

(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2009-537598

(P2009-537598A)

(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)
<b>C O 7 D 471/08 (2006. 01)</b>	C O 7 D 471/08 C S P	4 C O 6 5
<b>A 6 1 K 31/551 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-511492 (P2009-511492)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成19年5月21日 (2007. 5. 21)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成20年11月20日 (2008. 11. 20)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/054869		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02007/135120	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成19年11月29日 (2007. 11. 29)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	60/802, 528	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成18年5月23日 (2006. 5. 23)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	PA200600704		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成18年5月23日 (2006. 5. 23)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 池田 幸弘
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規1, 4-ジアザーピシクロ [3, 2, 2] ノナン誘導体及びそれらの医学的使用

## (57) 【要約】

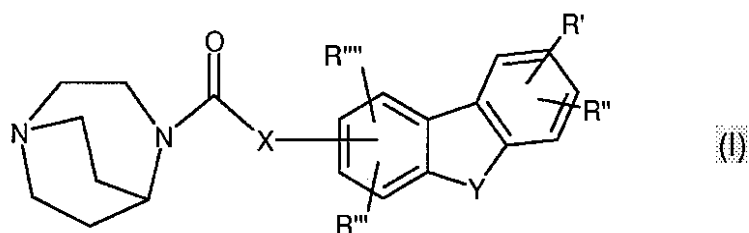
本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体におけるコリン作動性リガンド、並びにモノアミン受容体及び輸送体のモジュレーターであることが見出されている新規1, 4-ジアザ-ピシクロ [3, 2, 2] ノナン誘導体に関する。それらの薬理学的特性により、本発明の化合物は、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関係するものなど多様な疾患又は障害、平滑筋収縮に関係する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関係する疾患又は障害、炎症に関係する疾患又は障害、疼痛、及び化学物質の乱用の中止によって生じる禁断症状の治療に有用となり得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I によって表される 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

## 【化 1】



10

[ 式中、

X は、O 又は NH を表し、

Y は、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又は C = N - OZ を表し、Z は、水素又はアルキルを表し、

R'、R''、R'''、及び R'''' は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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 - オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す ]。

20

## 【請求項 2】

X が O 又は NH を表す、請求項 1 に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

## 【請求項 3】

Y が、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又は C = N - OZ を表し、Z が水素又はアルキルを表す、請求項 1 又は 2 に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

30

## 【請求項 4】

R'、R''、R'''、及び R'''' が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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 - オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

## 【請求項 5】

R'、R''、R'''、及び R'''' が全て水素を表す、請求項 4 に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

40

## 【請求項 6】

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸ジベンゾフラン - 3 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 ( 9 H - フルオレン - 2 - イル ) - アミド、

50

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステルである、  
請求項 1 に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の治療有効量の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体、又は医薬として許容可能なその付加塩、又はそのプロドラッグを、少なくとも 1 つの医薬として許容可能な担体又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 8】

コリン作動性受容体及び / 又はモノアミン受容体の調節に対して応答性である、ヒトを含む哺乳動物の疾患又は障害又は状態を治療、予防、又は緩和するための医薬組成物 / 医薬品を製造するための、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその付加塩の使用。

10

【請求項 9】

前記疾患、障害、又は状態が、認知障害、学習障害、記憶欠損及び記憶障害、ダウン症候群、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害 ( ADHD )、トゥレット症候群、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に係る認知障害又は注意欠陥、強迫性障害 ( OCD )、パニック障害、神経性食欲不振、過食症、及び肥満などの摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、AIDS - 認知症、老年性認知症、自閉症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、不安症、非OCD不安障害、痙攣性疾患、てんかん、神経変性障害、一過性無酸素症、誘発性神経変性、神経障害、糖尿病性神経障害、末梢性失読症、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、軽度疼痛、中程度又は重度疼痛、急性、慢性若しくは再発性の疼痛、片頭痛によって生じる疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に係る疼痛、治療後神経痛に係る疼痛、若しくは末梢神経損傷に係る疼痛、過食症、外傷後症候群、社会恐怖症、睡眠障害、偽認知症、ガンザー症候群、月経前症候群、後期黄体期症候群、線維筋痛、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早産、下痢、喘息、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、勃起困難、高血圧、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又は煙草などのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン、及びモルヒネなどのオピオイド、ベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピン様薬物、並びにアルコールを含む中毒性物質の使用の中止によって生じる禁断症状である、請求項 8 に記載の使用。

20

30

【請求項 10】

コリン作動性受容体及び / 又はモノアミン受容体の調節に対して応答性である、ヒトを含む動物生体の疾患又は障害又は状態を治療、予防、又は緩和する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体を、それを必要としているかかる動物生体に投与するステップを含む上記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体におけるコリン作動性リガンド、並びにモノアミン受容体及び輸送体のモジュレーターであることが見出されている新規 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体に関する。それらの薬理学的特性により、本発明の化合物は、中枢神経系 ( CNS )、末梢神経系 ( PNS ) のコリン作動系に係るものなど多様な疾患又は障害、平滑筋収縮に係る疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に係る疾患又は障害、炎症に係る疾患又は障害、疼痛、及び化学物質の乱用の中止によって生じる禁断症状の治療に有用となり得る。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

