中、Xはそれぞれ独立してCH、O、S、NまたはNHから選択され、少なくとも1個のXはO、S、NまたはNHから選択され、そして多くて1個のXはOまたはSであり；

nは0、1、2または3であり；

R¹およびR²はそれぞれ独立して水素、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-CF₃、-CONR³R⁴、-CH₂NR³R⁴または-CH₂OR³から選択され；あるいは

R¹およびR²それらが結合している窒素と一緒に環原子として窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員のヘテロ芳香族環、または環原子として窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員の複素環を形成し；

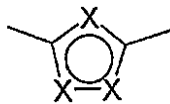
R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素または-C₁₋₄アルキルから選択され；そして

いずれのアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル部分も化学的に可能ならば1、2、3個またはそれ以上のハロゲン、-OHまたは=O部分で置換されてもよい]の化合物、その立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解できる前駆体および薬学的に許容しうる塩である。

【0011】

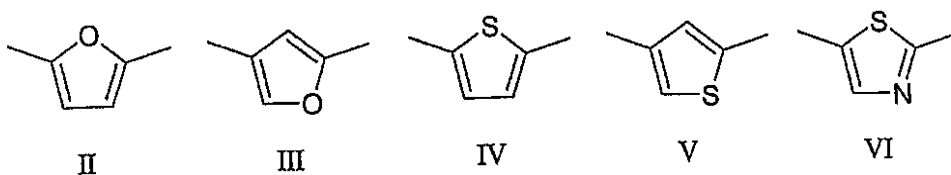
他の化合物は部分

【化3】



が式II、III、IV、VまたはVI

【化4】



の部分から選択される化合物である。

【0012】

他の化合物はR¹およびR²が独立して水素またはメチルから選択される化合物である。

【0013】

他の化合物はnが1または2である化合物である。

【0014】

さらに他の化合物はR¹およびR²はそれらが結合している窒素と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである化合物である。

【0015】

さらに他の化合物は部分

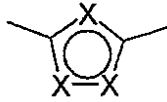
10

20

30

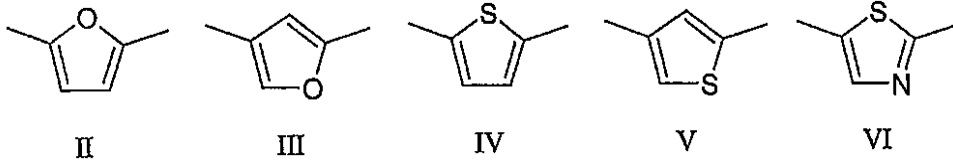
40

【化5】



が式II、III、IV、VまたはVI

【化6】



10

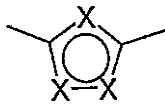
の部分から選択され；

R^1 および R^2 は独立して水素または C_{1-6} アルキルから選択され；そして
 n は1または2である化合物である。

【0016】

特定の化合物は部分

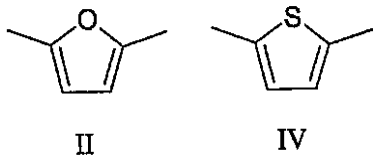
【化7】



20

が式IIまたはIV

【化8】



30

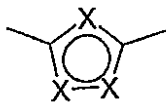
の部分から選択され；

R^1 および R^2 は独立して水素または C_{1-4} アルキルから選択され；そして
 n は1または2である化合物である。

【0017】

他の特定の化合物は部分

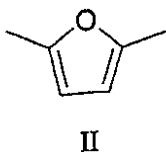
【化9】



40

が式II

【化10】



の部分であり；

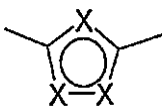
R^1 および R^2 は独立して水素、メチルまたはエチルから選択され；そして
 n は1または2である化合物である。

50

【0018】

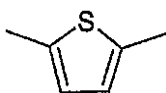
特定の化合物は

【化11】



部分が式IV

【化12】



IV

10

の部分であり；

R^1 および R^2 は独立して水素、メチルまたはエチルから選択され；そして

n は1または2である化合物である。

【0019】

特定の化合物は本明細書で開示される化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩である。

20

【0020】

他の見地において、本発明は1個またはそれ以上の原子が同じ元素の放射性同位体である式Iの化合物を包含する。この態様の特定の形態では、式Iの化合物はトリチウムで標識される。このような放射性標識化合物は放射性標識された出発物質を組み入れることにより、またはトリチウムの場合、公知の方法で水素をトリチウムと交換することにより合成される。公知の方法には(1)親電子性ハロゲン化を行ない、その後トリチウム源の存在下でハロゲンを還元する、例えばパラジウム触媒の存在下、トリチウムガスで水素化する方法、または(2)トリチウムガスおよび適当な有機金属(例えばパラジウム)触媒の存在下で水素をトリチウムと交換する方法がある。

【0021】

トリチウムで標識された化合物は α -7ニコチン性アセチルコリン受容体と結合し、その活性を作用、部分的な作用または拮抗作用により調節する新規な薬用化合物を発見するのに有用である。このようなトリチウム標識化合物は α -7ニコチン性アセチルコリン受容体と結合するリガンドの結合特性を評価するためにこのような化合物の置換を測定するアッセイで使用することができる。

30

【0022】

他の見地において、本発明は式Iの化合物および治療でのそれらの使用、並びにそれらを含む組成物に関する。

【0023】

さらに他の見地において、本発明はニコチン性アセチルコリン受容体の作用が介在する疾患の治療における式Iの化合物の使用を包含する。この見地の更に特定の態様では、本発明は α -7ニコチン性アセチルコリン受容体の作用が介在する疾患の治療における式Iの化合物の使用に関する。

40

【0024】

他の見地において、本発明は α -7ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患または症状の患者に治療的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む前記疾患または症状を治療または予防する方法を包含する。

【0025】

この見地に関する本発明の一態様は疾患が不安症、統合失調症、躁病または躁うつ病である治療法または予防法である。

50

【0026】

この見地に関する本発明の別の態様は治療的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む神経障害、精神障害または知的障害を治療または予防する方法である。

【0027】

この見地に関する本発明の別の態様は疾患がアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失または注意欠陥過活動障害である治療法または予防法である。

【0028】

この見地に関する本発明の別の態様は疾患がパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患である治療法または予防法である。

【0029】

この見地に関する本発明の別の態様は治療的に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望、疼痛および潰瘍性大腸炎の治療法または予防法である。

【0030】

この見地に関する本発明のさらなる別の態様は有効量の式Iの化合物を投与することを含む禁煙を促す方法である。

【0031】

この見地に関する本発明の別の態様は本発明の化合物および少なくとも1種の薬学的に許容しうる希釈剤、潤滑剤または担体を含有する医薬組成物である。

【0032】

更なる他の見地において、本発明は哺乳動物、好ましくはヒトのニコチン性アセチルコリン受容体神経伝達の機能障害から生じる前記症状または疾患を治療または予防するのに有効な量の式Iの化合物、そのエナンチオマーまたは薬学的に許容しうる塩および少なくとも1種の薬学的に許容しうる添加剤の希釈剤、滑沢剤または担体を含有するこのような症状または疾患を治療または予防するのに有用な医薬組成物に関する。

【0033】

この見地に関する本発明の別の態様は α -7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状を治療、改善または予防するための本発明の医薬組成物の使用に関する。