内因性コリン作動性神経伝達物質、アセチルコリンは、ムスカリン性アセチルコリン受容体 ( m A C h R ) 及びニコチン性アセチルコリン受容体 ( n A C h R ) の 2 種のコリン作動性受容体を介してその生物学的効果を発揮する。

## 【 0 0 0 3 】

記憶及び認知にとって重要な脳領域において、ムスカリン性アセチルコリン受容体はニコチン性アセチルコリン受容体よりも量的に有意であることが十分に確立されていることから、記憶関連障害の治療のための薬剤の開発を目的とした多くの研究は、ムスカリン性アセチルコリン受容体モジュレーターの合成に焦点を当てられてきた。

## 【 0 0 0 4 】

しかし近年、n A C h R モジュレーターの開発に関心がもたれるようになってきた。幾つかの疾患、即ちアルツハイマー型の老年性認知症、アルコール依存症に直接関係する器質性脳障害に起因する血管性認知症及び認知機能障害は、コリン作動系の変性に関連している。実際幾つかの C N S 障害は、コリン作動性欠損、ドーパミン作動性欠損、アドレナリン作動性欠損、又はセロトニン作動性欠損に起因し得る。

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 5 】

本発明は、ニコチン性受容体及び / 又はモノアミン受容体の新規モジュレーターを提供するものであり、これらのモジュレーターは、コリン作動性受容体、特にニコチン性アセチルコリン受容体 ( n A C h R ) 、セロトニン受容体 ( 5 - H T R ) 、ドーパミン受容体 ( D A R ) 、及びノルエピネフリン受容体 ( N E R ) 、並びにセロトニン ( 5 - H T ) 、ドーパミン ( D A ) 、及びノルエピネフリン ( N E ) の生体アミン輸送体に関する疾患又は障害の治療に有用である。

## 【 0 0 0 6 】

それらの薬理学的特性により、本発明の化合物は、中枢神経系 ( C N S ) 、末梢神経系 ( P N S ) のコリン作動系に関するものなど多様な疾患又は障害、平滑筋収縮に関する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関する疾患又は障害、炎症に関する疾患又は障害、疼痛、及び化学物質の乱用の中止によって生じる禁断症状の治療に有用となり得る。

## 【 0 0 0 7 】

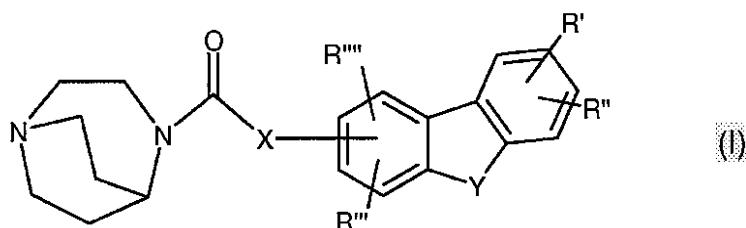
本発明の化合物はまた、様々な診断法における診断手段又はモニタ用薬剤として、特に i n v i v o 受容体画像 ( 神経画像 ) にとって有用となり得、標識形態又は非標識形態で使用する事ができる。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 8 】

本発明の第 1 の態様では、本発明は、式 I によって表される新規 1 , 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその塩を提供する。

## 【 化 1 】



[ 式中、

X は、O 又は NH を表し、

Y は、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又は C = N - OZ を表し、Z

10

20

30

40

50

は、水素又はアルキルを表し、

R'、R''、R'''、及びR''''は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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-オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す]。

【0009】

本発明の第2の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体、又は医薬として許容可能なその付加塩、又はそのプロドラッグを、少なくとも1つの医薬として許容可能な担体又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物を提供する。

10

【0010】

本発明のさらなる一態様では、コリン作動性受容体及び/又はモノアミン受容体の調節に対して応答性である、ヒトを含む哺乳動物の疾患又は障害又は状態を治療、予防、又は緩和するための医薬組成物/医薬品を製造するための、本発明の1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体又は医薬として許容可能なその付加塩の使用に関する。

【0011】

最後の一態様では、本発明は、コリン作動性受容体及び/又はモノアミン受容体の調節に対して応答性である、ヒトを含む動物生体の疾患、障害、又は状態を治療、予防、又は緩和する方法を提供し、該方法は、治療有効量の本発明の1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体を、それを必要としているかかる動物生体に投与するステップを含む。

20

【0012】

本発明の他の目的は、以下の詳細な説明及び実施例から当業者には明らかとなろう。

【発明を実施するための最良の形態】

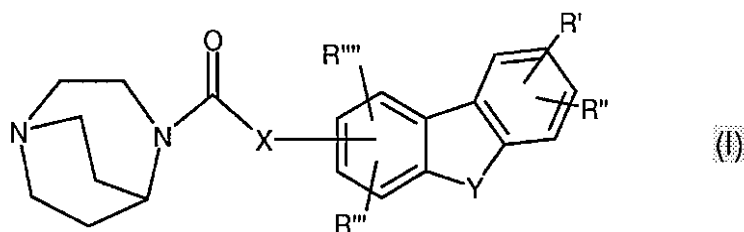
【0013】

1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体

第1の態様では、新規1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体が提供される。本発明の1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン誘導体は、式Iによって表すことができ、又は医薬として許容可能なその塩である。

30

【化2】



(I)

[式中、

40

Xは、O又はNHを表し、

Yは、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又はC=N-OZを表し、Zは、水素又はアルキルを表し、

R'、R''、R'''、及びR''''は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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-オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す]。

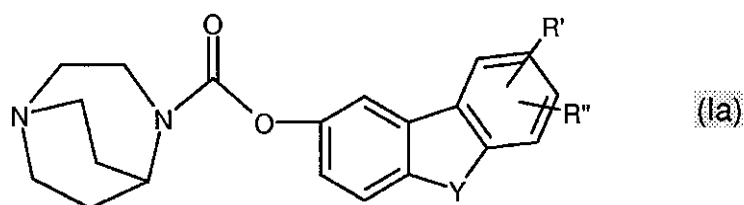
【0014】

より好ましい第1の実施形態では、本発明の1,4-ジアザ-ビスクロ[3.2.2]

50

ノナン誘導体は、式 I a の化合物又は医薬として許容可能なその塩である。

【化 3】



10

[ 式中、

X は、O 又は NH を表し、

Y は、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又は C=N-OZ を表し、Z は、水素又はアルキルを表し、

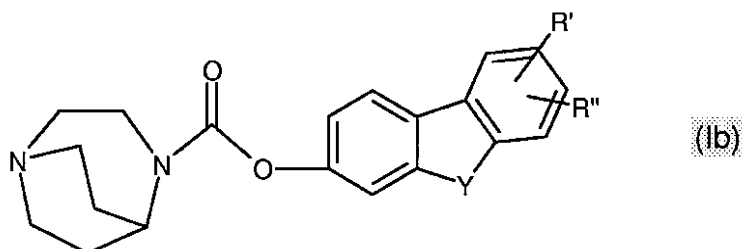
R' 及び R'' は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキシ、カルボキシ、アルキル-カルボニル、アルコキシ-カルボニル、アルキル-カルボニル-オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す ]。

20

【 0 0 1 5】

より好ましい第 2 の実施形態では、本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体は、式 I b の化合物又は医薬として許容可能なその塩である。

【化 4】



30

[ 式中、

X は、O 又は NH を表し、

Y は、O、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又は C=N-OZ を表し、Z は、水素又はアルキルを表し、

R' 及び R'' は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキシ、カルボキシ、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-オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す ]。

40

【 0 0 1 6】

より好ましい第 3 の実施形態では、本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体は、X が O 又は NH を表す、式 I、I a、又は I b の化合物である。

【 0 0 1 7】

より好ましい一実施形態では、X は O を表す。

【 0 0 1 8】

より好ましい別の実施形態では、X は NH を表す。

【 0 0 1 9】

より好ましい第 4 の実施形態では、本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ]

50

ノナン誘導体は、YがO、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOH、又はC=N-OZを表し、Zが水素又はアルキルを表す、式I、Ia、又はIbの化合物である。

【0020】

さらにより好ましい一実施形態では、Yは、O、S、CO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、又はCHOHを表す。

【0021】

さらにより好ましい一実施形態では、Yは、O、CO、CH<sub>2</sub>、又はCHOHを表す。

【0022】

さらにより好ましい一実施形態では、YはOを表す。

【0023】

またさらにより好ましい一実施形態では、YはSを表す。

【0024】

またさらにより好ましい一実施形態では、YはCOを表す。

【0025】

またさらにより好ましい一実施形態では、YはSO<sub>2</sub>を表す。

【0026】

またさらにより好ましい一実施形態では、YはCH<sub>2</sub>を表す。

【0027】

またさらにより好ましい一実施形態では、YはCHOHを表す。

【0028】

より好ましい第5の実施形態では、本発明の1, 4 - ジアザ - ビシクロ[3.2.2]ノナン誘導体は、R'、R'', R''', 及びR''''が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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 - オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表す、式I、Ia、又はIbの化合物である。

【0029】

さらにより好ましい一実施形態では、R'、R'', R''', 及びR''''は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、又はトリフルオロメチルを表す。

【0030】

さらにより好ましい一実施形態では、R'及びR''は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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 - オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表し、R'''及びR''''は、両方水素を表す。

【0031】

さらにより好ましい一実施形態では、R'及びR''は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、又はトリフルオロメチルを表し、R'''及びR''''は、両方水素を表す。

【0032】

さらにより好ましい一実施形態では、R'は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、オキソ、カルボキシ、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 - オキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル、フェニル、又はベンジルを表し、R'', R''', 及びR''''は、全て水素を表す。

【0033】

10

20

30

40

50

またさらにより好ましい一実施形態では、 $R'$  は水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、又はトリフルオロメチルを表し、 $R''$ 、 $R'''$ 、及び  $R''''$  は、全て水素を表す。

#### 【0034】

またさらにより好ましい一実施形態では、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、及び  $R''''$  は、全て水素を表す。