【0034】

この見地に関する本発明の別の態様は神経障害、精神障害または知的障害の治療または予防における式Iの化合物を含む医薬組成物の使用である。

【0035】

この見地に関する本発明の別の態様はアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、不安症、統合失調症、躁病、躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患、時差ぼけ、禁煙、ニコチン含有製品への暴露によるものを含むニコチン中毒、渴望、疼痛および潰瘍性大腸炎の治療または予防における式Iの化合物を含む医薬組成物の使用である。

【0036】

本発明の更なる見地は前記疾患または症状を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物、そのエナンチオマーまたは薬学的に許容しうる塩の使用である。

【0037】

本発明のこの見地に関する別の態様は α -7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

【0038】

この見地に関する本発明の別の態様は神経障害、精神障害または知的障害を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

10

20

30

40

50

【0039】

この見地に関する本発明の別の態様はアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失または注意欠陥過活動障害を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

【0040】

この見地に関する本発明の別の態様は不安症、統合失調症、躁病または躁うつ病を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

【0041】

この見地に関する本発明の別の態様はパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

10

【0042】

この見地に関する本発明の別の態様は時差ぼけ、疼痛または潰瘍性大腸炎を治療または予防するための薬剤の製造における式Iの化合物の使用である。

【0043】

別の見地において、本発明は禁煙を容易にするための、あるいはニコチン含有製品への暴露によるものを含むニコチン中毒または渴望の治療を容易にするための薬剤の製造における式Iの化合物の使用に関する。

【0044】

別の見地において、本発明は医薬組成物または製剤、疾患および症状を治療するための方法における他の治療的に活性な化合物または物質と組合せた式Iの化合物の使用、薬剤としての使用、並びに薬剤の製造における使用に関する。この見地に関する本発明の特定の態様は鎮静剤、催眠剤、抗不安薬、抗精神病薬、抗不安剤、精神安定剤などから選択される他の治療的に活性な化合物または物質を含有する。

20

【0045】

本明細書で開示した使用、方法、薬剤および医薬組成物に関して、使用される化合物の量および投与量はもちろん、使用される化合物、投与方法および所望の治療に応じて変動する。しかしながら、一般に式Iの化合物を動物の体重1kgあたり約0.1mg~約20mgの日用量で投与すると満足いく結果が得られる。このような投与量は1日に1~4回の分割した用量で、または徐放性形態で投与することができる。人間の場合、全日用量は5mg~1,400mg、より好ましくは10mg~100mgの範囲であり、経口投与に適した単位投与形態は2mg~1,400mgの本化合物を固体または液体の薬用担体、滑沢剤および希釈剤と混合して含有する。

30

【0046】

式Iの化合物、そのエナンチオマーおよび薬学的に許容しうる塩はそのまま、あるいは経腸または非経口投与に適した医薬製剤の形態で使用することができる。本発明の更なる見地によれば、好ましくは80質量%未満、より好ましくは50質量%未満の式Iの化合物を不活性な薬学的に許容しうる希釈剤、滑沢剤または担体と混合して含有する医薬組成物が提供される。

【0047】

希釈剤、滑沢剤および担体の例は：

- ・錠剤および糖衣錠の場合はラクトース、スターチ、タルク、ステアリン酸であり；
- ・カプセル剤の場合は酒石酸またはラクトースであり；
- ・注射液の場合は水、アルコール、グリセリン、植物油であり；
- ・坐剤の場合は天然油、硬化油またはロウである。

40

【0048】

各成分を混合することを含む前記医薬組成物の製造法もまた提供される。

【0049】

本明細書で開示される化合物はニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストである。理論に拘束されないが、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)サブタイプのアゴ

50

ニストは神経障害、精神障害および知的障害の治療または予防において有用であると考えられている。本発明の化合物は特に神経障害、精神障害および知的障害の治療または予防における薬剤として示唆されている。精神障害の例には統合失調症、躁病、躁うつ病および不安症がある。知的障害の例にはアルツハイマー病、学習障害、認知欠陥、注意欠陥、記憶喪失および注意欠陥過活動障害がある。本発明の化合物はまた、疼痛、慢性疼痛の治療において、さらにパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、トゥレット症候群、およびコリン作動性シナプスの欠損がある神経変性疾患の治療または予防において鎮痛剤として有用である。

【0050】

本化合物はさらに時差ぼけの治療または予防、禁煙の誘発、渴望に対する使用、ニコチン含有製品への暴露によるものを含むニコチン中毒の治療または予防において有用である。

10

【0051】

また、本発明の化合物は潰瘍性大腸炎の治療および予防において有用であると考えられる。

【0052】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物または生体内で加水分解できるエステル、あるいは式Iの化合物を含有する医薬組成物または製剤は次の化合物から選択される他の薬学的に活性な化合物(複数可)と一緒に、同時に、連続的に、または別々に投与することができる：

20

(i) 抗うつ剤、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エルザゾナン、エシタロプラム、フルボキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミプラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、レボキセチン、ロバルゾタン、セルトラリン、シブトラミン、チオニソキセチン(thionisoxetine)、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(ii) 非定型抗精神病薬、例えばクエチアピン、並びにその薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(iii) 抗精神病薬、例えばアミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンゾイソキシジル(benzisoxidil)、ピフェブルノクス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、ジベンザピン、ジバルプロエクス、デュロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリジン、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルラピン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフルオペラジン、トリメトジン、バルプロエート、バルプロ酸、ゾピクロン、ゾテピン、ジブラシドン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

30

(iv) 抗不安薬、例えばアルネスピロン、アザピロン、ベンゾジアゼピン、バルピツレート、例えばアジナゾラム、アルプラゾラム、バレゼパム(balezepam)、ベнтаゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロラゼパート、クロルジアゼポキシド、シプラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ホサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾラート、トレピパム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパム、ゾラゼパム、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

40

(v) 抗けいれん剤、例えばカルバマゼピン、バルプロエート、ラモトリギン、ギャバペンチン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(vi) アルツハイマー病治療薬、例えばドネペジル、メマンチン、タクリン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

50

(vii) パーキンソン病治療薬、例えばデプレニル、L-ドーパ、レキップ、ミラペックス；セレジンおよびラサジリンのようなMAOB阻害剤；タスマールのようなcomP阻害剤；A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストおよび神経型一酸化窒素合成酵素の阻害剤、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(viii) 片頭痛治療薬、例えばアルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルピタール、カベルゴリン、ジクロラルフェナゾン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ペルゴリド、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ゾミトリプタン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(ix) 卒中治療薬、例えばアブシキシマブ、アクチベース、NXY-059、シチコリン、クロベネチン、デスモテプラゼ、レピノタン、トラキソプロジル、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(x) 尿失禁治療薬、例えばダラフェナシン(darafenacin)、フラボキサート、オキシブチニン、プロピペリン、ロバルゾタン、ソリフェナシン、トルテロジン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(xi) 神経障害性疼痛治療薬、例えばギャバペンチン、リドダーム、プレガバリン、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(xii) 侵害受容性疼痛治療薬、例えばセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、パラセタモール、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；

(xiii) 不眠症治療薬、例えばアロパルピタール、アロニミド、アモバルピタール、ベンゾクタミン、ブタバルピタール、カブリド、クロラル、クロペリドン、クロレテート(clorelate)、デスクラモール、エスクロルピノール、エトミデート、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、メクロカロン、メラトニン、メフォバルピタール、メタカロン、ミダフルル、ニソパマート、ペントバルピタール、フェノバルピタール、プロポフォール、ロレタミド、トリクロホス、セコバルピタール、ザレプロン、ゾルピデム、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)；あるいは