#### 【0035】

最も好ましい一実施形態では、本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体は、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸ジベンゾフラン - 3 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 ( 9 H - フルオレン - 2 - イル ) - アミド、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸ジベンゾチオフエン - 4 - イルエステル、

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 5, 5 - ジオキソ - ジベンゾチオフエン - 4 - イルエステル、若しくは

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸ジベンゾフラン - 4 - イルエステル、  
又は医薬として許容可能なその塩である。

#### 【0036】

本明細書に記載の実施形態の 2 つ以上の任意の組合せは、本発明の範囲に含まれるとみなされる。

#### 【0037】

##### 置換基の定義

本発明の文脈では、アルキル基は、一価の飽和の直鎖又は分岐状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は、好ましくは 1 ~ 18 個の炭素原子 (  $C_{1-18}$  - アルキル )、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子 (  $C_{1-6}$  - アルキル、低級アルキル ) を含有し、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第 3 ペンチル、ヘキシル、及びイソヘキシルを含む。好ましい一実施形態では、アルキルは  $C_{1-4}$  - アルキル基を表し、ブチル、イソブチル、第 2 ブチル、及び第 3 ブチルを含む。本発明の別の好ましい実施形態では、アルキルは  $C_{1-3}$  - アルキル基を表し、特にメチル、エチル、プロピル、又はイソプロピルであってよい。

#### 【0038】

本発明の文脈では、シクロアルキル基は環状アルキル基を示し、好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子 (  $C_{3-7}$  - シクロアルキル ) を含有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルを含む。

#### 【0039】

本発明の文脈では、シクロアルキル - アルキル基は、先に定義のシクロアルキル基を示し、このシクロアルキル基は、やはり先に定義のアルキル基上で置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例には、シクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルが含まれる。

#### 【0040】

本発明の文脈では、アルコキシ基は「アルキル - O - 」基を示し、このアルキルは、一価の飽和の直鎖又は分岐状炭化水素鎖と定義され、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素原子 (  $C_{1-7}$

10

20

30

40

50



～ $\gamma$  - アルコキシ)を含有する。本発明の好ましいアルコキシ基の例には、メトキシ及びエトキシが含まれる。

【0041】

本発明の文脈では、アルキル - カルボニル基は「アルキル - CO - 基」を示し、このアルキルは先に定義された通りである。本発明の好ましいアルキル - カルボニル基の例には、アセチル及びプロピオニルが含まれる。

【0042】

本発明の文脈では、アルコキシ - カルボニル基は「アルキル - O - CO - 」基を示し、このアルキルは先に定義された通りである。本発明の好ましいアルコキシ - カルボニル基の例には、メチル - 、エチル - 、及びプロピル - エステル基が含まれる。

10

【0043】

本発明の文脈では、アルキル - カルボニル - オキシ基は「アルキル - CO - O - 」基を示し、このアルキルは先に定義された通りである。本発明の好ましいアルキル - カルボニル - オキシ基の例には、アセトキシ及びプロピオニルオキシが含まれる。

【0044】

本発明の文脈では、ハロは、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを表す。したがってトリハロメチル基は、例えばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、及び類似のトリハロ置換メチル基を表す。

【0045】

本発明の文脈では、ハロアルキル基は本明細書に定義のアルキル基を示し、このアルキル基は、ハロで1回又は複数回置換されている。本発明の好ましいハロアルキル基には、トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチルが含まれる。

20

【0046】

本発明の文脈では、ハロアルコキシ基は、先に定義のアルコキシ基を示し、このアルコキシ基は、ハロで1回又は複数回置換されている。本発明の好ましいハロアルコキシ基には、トリハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシが含まれる。

【0047】

医薬として許容可能な塩

本発明の1, 4 - ジアザ - ビシクロ[3.2.2]ノナン誘導体は、所期の投与に適した任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本発明の化合物の医薬として(即ち生理的に)許容可能な塩、及びブレドラッグ又はプロドラッグ形態が含まれる。

30

【0048】

医薬として許容可能な付加塩の例には、それに限定されるものではないが、非毒性の無機及び有機酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、誘導されたナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン - p - スルホン酸塩等が含まれる。かかる塩は、当技術分野で周知であり説明されている手順によって形成することができる。

40

【0049】

本発明の化合物の金属塩には、カルボキシ基を含有する本発明の化合物のナトリウム塩などのアルカリ金属塩が含まれる。

【0050】

本発明の文脈では、N含有化合物の「オニウム塩」は、医薬として許容可能な塩も企図される。好ましい「オニウム塩」には、アルキル - オニウム塩、シクロアルキル - オニウム塩、及びシクロアルキルアルキル - オニウム塩が含まれる。

【0051】

標識化合物

50

本発明の化合物は、それらの標識形態又は非標識形態として使用することができる。本発明の文脈では、標識化合物は、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換された１つ又は複数の原子を有する。標識は、前記化合物の定量的検出を容易にすることができよう。

【 0 0 5 2 】

本発明の標識化合物は、様々な診断法における診断手段、放射性トレーサー、又はモニタ用薬剤として有用であり、*in vivo* 受容体画像に有用となり得る。

【 0 0 5 3 】

本発明の標識化異性体は、好ましくは標識として少なくとも１つの放射性核種を含有する。放射性核種を放出する陽電子は、全て使用候補となる。本発明の文脈では、放射性核種は、好ましくは<sup>2</sup>H（重水素）、<sup>3</sup>H（トリチウム）、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、及び<sup>18</sup>Fから選択される。

10

【 0 0 5 4 】

本発明の標識化異性体を検出するための物理的方法は、陽電子放射断層撮影（PET）、単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）、磁気共鳴分光学（MRS）、磁気共鳴画像（MRI）、及びコンピュータ軸位X線断層撮影（CAT）、並びにそれらの組合せから選択することができる。

【 0 0 5 5 】

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体の生成方法

本発明の1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体は、化学合成のための通常の方法、例えば実施例に記載の方法によって調製することができる。本願に記載の過程のための出発材料は知られており、又は市販で入手可能な化学物質から通常の方法によって容易に調製することができる。

20

【 0 0 5 6 】

また本発明の一化合物は、通常の方法を使用して本発明の別の化合物に変換することができる。

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載の反応の最終生成物は、通常の方法によって、例えば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

【 0 0 5 8 】

生物活性

本発明は、ニコチン性受容体の新規リガンド及びモジュレーターを提供するものであり、これらのリガンド及びモジュレーターは、コリン作動性受容体、特にニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）に関係する疾患又は障害の治療に有用である。本発明の好ましい化合物は、ニコチン性アセチルコリン<sub>7</sub>受容体サブタイプの著しい選択性を示す。

30

【 0 0 5 9 】

それらの薬理学的特性により、本発明の化合物は、CNS関連疾患、PNS関連疾患、平滑筋収縮に関係する疾患、内分泌疾患、神経変性に関係する疾患、炎症に関係する疾患、疼痛、及び化学物質の乱用の中止によって生じる禁断症状の治療に有用となり得る。

40

【 0 0 6 0 】

好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、認知障害、学習障害、記憶欠損及び記憶障害、ダウン症候群、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害（ADHD）、トゥレット症候群、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に関係する認知障害又は注意欠陥、強迫性障害（OCD）、パニック障害、神経性食欲不振、過食症、及び肥満などの摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、AIDS - 認知症、老年性認知症、自閉症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、不安症、非OCD不安障害、痙攣性疾患、てんかん、神経変性障害、一過性無酸素症、誘発性神経変性、神経障害、糖尿病性神経障害、末梢性（*peripheral*）失読症、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、軽度疼痛、中程度又は重度疼痛、急性、慢性若しくは再

50

発性の疼痛、片頭痛によって生じる疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に関する疼痛、治療後神経痛に関する疼痛、若しくは末梢神経損傷に関する疼痛、過食症、外傷後症候群、社会恐怖症、睡眠障害、偽認知症、ガンザー症候群、月経前症候群、後期黄体期症候群 (late luteal phase syndrome)、線維筋痛、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早産、下痢、喘息、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、勃起困難、高血圧、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又は煙草などのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン、及びモルヒネなどのオピオイド、ベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピン様薬物、並びにアルコールを含む中毒性物質の使用の中止によって生じる禁断症状の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

10

【0061】

より好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、疼痛、軽度又は中程度又は重度疼痛、急性、慢性又は再発性の疼痛、片頭痛によって生じる疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に関する疼痛、治療後神経痛に関する疼痛、又は末梢神経損傷に関する疼痛の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

【0062】

さらにより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、平滑筋収縮、痙攣性疾患、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、てんかん、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、又は勃起困難に関連する疾患、障害、又は状態の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

20

【0063】

さらにより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、神経変性障害、一過性無酸素症、又は誘発性神経変性の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

【0064】

さらにより好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、又は下痢の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

【0065】

さらに好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、糖尿病性神経障害、統合失調症、統合失調症に関する認知障害若しくは注意欠陥、又はうつ病の治療、予防、又は緩和に有用となり得る。

30

【0066】

最終的に本発明の化合物は、中毒性物質の使用の中止によって生じる禁断症状の治療に有用となり得る。かかる中毒性物質には、煙草などのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン、及びモルヒネなどのオピオイド、ベンゾジアゼピン、ベンゾジアゼピン様薬物、並びにアルコールが含まれる。中毒性物質による禁断症状は、一般に不安及び欲求不満を特徴とする外傷的経験、怒り、不安、集中力の欠如、不穏状態、心拍数の減少、並びに食欲増大及び体重増加である。

【0067】

本発明の文脈下では「治療」は、禁断症状及び離脱の治療、防止、予防、及び緩和、並びに中毒物質摂取の自発的減少をもたらす治療を包含する。

40

【0068】

別の態様では、本発明の化合物は、診断薬として、例えば様々な組織のニコチン性受容体の同定及び位置決めのために使用される。

【0069】

医薬有効成分 (API) の適切な用量は、投与の正確な様式、投与される形態、考えられる兆候、対象、特に罹患した対象の体重、並びに担当医師又は獣医の選好及び経験に依存するが、1日当たりAPI約0.1～約1000mg、より好ましくは1日当たりAPI約10～約500mg、最も好ましくは1日当たりAPI約30～約100mgの範囲