(xiv) 気分安定剤、例えばカルパマゼピン、ジバルプロエクス、ギャバペンチン、ラモトリジン、リチウム、オランザピン、クエチアピン、バルプロエート、バルプロ酸、ペラバミル、並びにそれらの等価物、薬学的に活性な異性体(複数可)および代謝物(複数可)。

【0053】

このような併用製品は本発明の化合物を上記投与量の範囲内で、また他の薬学的に活性な化合物(複数可)を認可された投与量および/または公開文献に記載の投与量の範囲内で使用する。

【0054】

本発明の化合物は毒性が少なく、より効果的であり、作用時間が長く、幅広い活性を持ち、より強力で、副作用が少なく、容易に吸収され、または他の有用な薬理特性を示すという利点を有する。

【0055】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「C₁₋₆アルキル」は単独の、または他の基の一部としてのC₁₋₄アルキル基、これに限定されないが、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、t-ブチル、s-ブチル部分を包含し、当該C₁₋₄アルキル基は直鎖状または分枝状であり、そしてC₃₋₄アルキル基はシクロプロピルおよびシクロブチルのような環状アルキル部分を包含する。

【0056】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「C₂₋₆アルケニル」はC₂₋₄アルケニル、これに限定されないが、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよび3-ブテニルを包含する。

10

20

30

40

50

【0057】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「C₂₋₆アルキニル」はC₂₋₄アルキニル、これに限定されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルおよび3-ブチニルを包含する。

【0058】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アリール」はハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルキル、CN、NO₂およびCF₃から選択された1、2または3個の置換基を有することがあるフェニル環を意味する。

【0059】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「ヘテロアリール」は窒素、酸素および硫黄から選択された1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員のヘテロ芳香族環を意味し、そして「ヘテロシクリル」は窒素、酸素および硫黄から選択された1、2または3個のヘテロ原子を有する5-または6-員の複素環を意味するが、このようなヘテロ芳香族環または複素環は少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子を含有する。

10

【0060】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素または沃素を意味する。

【0061】

必要に応じて、ヒドロキシ、アミノまたは他の反応性基は標準テキストのGreeneおよびWutsの“Protecting groups in Organic Synthesis”，第3版(1999年)に記載のような保護基を使用して保護することができる。

20

【0062】

特に断りがなければ、反応は不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下、通常は約1～約3気圧、好ましくは周囲圧力(約1気圧)の圧力で行なわれる。

【0063】

化合物および中間体はそれらの反応混合物から標準技術により単離することができる。

【0064】

上記の式Iの化合物の酸付加塩には鉱酸の塩、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩；並びに有機酸を使用して生成した塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩およびフマル酸塩がある。

30

【0065】

式Iの化合物の酸付加塩は遊離塩基、またはその塩、エナンチオマーまたは保護誘導体を1当量またはそれ以上の適当な酸と反応させることにより生成することができる。反応は塩が不溶性である溶媒または媒質、あるいは塩が可溶性である溶媒、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル、または溶媒の混合物中に行なわれ、それは真空下で、または凍結乾燥により除去することができる。反応は複分解工程であってよく、またはイオン交換樹脂上で行なうことができる。

【0066】

式Iの化合物は互変異性体またはエナンチオマー形態で存在することができ、それらはすべて本発明の範囲内に包含される。種々の光学異性体は慣用の方法、例えば分別結晶法またはキラルHPLCを使用して化合物のラセミ混合物を分離することにより単離することができる。別法として、個々のエナンチオマーはラセミ化を引き起こさない反応条件下で適当な光学的に活性な出発物質を反応させることにより製造することができる。

40

【0067】

薬理試験

本発明の化合物の薬理活性は下記のような試験を使用して測定することができる：

【0068】

ラット海馬膜へ結合している¹²⁵I- - プンガロトキシシン(BTX)結合を測定することによる₇nAChR受容体における親和性のアッセイ

₇nAChR受容体を有するラット細胞膜は海馬組織を20容量の冷却均質化緩衝液(HB：構

50

成分の濃度(mM)：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン50；CaCl₂ 2；MgCl₂ 1；NaCl 120；KCl 5；pH 7.4)中で均質化することにより調製することができる。ホモジネートを1000×gで5分間遠心分離し、その上澄みを取り、ペレットを再び抽出し、遠心分離する。プールした上澄みを12,000×gで20分間遠心分離し、ペレット化した膜状物質を洗浄し、そしてHB中で再び懸濁させる。膜(30～150μg)をHB中、3nMの[¹²⁵I]-BTX、1mg/mLのウシ血清アルブミン(BSA)および試験化合物と一緒に室温で穏やかに振とうさせながら2時間インキュベートする。次に、膜はBrandelセルハーベスターを使用してWhatmanガラス繊維フィルター(厚さCまたはB)上で捕捉し、4回洗浄する。フィルターを予め1%BSA/0.01%PEI(ポリエチレンジアミン)水溶液で3時間処理することは低いフィルターブランク(1分あたりの総計数の0.07%)を生じるであろう。非特異的結合は100μMの(-)-ニコチンにより定量することができる。特異的結合は典型的には約75%である。

10

【0069】

膜への¹²⁵I-ブンガロトキシン(BTX)結合の結合を測定することによるヒト₇nAChR受容体における親和性のアッセイ

膜はヒト₇受容体を発現するHEK細胞から500～40000×gの膜画分を単離することにより調製することができる。このような膜は化合物とヒト₇受容体の結合を評価するためにラット脳膜について記載したようにして使用することができる。

【0070】

₇nAChR受容体アッセイで得られる結合データの分析

IC₅₀値および偽ヒル係数(n_H)は非線形曲線適合プログラムALLFIT(DeLean A, Munson P J およびRodbard DのAm. J. Physiol., 235, E97～E102(1977年))を使用して計算することができる。非線形回帰プログラムENZFITTER(Leatherbarrow, R. J.(1987年))を使用して飽和曲線をワンサイトモデルに適合させて[¹²⁵I]-BTXとラット₇nAChRの結合について1.7nMのK_d値を得た。K_i値は一般のCheng - Prusoff式：

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([リガンド] / K_D)^n)^{1/n} - 1)$$

(式中、n_H<1.5の場合はn値=1を使用し、n_H≥1.5の場合はn値=2を使用する)を使用して推定することができる。変動性を考慮してアッセイは3回重複して行なわれ、変動性は典型的には±5%である。K_i値は6～11以上の薬物濃度で定量することができる。

20

【0071】

有用な治療活性を有すると思われる本発明の化合物は₇nAChR受容体アッセイで10μM未満の結合親和力(K_i)を有する化合物である。

30

【0072】

本発明の化合物は毒性が少なく、より効果的であり、作用時間が長く、幅広い活性を持ち、より強力で、副作用が少なく、容易に吸収され、または他の有用な薬理特性を示すという利点を有する。

【0073】

一般的な実験手順および条件

市販の試薬をさらに精製することなく使用した。特に断りがなければ、質量スペクトルは親分子イオンについてm/zとして記録した。室温(rt)は20～25℃を意味する。

40

【0074】

マイクロ波加熱はPersonal Chemistry Smith SynthesizerまたはPersonal Chemistry Emrys Optimizer(単一モード、2.45GHz、最大300W)を使用して行なった。超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)は所定の化合物および中間体を精製するための手段として行なった。

【0075】

LCMS・HPLC法は一般にAgilent Zorbax 5μSB-C8カラム(2.1mm×5cm)を使用して行なった。溶媒：A=0.1%ギ酸を含む(H₂O+2%ACN)、B=0.05%ギ酸を含む(2%H₂O+98%ACN)。グラジエント：(0.5分の間中0%B、3分で60%B、6分で95%B)。

【0076】

50

使用される略語：

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
DCE	1,2 - ジクロロエタン	
DME	1,2 - ジメトキシエタン	
ES ⁺	エレクトロスプレー	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
h	時間	10
Hz	ヘルツ	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
MeOH	メタノール	
min	分	
MS	質量分析	
m/z	質量対電荷	
nBuLi	n - ブチルリチウム	
rt	室温	
NMR	核磁気共鳴	20
THF	テトラヒドロフラン	

【 0 0 7 7 】

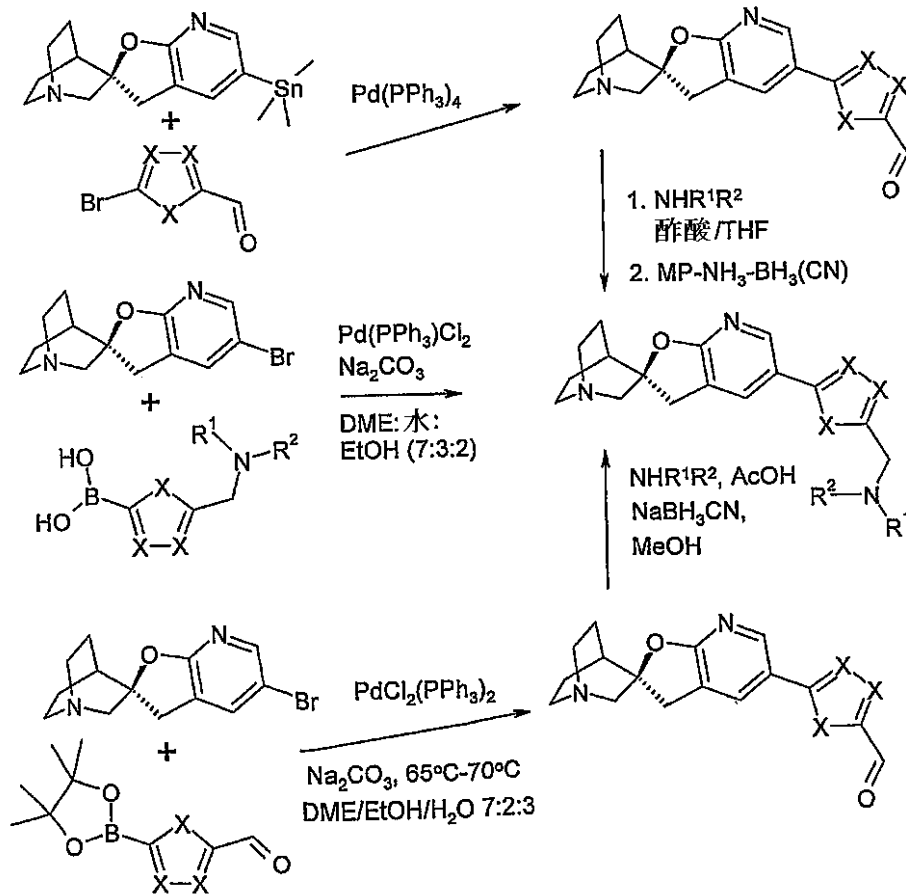
製造法

式 I の化合物を合成するために使用することができる方法にはスキーム 1 に示される手順および実施例に記載した方法と類似の方法がある。スキーム 1 において、X、n、R¹およびR²は式 I の化合物について定義された通りである。

【 0 0 7 8 】

スキーム 1

【化 1 3】



10

20

【 0 0 7 9】

本発明の化合物、または本発明の化合物の合成において使用される中間体の芳香族置換基は芳香族置換反応、既存の置換基を変更するための官能基変換、またはそれらの組合せを使用することにより導入できることは当業者により理解されよう。このような反応は上記工程の前または直後に行なうことができる。このような方法の試薬および反応条件は当該技術分野で知られている。使用することができる方法の具体例として、例えばニトロ化、ハロゲン化またはアシル化による芳香族環の求電子的官能基化；例えば接触水素化のような還元によるニトロ基のアミノ基への変換；アミノ基またはヒドロキシル基のアシル化、アルキル化、スルホニル化；ジアゾニウム塩中間体への変換、続いてジアゾニウム塩の求核置換反応またはフリーラジカル置換反応による他の官能基によるアミノ基の置換；あるいは例えば求核置換反応または有機金属触媒置換反応による他の官能基によるハロゲンの置換が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【実施例】

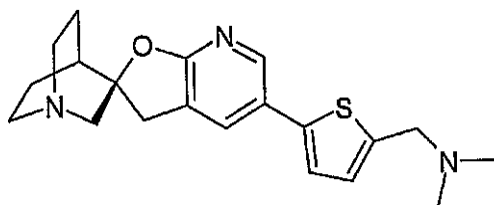
【 0 0 8 0】

〔実施例 1〕

N,N - ジメチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン

40

【化14】

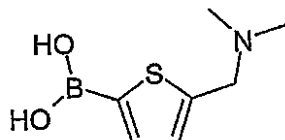


【0081】

a) {5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル} ボロン酸

10

【化15】



DCE(30mL)中における5 - ホルミル - 2 - チオフェンボロン酸(500mg、3.2ミリモル)の懸濁液にジメチルアミン塩酸塩(520mg、6.3ミリモル)、次にトリエチルアミン(0.9mL、6.5ミリモル)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.36g、6.3ミリモル)を一度に加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、それを30mLのMeOHでクエンチし、短時間攪拌し、真空下で濃縮した。この残留物にCH₂Cl₂/Et₂O混合物を加えて固体を析出させ、それをろ過し、Et₂Oで洗浄した。得られた有機層を濃縮して粘稠な油状物を得、それをさらに精製することなく使用した。

20

【0082】

b) 10mLのDME : H₂O : EtOH混合物(7 : 3 : 2)中における{5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - チエニル}ボロン酸(2.23ミリモル)の溶液に(2R) - 5' - プロモ - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン](330mg、1.11ミリモル)を加えた。反応混合物を均一になるまで数分間攪拌し、その時点でPd(PPh₃)₂Cl₂(77mg、0.11ミリモル)、次にNa₂CO₃固体(945mg、8.92ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂でバージし、65℃で一晩加熱した。反応混合物を回転蒸発により濃縮し、水およびCHCl₃に分配した。有機層を単離し、水層を4 × 50mLのCHCl₃で抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮して粘稠な油状物を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより処理し、9.5 : 0.5のCHCl₃および7.0Mアンモニア(メタノール中)を使用して溶離した。表題化合物をエーテル中で摩砕することによりさらに精製し、固体(150mg)として単離した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 1.58 - 1.65 (m, 1H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.92 - 2.98 (m, 2H), 3.07 (d, J = 16Hz, 1H), 3.18 (d, J = 17Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16Hz, 1H), 3.54 (d, J = 17Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.94 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4Hz, 1H); MS ES⁽⁺⁾, m/z = 356 (M + Na)。