50

内となるよう現在企図されている。

【0070】

本発明の好ましい化合物は、マイクロモル以下及びマイクロモルの範囲、即ち  $1 \mu\text{M}$  未満～約  $100 \mu\text{M}$  の生物活性を示す。

【0071】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本発明の誘導体である治療有効量の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体を含む新規医薬組成物を提供する。

【0072】

治療に使用するための本発明の化合物は、原料化合物の形態で投与することができるが、有効成分を、任意選択で生理的に許容可能な塩の形態で、1つ又は複数の助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び/又は他の慣習的な医薬補助剤と一緒にした医薬組成物として導入することが好ましい。

10

【0073】

好ましい一実施形態では、本発明は、本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体、又は医薬として許容可能なその塩若しくは誘導体を、したがって1つ又は複数の医薬として許容可能な担体、並びに任意選択で当技術分野で知られ使用されている他の治療成分及び/又は予防成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。担体(複数)は、配合物の他の成分と相溶性があり、その受容者にとって有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

20

【0074】

本発明の医薬組成物は、所望の治療に適する好都合な任意の経路によって投与することができる。好ましい投与経路には、経口投与、特に錠剤、カプセル剤、糖衣錠、粉剤、又は液剤、及び非経口投与、特に皮膚、皮下、筋肉内、静脈内注入が含まれる。本発明の医薬組成物は、所望の配合物に適する標準法及び通常技術を使用して、当業者によって製造され得る。所望ならば、有効成分を持続放出するようにされた組成物を使用することができる。

【0075】

配合及び投与技術に関するさらなる詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) の最新版に見ることができる。

30

【0076】

実際の用量は、治療される疾患の性質及び重篤度に依存して決まり、医師の裁量範囲内にあり、所望の治療効果をもたらすために、用量滴定によって本発明の特定環境に合わせて変えることができる。しかし、1個体用量につき約 0.1 ～ 約 500 mg、好ましくは約 1 ～ 約 100 mg、最も好ましくは約 1 ～ 約 10 mg の有効成分を含有する医薬組成物が治療処理に適していることが現在企図されている。

【0077】

有効成分は、1日当たり1回又は複数回用量で投与することができる。幾つかの場合、静脈内投与で  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$  及び経口投与で  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$  もの低用量で満足のいく結果を得ることができる。用量範囲の上限は、現在静脈内投与で約  $10 \text{mg} / \text{kg}$  及び経口投与で  $100 \text{mg} / \text{kg}$  とみなされている。好ましい範囲は、静脈内投与で約  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$  ～ 約  $10 \text{mg} / \text{kg}$  / 日及び経口投与で約  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$  ～ 約  $100 \text{mg} / \text{kg}$  / 日である。

40

【0078】

治療方法

本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体は、有益なニコチン性受容体及びモノアミン受容体のモジュレーターであり、したがってコリン作動性機能不全を伴う範囲の疾患、並びに nAChR モジュレーターの作用に応答する範囲の障害の治療に有用である。

50

## 【 0 0 7 9 】

別の態様では、本発明は、コリン作動性受容体及び／又はモノアミン受容体の調節に対して応答性である、ヒトを含む動物生体の疾患又は障害又は状態を治療、予防、又は緩和する方法を提供し、該方法は、有効量の本発明の 1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン誘導体を、それを必要としているヒトを含むかかる動物生体に投与するステップを含む。

## 【 0 0 8 0 】

好ましい一実施形態では、疾患、障害、又は状態は、中枢神経系に関係している。

## 【 0 0 8 1 】

本発明で企図される好ましい医学的兆候は、上記のものである。

10

## 【 0 0 8 2 】

適切な用量範囲は、通常、投与の正確な様式、投与される形態、投与が対象とされる兆候、罹患した対象、罹患した対象の体重、並びに担当医師又は獣医の選好及び経験に依存して、1日当たり 0 . 1 ~ 1 0 0 0 ミリグラム、好ましくは1日当たり 1 0 ~ 5 0 0 ミリグラム、より好ましくは1日当たり 3 0 ~ 1 0 0 ミリグラム内であることが現在企図されている。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 8 3 】

特許請求される本発明の範囲を決して制限するものではない以下の実施例を参照して、本発明をさらに例示する。

20

## 【 0 0 8 4 】

## ( 実施例 1 )

## 予備実施例

空気に敏感な試薬又は中間物を伴う全ての反応は、窒素下及び無水溶媒中で実施した。後処理手順では乾燥剤として硫酸マグネシウムを使用し、減圧下で溶媒を蒸発させた。

## 【 0 0 8 5 】

1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン ( 中間化合物 )

標題化合物を、J . M e d . C h e m . 1 9 9 3 年 3 6 2 3 1 1 ~ 2 3 2 0 頁に従って ( 及びわずかに改変した以下の方法に従って ) 調製した。

## 【 0 0 8 6 】

30

1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン ( 中間化合物 )