30

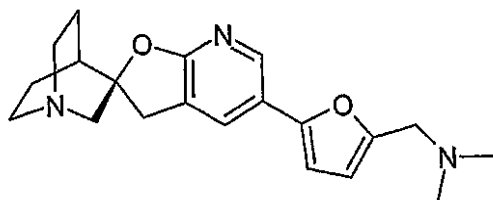
40

【0083】

〔実施例2〕

N,N - ジメチル - 1 - {5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル}メテナミン

【化16】

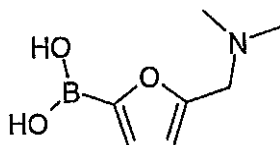


【0084】

a) {5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - フリル} ボロン酸

10

【化17】



DME(1.0mL)中における(5 - ホルミル - 2 - フリル)ボロン酸(50mg、0.36ミリモル)の溶液に、THF中におけるジメチルアミンの2.0M溶液(0.53mL、1.0ミリモル)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、その後樹脂に結合したMP - BH(OAc)₃(2.2ミリモル/g、0.33g、0.714ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、さらにTHF中における1当量のジメチルアミンを加え、攪拌を一晩続けた。反応混合物をガラスウールのプラグを通してろ過し、樹脂をDMEで洗浄した。所望の化合物を含有するTHF/DMEろ過溶液をそのまま次の反応で使用した。

20

【0085】

b) 2.5mLのDME : H₂O : EtOH混合物(7 : 3 : 2)中における{5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - フリル}ボロン酸(0.25ミリモル)の溶液に、(2R) - 5' - プロモ - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン](37mg、0.12ミリモル)を加えた。反応混合物を均一になるまで数分間攪拌し、その時点でPd(PPh₃)₂Cl₂(9mg、0.012ミリモル)、次にNa₂CO₃固体(53mg、0.5ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂でバージし、65度で4.5時間加熱した。反応混合物を水およびCHCl₃に分配した。有機層を単離し、水層を2 × 50mLのCHCl₃で抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮した。生成物を溶離剤として9.0 : 1.0のCHCl₃および7.0Mアンモニア(メタノール中)を使用する分取用プレートクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を粘稠な油状物(30mg)として単離した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 1.59 - 1.63 (m, 1H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.83 - 2.86 (m, 2H), 2.92 - 2.95 (m, 2H), 3.06 (d, J = 16Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16Hz, 1H), 3.54 (d, J = 16Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.38 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2Hz, 1H); MS ES⁽⁺⁾, m/z = 340 (M + Na)。

30

【0086】

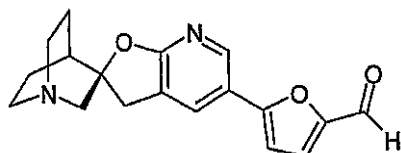
別法として、N,N - ジメチル - 1 - {5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル}メテナミンは下記の方法によりアルデヒドを経て製造することができる。

40

【0087】

a) 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フルアルデヒド

【化 1 8】



400mLのDME : H₂O : EtOH混合物(7 : 3 : 2)中における(2R) - 5' - ブロモ - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン](6 g、20.3ミリモル)の溶液に、5 - ホルミル - 2 - フランボロン酸(5.67 g、40.5ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂で(直接溶媒に)パージし、均一になるまで10分間攪拌した。反応混合物にNa₂CO₃固体(8.6 g、81.0ミリモル)、次にPd(PPh₃)₂Cl₂(711mg、1.0ミリモル)を加えた。反応混合物を再びN₂で10分間パージし、次に65 °Cで6時間加熱した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、回転蒸発器で濃縮した。得られた残留物をCHCl₃で希釈し、珪藻土を通してろ過した。CHCl₃ろ液を濃縮し、得られた残留物を1N HClで希釈し、EtOAc(3 × 150mL)で抽出した。2N NaOH水溶液(pH ~ 12)を加えて酸性の水層を塩基性にし、塩基性の水溶液をCHCl₃(3 × 150 mL)で抽出した。合一したCHCl₃層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮して固体を得た(5.79g、収率92%)。この物質をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 1.46 - 1.53 (m, 1H), 1.68 - 1.71 (m, 2H), 2.03 - 2.04 (m, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 2.78 - 2.94 (m, 3H), 2.97 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.00 - 3.04 (m, 1H), 3.07 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.47 (d, J = 16.5Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 311 (M + H⁺)。 10

【 0 0 8 8】

b) N,N - ジメチル - 1 - { 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン

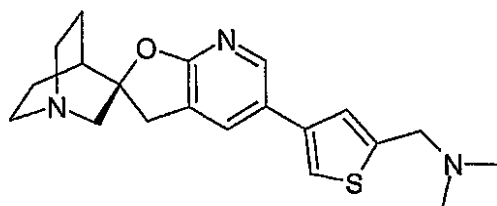
メタノール(180mL)中における5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フルアルデヒド(5.8 g、18.7ミリモル)の溶液にN₂下、室温でジメチルアミン(18.7mLの2.0M THF溶液、37.3ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、AcOH(4.3mL、74.7ミリモル)を加え、次にNaBH₃CN(1.74 g、28.0ミリモル)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、回転蒸発により濃縮した。得られた残留物を飽和K₂CO₃水溶液で希釈し、CHCl₃(4 × 100mL)で抽出した。合一したCHCl₃層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮して粘稠な残留物を得た。生成物を9.5 : 0.5のCHCl₃および7.0Mアンモニア(MeOH中)を使用するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製して所望の化合物を溶離した。 30

【 0 0 8 9】

【 実施例 3】

N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル } メテナミン

【化 1 9】



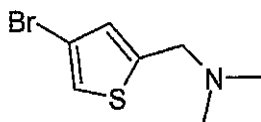
【 0 0 9 0】

下記のように、実施例 3 の化合物を実施例 1 で使用した方法と同様の方法により製造した。

【 0 0 9 1】

a) 1 - (4 - ブロモ - 2 - チエニル) - N,N - ジメチルメテナミン

【化 2 0】



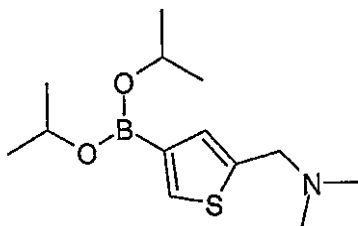
EtOH(130mL)中における4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボキシアルデヒド(5 g、26.3ミリモル)の溶液にN₂下、室温でTHF中のジメチルアミン(20mLの2.0M溶液、40ミリモル)、次にAcOH(1.9mL)を加えた。次にNaBH₃CN(2.1 g、34ミリモル)を反応混合物に5分間で少しずつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で希釈し、CHCl₃(3 × 50mL)で抽出した。合一した有機層を濃縮し、得られた残留物を1N HClで希釈し、CHCl₃で洗浄した。飽和NaHCO₃溶液を加えて酸性の水層を塩基性にし、CHCl₃(3 × 50mL)で抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮した(収率86%)。生成物をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 2.26 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.92 (明らかなs, 1H), 7.31 (d, J = 2Hz, 1H)。

10

【0092】

b) {5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - チエニル} ボロン酸ジイソプロピル

【化 2 1】



20

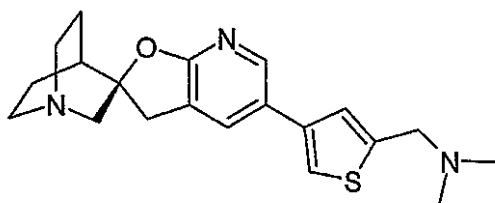
N₂下、-78 でTHF(130mL)中における1 - (4 - ブロモ - 2 - チエニル) - N,N - ジメチルメタンアミン(2.8 g、12.8ミリモル)の溶液にホウ酸トリ - イソプロピル(4.4mL、19.2ミリモル)を加えた。反応混合物を短時間攪拌し、次にシリンジでnBuLi (12mLの1.6Mヘキサン溶液)を滴加した。反応混合物を-78 で6.5時間攪拌した後、回転蒸発により濃縮した。得られた白色の固体をさらに精製することなく使用した。

30

【0093】

c) N,N - ジメチル - 1 - {4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - チエニル} メテナミン

【化 2 2】



40

120mLのDME : H₂O : EtOH混合物(7 : 3 : 2)中における{5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - チエニル} ボロン酸ジイソプロピル(3.6 g、13ミリモル)の溶液に、(2R) - 5' - ブロモ - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン](2.0 g、6.75ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂でパージし、均一になるまで数分間攪拌し、その時点でNa₂CO₃(2.9 g、27ミリモル)、次にPd(PPh₃)₂Cl₂(236mg、0.34ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂で10分間パージし、次に75 で2時間、室温で一晩加熱した。反応混合物を回転蒸発により濃縮した。得られた残留物をCHCl₃で希釈し、珪藻土を通してろ過した。有機層のろ液を濃縮し、得られた残留物を1N HClで希釈し、EtOAc(3回)で抽出した。次に2N NaOHを加えて酸性の水層を塩基性にし、CHCl₃(4 × 100mL)で抽出した。合一

50

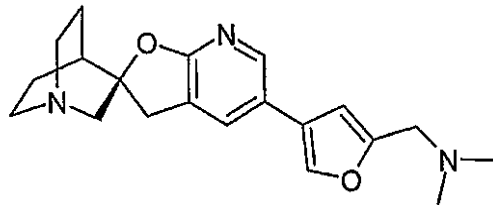
した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、濃縮して粘稠な油状物を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより処理し、9.5 : 0.5の CHCl_3 および7.0Mアンモニア(メタノール中)を使用して溶離した。表題化合物を Et_2O 中で摩砕することによりさらに精製し、単離した(1.5 g、収率62%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) 1.58 - 1.64 (m, 1H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.18 - 2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.83 - 2.86 (m, 2H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.26 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); MS ES^+ , $m/z = 356$ ($\text{M} + \text{Na}^+$).

【0094】

〔実施例4〕

N,N-ジメチル-1-{4-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フリル}メテナミン

【化23】



10

20

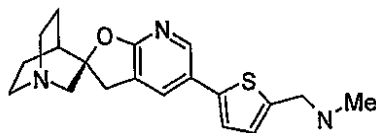
実施例4の化合物は実施例2で使用した方法と同様にして製造することができる。

【0095】

〔実施例5〕

N-メチル-1-{5-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-チエニル}メテナミン

【化24】



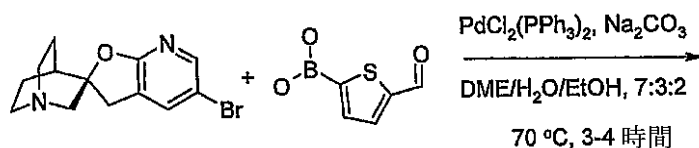
30

実施例5の化合物は実施例2の別法と同様にして、または下記のスキーム2に従って製造することができる。

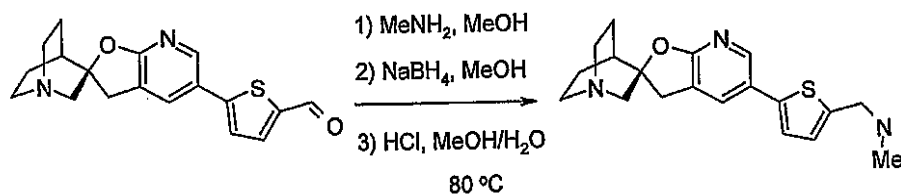
【0096】

スキーム2

【化25】



40



【0097】

a) 5-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリ

50

ジン] - 5' - イル]チオフェン - 2 - カルボアルデヒド

150mLのDME / H₂O / EtOH(7 : 3 : 2)中における(2R) - 5' - ブロモ - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン](スキーム1、3.2 g、10.8ミリモル)および(5 - ホルミル - 2 - チエニル)ポロン酸(3.37 g、21.6ミリモル)の攪拌溶液に、Na₂CO₃粉末(4.58 g、43.2ミリモル)を加えた。得られた混合物を室温においてN₂で15分間パージした後、ジクロロ[ビス(トリフェニルホスホラニル)]パラジウム(380mg、0.54ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂でさらに15分間パージした後、N₂下で3 ~ 4時間、70の油浴で加熱した。反応混合物を冷却し、次に減圧下で濃縮した。固体残留物を150mLのCHCl₃で処理し、得られた懸濁液を珪藻土のショートパッドを通してろ過した(ろ過ケーキを~100mLのCHCl₃で洗浄した)。合一したろ液を減圧下で濃縮した。黒っぽい固体を0.5 M HCl(100 ~ 150mL)およびEtOAc(~100mL)に取った。酸性の水層を分離し、黒っぽい有機層を0.5M HCl(2 × 50mL)でさらに洗浄した。合一した水層を1M NaOHでpH~12まで塩基性にし、CHCl₃(100mL、次に2 × 50mL)で抽出した。CHCl₃抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して3.5g(99%)の5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル]チオフェン - 2 - カルボアルデヒドを得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.50 (dddd, J = 12.8, 10.7, 6.7, 2.3Hz, 1H), 1.68 - 1.72 (m, 2H), 2.03 (t, J = 2.9Hz, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 14.7, 2.1Hz, 1H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 3.08 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 14.7, 1.6Hz, 1H), 3.48 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2Hz, 1H), 9.88 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 327 (M + H⁺)。 10

【 0 0 9 8 】

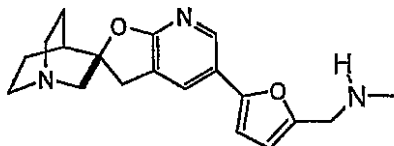
b) 40mLのMeOH中における5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル]チオフェン - 2 - カルボアルデヒド(1.5 g、4.6ミリモル)の攪拌懸濁液に、9.2mLのメチルアミンメタノール溶液(18.4ミリモル)を加えた。透明な溶液を室温で0.5時間攪拌した後、NaBH₄(524mg、3当量)を一度に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して黒色の残留物を得、それを60mLのMeOHに溶解し、30mLの4.0M HClで処理した。得られた溶液を80 で1 ~ 2時間加熱した。MeOHを減圧下で除去した。得られた酸性の水溶液を濃NaOH水溶液をpH > 12までゆっくりと加えることにより塩基性にし、CHCl₃(3 × 50mL)で抽出した。黒っぽい有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して黒色の残留物を得、それを次にショートバックシリカゲルカラム(5%、CHCl₃中の7M NH₃ / MeOH)により精製して黄色がかった固体を得、それを最小量のEt₂O(~20mL)で洗浄して少量の不純物を除去した。収量: 1.2 g (76%); ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.48 (ddd, J = 12.8, 10.7, 6.6, 2.3Hz, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 2.02 (t, J = 2.9Hz, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.77 - 2.93 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 14.7, 2.1Hz, 1H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 3.04 (d, J = 16.2Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 14.7, 1.8Hz, 1H), 3.43 (d, J = 16.2Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 6.87 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 342 (M + H⁺)。 30

【 0 0 9 9 】

〔実施例6〕

N - メチル - 1 - {5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル}メテナミン

【化26】



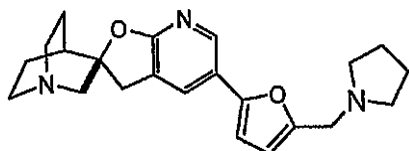
実施例 5 で使用した方法と同様の方法によりスキーム 2 により本化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 1.44 - 1.50 (m, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.79 - 3.04 (m, 6H), 3.42 (d, J = 16.3Hz, 1H), 3.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.24 (d, J = 3.1Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.1Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 326 (M + H⁺).