1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 3 - オン ( 1 5 . 8 g 、 1 1 3 m m o l ) の無水ジオキサン ( 1 3 0 m l ) 中溶液に、アルゴン下で  $LiAlH_4$  ( 4 . 9 g 、 1 3 0 m m o l ) を添加した。混合物を 6 時間還流し、次いで静置して室温にした。その反応混合物に、水 ( ジオキサン 1 0 m l 中 5 m l ) を滴加し、混合物を 0 . 5 時間攪拌し、次いでガラス濾過によって濾別した。溶媒を蒸発させ、K u g e l r o h r 装置を使用して 9 0 ( 0 . 1 m b a r ) で残渣を蒸留して、1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン ( 1 1 . 1 g 、 7 8 % ) を無色の吸湿性材料として得た。

## 【 0 0 8 7 】

1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 3 - オン ( 中間化合物 )

40

3 - キヌクリジノン塩酸塩 ( 4 5 g 、 2 7 8 m m o l ) の水 9 0 m l 中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 1 g 、 3 0 2 m m o l ) 及び酢酸ナトリウム (  $CH_3COOH \times 3H_2O$  、 8 3 g 、 6 1 0 m m o l ) を添加し、混合物を 7 0 で 1 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。分離した結晶材料を濾別し ( 洗浄なし ) 、真空乾燥させてオキシム 4 0 . 0 g を得た。

## 【 0 0 8 8 】

3 - キヌクリジノンオキシム ( 4 0 . 0 g ) を、1 2 0 に予熱したポリリン酸 ( 1 9 0 g ) に、2 時間の間に少しずつ添加した。反応中の溶液の温度を、1 3 0 に維持した。全てのオキシムを添加した後、溶液を同じ温度で 2 0 分間攪拌し、次いでエナメル質容器に移し、静置して室温にした。酸性混合物を、炭酸カリウム ( 水 3 0 0 m l 中 5 0 0 g

50

の溶液で中和し、2000 ml のフラスコに移し、水300 ml で希釈し、クロロホルム(3×600 ml)で抽出した。混合有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させ、固体残渣を真空乾燥させてラクタム混合物30.0 g(77%)を得た。

【0089】

1,4-ジオキサン(220 ml)から得られた混合物の結晶化によって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン15.8 g(40.5%)を、融点211~212 の無色大型結晶として得た。

【0090】

る液を蒸発させ、溶離液としてアセトンを用いて、残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにかけた(Merck、9385、230~400メッシュ)。溶媒を蒸発させ、残渣をエタン酸エチルから再結晶させて、1,3-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オン(10.2 g、26%)を、融点125~126 の無色の細かい結晶として得た。

10

【0091】

方法 A

1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボン酸9-オキソ-9H-フルオレン-2-イルエステルフマル酸塩(化合物A1)

トルエン(2.87 g、29.0 mmol)中ホスゲン20%を、無水ジクロロメタン(15 ml)に0 で溶解した。ジクロロメタン(25 ml)に溶解した2-ヒドロキシ-フルオレン-9-オン(1.14 g、5.81 mmol)及びピリジン(0.61 g、7.73 mmol)の混合物を、0 で混合物に添加した。混合物を0 で30分間攪拌し、次いで静置して室温にし、終夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、トルエン(25 ml)と同時に蒸発させた。粗中間物、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(0.73 g、5.81 mmol)及び1,2-ジメトキシエタン(40 ml)を、室温で6日間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液(50 ml、1 M)を添加した後、クロロホルム(3×300 ml)で抽出した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、クロロホルム、10%メタノール、及び1%アンモニア水を溶媒として使用して、標題化合物を油として得た。フマル酸で飽和したジエチルエーテル及びメタノールの混合物(9:1)を添加することによって、対応する塩を得た。収率1.40 g、0.51%。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは、349.1562 Da、Calc. 349.155218 Da、dev. 2.8 ppmを示している。

20

30

【0092】

1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボン酸9H-フルオレン-2-イルエステルフマル酸塩(化合物A2)を、方法Aに従って9H-フルオレン-3-オールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは、335.1768 Da、Calc. 335.175953 Da、dev. 2.5 ppmを示している。

【0093】

1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボン酸ジベンゾフラン-3-イルエステルフマル酸塩(化合物A3)を、方法Aに従ってジベンゾフラン-3-オールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは、337.1549 Da、Calc. 337.155218 Da、dev. -0.9 ppmを示している。

40

【0094】

1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボン酸ジベンゾチオフエン-4-イルエステルフマル酸塩(化合物A4)を、方法Aに従ってジベンゾチオフエン-4-オールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは、353.1329 Da、Calc. 353.132374 Da、dev. 1.5 ppmを示している。

【0095】

1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボン酸5,5-ジオキソ-ジベンゾチオフエン-4-イルエステルフマル酸塩(化合物A5)を、方法Aに従って5,5-ジオキソ-ジベンゾチオフエン-4-オールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-

50

ESI-HRMSは、385, 1221 Da. Calc. 385, 122204 Da、dev. - 0, 3 ppmを示している。

【0096】

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸ジベンゾフラン - 4 - イルエステルフマル酸塩 ( 化合物 A 6 ) を、方法 A に従ってジベンゾフラン - 4 - オールから調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は、337. 1556 Da. Calc. 337. 155218 Da、dev. 1. 1 ppmを示している。

【0097】

方法 B

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 ( 9 H - フルオレン - 2 - イル ) - アミドフマル酸塩 ( 化合物 B 1 )