【 0 1 0 0 】

〔 実施例 7 〕

(2R) - 5' - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【 化 2 7 】



10

実施例 2 の別法と同様の方法を使用して本化合物を製造した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.52 (dddd, J = 2.6, 6.8, 10.2, 12.8Hz, 1H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.77 - 1.83 (m, 4H), 1.98 - 2.03 (m, 1H), 2.21 - 2.28 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 4H), 2.79 - 3.05 (m, 6H), 3.39 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.3Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.25 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 366 (M + H⁺).

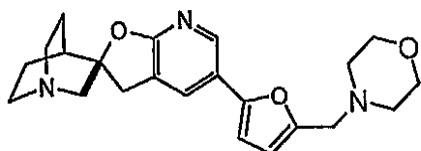
20

【 0 1 0 1 】

〔 実施例 8 〕

(2R) - 5' - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 2 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【 化 2 8 】



30

実施例 2 の別法と同様の方法を使用して本化合物を製造した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.50 (m, 1H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 2.53 (t, J = 4.6Hz, 4H), 2.82 - 3.06 (m, 6H), 3.39 (d, J = 13.8Hz, 1H), 3.43 (d, J = 16.3Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.73 (t, J = 4.6Hz, 4H), 6.28 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 382 (M + H⁺).

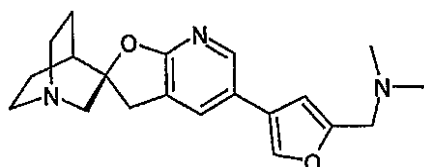
【 0 1 0 2 】

〔 実施例 9 〕

N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミン

40

【 化 2 9 】



Suzukiカップリング反応で遊離ボロン酸の代わりに5 - ホルミルフラン - 3 - ボロン酸ピナコールエステルを使用して、実施例 2 の別法と同様の方法を使用して本化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 1.57 - 1.63 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H),

50

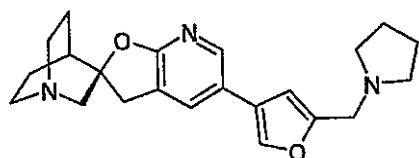
2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.83 - 2.87 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.16 (d, J = 17Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.53 (d, J = 18Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 340 (M + Na⁺).

【 0 1 0 3 】

〔 実施例10 〕

(2R) - 5' - [5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【 化 3 0 】



10

実施例 9 の N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミンについて使用した方法と同様の方法により本化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 1.57 - 1.63 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 6H), 2.03 (bs, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 1H), 2.62 - 2.64 (m, 4H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.16 (d, J = 17Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 366 (M + Na⁺).

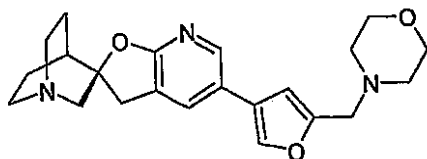
20

【 0 1 0 4 】

〔 実施例11 〕

(2R) - 5' - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3 - フリル] - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【 化 3 1 】



30

実施例 9 の N,N - ジメチル - 1 - { 4 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メテナミンについて使用した方法と同様の方法により本化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 1.57 - 1.63 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 2H), 2.03 (bs, 1H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 2.51 - 2.53 (m, 4H), 2.80 - 2.86 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.16 (d, J = 17Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.68 - 3.70 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 382 (M + Na⁺).

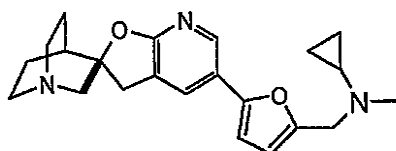
40

【 0 1 0 5 】

〔 実施例12 〕

N - メチル - N - ({ 5 - [(2R) - 3'H - スピロ[4 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2,2' - フロ[2,3 - b]ピリジン] - 5' - イル] - 2 - フリル } メチル)シクロプロパンアミン

【化32】



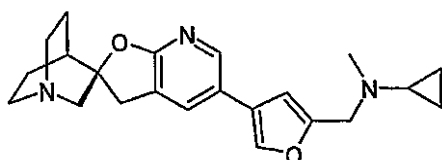
7 mLのMeOH中における実施例6で製造したN-メチル-1- {5- [(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フリル}メテナミン(140mg、0.4ミリモル)の攪拌溶液に、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ](トリメチル)シラン(410mg)を加え、次にAcOH(340mg、5.6ミリモル)およびNaBH₃CN(130mg、2.0ミリモル)を加えた。反応混合物を65 °Cの油浴で一晩加熱した。次にそれを室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液でクエンチし、CHCl₃(3 × 30 mL)で抽出した。有機層を合一し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。次に残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃中における5%の7M NH₃/MeOH)により精製して表題化合物(90mg、収率62%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 0.41 - 0.49 (m, 4H), 1.47 (dddd, J = 2.4, 6.7, 10.4, 12.8Hz, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.99 - 2.01 (m, 1H), 2.21 - 2.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 3H), 2.95 (dd, J = 2.4, 14.7Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.00 - 3.06 (m, 1H), 3.39 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.24 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.8Hz, 1H); MS E S⁺, m/z = 366 (M + H⁺).

【0106】

〔実施例13〕

N-メチル-N-({4- [(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フリル}メチル)シクロプロパンアミン

【化33】



実施例12で使用した方法と同様の方法により本化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 0.40 - 0.42 (m, 2H), 0.49 - 0.51 (m, 2H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.74 - 1.82 (m, 3H), 2.04 (bs, 1H), 2.18 - 2.23 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.82 - 2.86 (m, 2H), 2.94 - 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, J = 16Hz, 1H), 3.16 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.26 (d, J = 15Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2Hz, 1H); MS ES⁺, m/z = 366 (M + Na⁺).

【0107】

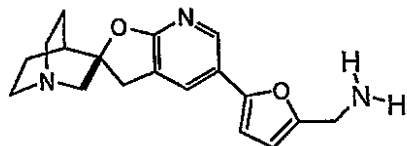
実施例14、15および16の化合物はスキーム1の方法により、または下記のようにして製造することができる。

【0108】

〔実施例14〕

1- {5- [(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フリル}メテナミン

【化34】



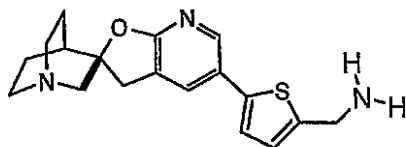
水素化容器にスパチュラの先一杯の水性懸濁液中のRa-Niを加えた。触媒をMeOH(2 × 2 mL)で洗浄し、その後、100mg(0.32ミリモル)の5-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フルアルデヒドのメタノール溶液(5 mL)および10mLの7M NH₃(MeOH中)を加えた。Parr振とう器(50psi、45、2 ~ 3時間)で水素化反応を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。次に残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤としてCHCl₃中における18%MeOH、2%NH₄OH)により精製して表題化合物(63mg、収率63%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.44 - 1.51 (dddd, J = 2.4, 6.7, 10.4, 12.8Hz, 1H), 1.66 - 1.70 (m, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 2.21 - 2.28 (m, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 3H), 2.95 (dd, J = 2.4, 14.7Hz, 1H), 3.02 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.00 - 3.07 (m, 1H), 3.39 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.43 (d, J = 16.5Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 6.20 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 312 (M + H⁺)。 10

【0109】

〔実施例15〕

1- {5-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-チエニル}メテナミン 20

【化35】



10mLのMeOH中における5-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド(326mg、1.0ミリモル)の溶液に、0.2mLの50%ヒドロキシルアミン水溶液(3.0ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮してオキシム中間体(300mg、88%)を得、それをさらに精製することなく使用した。 30

【0110】

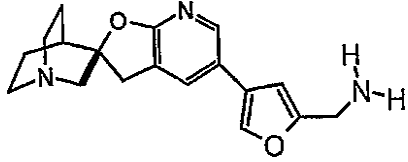
AcOH(4 mL)中におけるオキシム(280mg、0.8ミリモル)の攪拌溶液に、Zn粉末(390mg、6ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した(進行をLCMSにより監視した)。次に、それをMeOHで希釈し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液でクエンチし、CHCl₃(3 × 30mL)で抽出した。有機層を合一し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。次に残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤としてCHCl₃中における18%MeOH、2%NH₄OH)により精製して表題化合物(0.26 g、収率99%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.47 (dddd, J = 2.4, 6.7, 10.4, 12.8Hz, 1H), 1.68 - 1.71 (m, 2H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.23 - 2.27 (m, 1H), 2.78 - 2.93 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 2.4, 14.7Hz, 1H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 3.04 (d, J = 16.3Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 1.2, 14.7Hz, 1H), 3.44 (d, J = 16.3Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H); MS ES⁺, m/z = 328 (M + H⁺)。 40

【0111】

〔実施例16〕

1- {4-[(2R)-3'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-5'-イル]-2-フリル}メテナミン 50

【化 3 6】



実施例15で使用した方法と同様の方法により本化合物を製造した。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 1.55 - 1.65 (m, 1H), 1.69 - 1.87 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.81 - 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.15 (d, J = 16.7Hz, 1H), 3.27 (d, J = 14.7Hz, 1H), 3.51 (d, J = 16.7Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.8Hz, 1H) ; MS ES⁺ m/z = 312 (M + H⁺)。 10

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03087102 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), claim 3 line 15, line 21, the claims, examples --	1-23
X	WO 03087104 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), the claims, examples 5-6 --	1-23
X	WO 03087103 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), the claims, example 4 --	1-23
X	WO 02096912 A1 (ASTRAZENECA AB), 5 December 2002 (05.12.2002), the claims --	1-23
<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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 August 2007		05-09-2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000485

Box No. 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.: 11-15, 17-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-15, 17-21 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. Claims Nos.: 1-6 partly
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:
The scope of the claims 1-6, in as far as the expression "precursors thereof" is concerned, is so unclear (Article 6
.../...
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 No. 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000485

Box II.2

PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000485

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005030778 A1 (ASTRAZENECA AB), 7 April 2005 (07.04.2005), the claims, example 2 ----- --	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2007/000485
--

International patent classification (IPC)**C07D 491/22** (2006.01)**A61K 31/439** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 25/22** (2006.01)**A61P 25/34** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **BKYJIJZMST**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000485

WO	03087102	A1	23/10/2003	AU	2003225456	A	00/00/0000
				BR	0309343	A	15/02/2005
				CA	2482311	A	23/10/2003
				CN	1325500	C	11/07/2007
				CN	1662541	A	31/08/2005
				EP	1499618	A	26/01/2005
				IL	164509	D	00/00/0000
				JP	2005533012	T	04/11/2005
				MX	PA04010191	A	03/02/2005
				NO	20044996	A	18/01/2005
				SE	0201186	D	00/00/0000
				US	20050176745	A	11/08/2005
				ZA	200408333	A	29/03/2006
				SE	0203607	D	00/00/0000

WO	03087104	A1	23/10/2003	AU	2003224546	A	00/00/0000
				BR	0309345	A	15/02/2005
				CA	2482313	A	23/10/2003
				CN	1325501	C	11/07/2007
				CN	1662542	A	31/08/2005
				EP	1407533	A	14/04/2004
				EP	1499616	A	26/01/2005
				IL	164511	D	00/00/0000
				JP	2005534624	T	17/11/2005
				MX	PA04010190	A	03/02/2005
				NO	20044995	A	18/01/2005
				SE	0201185	D	00/00/0000
				US	20040239298	A	02/12/2004
				US	20050131003	A	16/06/2005
				ZA	200408338	A	02/11/2005
				SE	0203606	D	00/00/0000

WO	03087103	A1	23/10/2003	AU	2003224545	A	00/00/0000
				BR	0309342	A	15/02/2005
				CA	2482312	A	23/10/2003
				CN	1325499	C	11/07/2007
				CN	1659170	A	24/08/2005
				EP	1499615	A	26/01/2005
				IL	164613	D	00/00/0000
				JP	2005527588	T	15/09/2005
				MX	PA04010193	A	03/02/2005
				NO	20044997	A	18/01/2005
				SE	0201187	D	00/00/0000
				US	7186836	B	06/03/2007
				US	20050171106	A	04/08/2005
				US	20070142419	A	21/06/2007
				ZA	200408339	A	03/11/2005
				SE	0203608	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000485

WO	02096912	A1	05/12/2002	AT	353332	T	15/02/2007
				BR	0210075	A	17/08/2004
				CN	1294136	C	10/01/2007
				CN	1512995	A	14/07/2004
				DE	60218032	D	00/00/0000
				DK	1397366	T	07/05/2007
				EP	1397366	A,B	17/03/2004
				SE	1397366	T3	
				HK	1063787	A	06/07/2007
				IL	158735	D	00/00/0000
				JP	2004532877	T	28/10/2004
				MX	PA03010996	A	27/02/2004
				NO	20035333	D	00/00/0000
				NZ	529426	A	29/07/2005
				ZA	200308779	A	11/02/2005

WO	2005030778	A1	07/04/2005	AU	2004276061	A	07/04/2005
				BR	PI0414633	A	07/11/2006
				CA	2538705	A	07/04/2005
				CN	1856497	A	01/11/2006
				EP	1668016	A	14/06/2006
				JP	2007506719	T	22/03/2007
				KR	20060102328	A	27/09/2006
				MX	PA06003196	A	23/06/2006
				NO	20061819	A	26/06/2006

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 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(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, MT, 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, BH, 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, 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 フウェイ - ファン・チャン
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 クリストファー・ホルムクウィスト
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 アイフィーオン・フィリップス
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 1 . ブースウィン . ジョン・ビール・ドライブ 2 7

(72) 発明者 ティモシー・パイザー
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 トーマス・シンブソン
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 レベッカ・アーバネク
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ジェイムズ・ウッズ
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 フウェイ・シオン
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 .
 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC07 DD02 EE02 FF01 GG01 HH02 HH03
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA08 ZA12
 ZA15 ZA16 ZA18 ZA66 ZC39 ZC41