1, 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン ( 2. 0 g、15. 8 mmol ) 及びメタノール ( 40 ml ) の混合物を - 50 で撹拌した。9 - H - フルオレン - 2 - イル - イソシアン酸塩 ( 4. 3 g、20. 6 mmol ) を - 50 で添加した。反応混合物を室温で3日間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 ml、1 M ) を添加した後、クロロホルム ( 3 × 50 ml ) で抽出した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、クロロホルム、10 % メタノール、及び1 % アンモニア水を溶媒として使用して、標題化合物を油として得た。フマル酸で飽和したジエチルエーテル及びメタノールの混合物 ( 9 : 1 ) を添加することによって、対応する塩を得た。収率 2. 04 g、28 %。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は、334. 1919 Da. Calc. 334. 191937 Da、dev. - 0. 1 ppmを示している。

【0098】

方法 C

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル遊離塩基 ( 化合物 C 1 )

1, 4 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - カルボン酸 9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 2 - イルエステル ( 0. 53 g、1. 51 mmol )、水素化ホウ素ナトリウム ( 85 mg、2. 26 mmol )、及びメタノール ( 20 ml ) の混合物を、室温で1時間撹拌した。混合物を蒸発させた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 20 ml、1 M ) を添加した後、クロロホルム ( 3 × 20 ml ) で抽出した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン、10 % メタノール、及び1 % アンモニア水を溶媒として使用して、標題化合物を固体として得た。収率 0. 53 g ( 100 % )。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は、334. 1919 Da. Calc. 334. 191937 Da、dev. - 0. 1 ppmを示している。

【0099】

方法 D

ジベンゾチオフエン - 4 - オール ( 中間化合物 )

4 - ジベンゾチオフエンボロン酸 ( 2. 5 g、11. 0 mmol )、過酸化水素 ( 2. 5 ml、35 % )、及びエタノール ( 30 ml、96 % ) の混合物を、還流状態で2時間撹拌した。エタノールを蒸発させた。水 ( 50 ml ) を添加し、混合物を酢酸エチル ( 2 × 50 ml ) で抽出した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、石油及び酢酸エチルを溶媒として使用して、標題化合物を得た。収率 1. 1 g ( 50 % )。

【0100】

ジベンゾフラン - 4 - オール ( 中間化合物 ) を、方法 D に従って4 - ジベンゾフランボロン酸から調製した。

【0101】

方法 E

5, 5 - ジオキソ - ジベンゾチオフエン - 4 - オール ( 中間化合物 )

4 - ジベンゾチオフエンボロン酸 ( 2. 6 g、11. 4 mmol )、mCPBA ( 11. 2 g、45. 6 mmol )、エタノール ( 10 ml )、及びクロロホルム ( 25 ml )

の混合物を、20 で15時間撈拌した。水(50 ml)を添加し、混合物を酢酸エチル(2 × 50 ml)で抽出した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン、10%メタノール、及び1%アンモニア水を溶媒として使用して、標題化合物を固体として得た。収率1.66 g(63%)。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/054869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00		
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 A61K 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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 231 212 A1 (PFIZER PROD INC [US]) 14 August 2002 (2002-08-14) page 7, table; page 9, paragraph 2	1-10
A	WO 00/58311 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; GALLET THIERRY [FR]; JEGHAM SAMIR [FR]; LARDEN) 5 October 2000 (2000-10-05) abstract; claims 1-18	1-10
<input 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  10 September 2007		Date of mailing of the international search report  18/09/2007
Name and address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Stroeter, Thomas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/054869

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1231212	A1	14-08-2002	AT 348829 T	15-01-2007
			BR 0200283 A	08-10-2002
			CA 2370411 A1	06-08-2002
			DE 60216830 T2	14-06-2007
			ES 2275808 T3	16-06-2007
			JP 2002302490 A	18-10-2002
			MX PA02001306 A	22-06-2004
WO 0058311	A	05-10-2000	AT 232865 T	15-03-2003
			AU 3301800 A	16-10-2000
			DE 60001451 D1	27-03-2003
			DE 60001451 T2	15-01-2004
			DK 1165559 T3	10-06-2003
			EP 1165559 A1	02-01-2002
			ES 2192520 T3	16-10-2003
			FR 2791678 A1	06-10-2000
			JP 2002540208 T	26-11-2002
			TW 221843 B	11-10-2004
			US 6987106 B1	17-01-2006

## 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	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
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	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/06
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	17/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/10
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30
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	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04

(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

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(72)発明者 ペータース、ダン

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 93、ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

- (72)発明者 オルセン、ガンナー、エム .  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ニールセン、エルサベット、オステルガード  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ティンマーマン、ダニエル、ピー .  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ローケル、スティーブン、チャールズ  
デンマーク国、フレデリックスベルク、4 . ティーエイチ .、 デューベユ 5 8
- (72)発明者 クリステンセン、イエッペ、ケイサー  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ディーリング、ティノ  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

F ターム(参考) 4C065 AA09 BB15 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP03  
PP18  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06  
ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA70  
ZA81 ZA89 ZA92 ZB11 ZC39 ZC41