

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5878532号
(P5878532)

(45) 発行日 平成28年3月8日 (2016.3.8)

(24) 登録日 平成28年2月5日 (2016.2.5)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 487/08 (2006.01)	C O 7 D 487/08 C S P
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439

請求項の数 11 (全 83 頁) 最終頁に続く

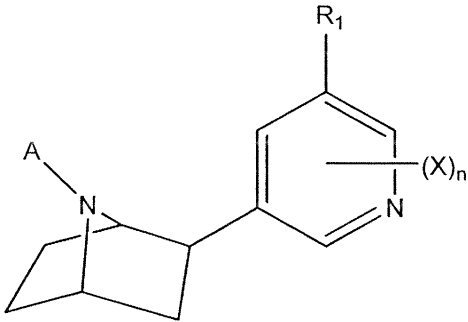
(21) 出願番号	特願2013-525002 (P2013-525002)	(73) 特許権者	500240896
(86) (22) 出願日	平成23年8月19日 (2011.8.19)		リサーチ・トライアングル・インスティテュート
(65) 公表番号	特表2013-534255 (P2013-534255A)		アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・27709・リサーチ・トライアングル・パーク・ピー・オー・ボックス・12194・コーンウォールス・ロード・3040
(43) 公表日	平成25年9月2日 (2013.9.2)	(74) 代理人	100114775
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/048470		弁理士 高岡 亮一
(87) 国際公開番号	W02012/024615	(74) 代理人	100121511
(87) 国際公開日	平成24年2月23日 (2012.2.23)		弁理士 小田 直
審査請求日	平成26年8月18日 (2014.8.18)	(72) 発明者	キャロル, フランク アイビー
(31) 優先権主張番号	61/375, 630		アメリカ合衆国, ノースキャロライナ州 27712, ダラム, 5124 エヌ, ウィロウヘイヴン ドライブ
(32) 優先日	平成22年8月20日 (2010.8.20)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 ニコチン受容体化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する化合物であって、
【化 1】



式中、
A は、- R、- N (R)₂、- C (= N R) N (R)₂ 又は - O R であり、
各 R は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアラルキルであり、
各 X は、独立して、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、- O R、- C H₂ - C O₂ R、- C (O) R、- C O₂ R、- N (R)₂、- N R - C (O

) R、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR-CO_2R$ 、 $-SO_3CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CHY$ 又は $-CN$ であり、

Yはハロであり、

nは0～3の整数であり、

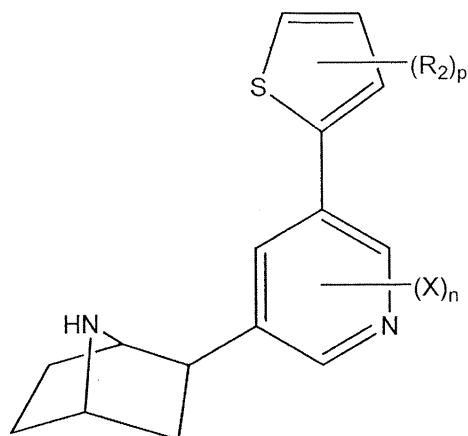
R_1 は任意に置換されたチオフェンまたはピリミジンである化合物、

又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項2】

前記化合物が以下の構造を有し、

【化2】



式中、

各 R_2 は、独立して、H、C1～6アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、CN、 CH_3SO_2 及び CF_3SO_2 から成る群から選択され、

各 X は、独立してH又はハロであり、

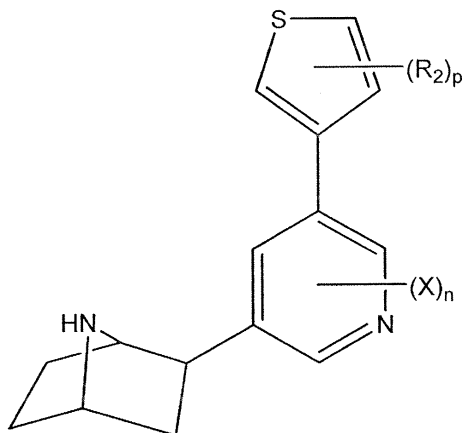
pは0～3の整数である請求項1に記載の化合物、

又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項3】

前記化合物が以下の構造を有し、

【化3】



式中、

各 R_2 は、独立して、H、C1～6アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、CN、 CH_3SO_2 及び CF_3SO_2 から成る群から選択され、

各 X は、独立して、H又はハロであり、

pは0～3の整数である請求項1に記載の化合物、

又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくは立体異性体。

【請求項4】

2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (ピリミジン - 3 - イル) - 5 ' - ピリジニル]
 - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - クロロ - 3 ' - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 ' - ピリジニル] -
 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [3 ' - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザピシク
 ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (チオフェン - 2 - イル) - 5 ' - ピリジニル]
 - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - フロオロチオフェン - 2 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - アミノチオフェン - 2 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - フルオロチオフェン - 2 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - アミノチオフェン - 2 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (4 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (チオフェン - 3 - イル) - 5 ' - ピリジニル]
 - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - フルオロチオフェン - 3 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - クロロチオフェン - 3 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - アミノチオフェン - 3 - イル) - 5 ' - ピ
 リジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、及び、
 2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (5 - メトキシチオフェン - 3 - イル) - 5 ' -
 ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、
 から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒
 和物、若しくは立体異性体。

【請求項 5】

R₁ が、任意に置換されたピリミジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

X がハロであり、n = 1 であり、且つ、A が H である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記 R₁ が、一以上のアルコキシ置換基を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物と、一以上の薬学的に許容可能な担体とを
 含む、医薬組成物。

【請求項 9】

ニコチン性アセチルコリン受容体を作動させるか又はこれに拮抗することにより緩和さ
 れる疾患の進行を治療又は遅延させるための請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記疾患が、依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、疼痛、うつ病、トゥレット

10

20

30

40

50

症候群、炎症性腸症候群、統合失調症、不安、てんかん、注意欠陥多動性障害、潰瘍性大腸炎及び肥満から成る群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記疾患がニコチン依存症を含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府支援の研究又は開発

本発明は、国立衛生研究所により授与された D A 0 1 2 0 0 1 の下、米国政府の支援を受けて行われた。米国政府は、本発明にて一定の権利を有する。

10

【0002】

本願は、ニコチン受容体のアゴニスト又はアンタゴニストとして機能することができる、様々な化合物及び化合物の調製方法を対象としている。また、本願は、一以上のこれらの化合物を含む医薬組成物をも対象としており、この組成物は一以上の治療剤を含み得る。更に本願は、禁煙を対象とする方法などの、ニコチン受容体の活性化の調節に応答し得る様々な症状の治療方法も対象とする。

【背景技術】

【0003】

タバコの使用は、米国の疾病、障害、及び死亡の主要かつ予防可能な原因である。喫煙は、米国において毎年、40 万人以上の早期死亡を引き起こし、疾病管理予防センターの 2008 年の喫煙及びタバコ使用データシートによると、5 人に 1 人の死因を占めている。米国保険社会福祉省からの統計データは、平均して、喫煙する成人は非喫煙者よりも 14 年早く死亡することと示している。

20

【0004】

喫煙は、肺癌症例の 90 % を含む、全ての癌の約 3 分の 1 を占めている。喫煙はまた、慢性気管支炎及び肺気腫などの肺疾患を引き起こし、脳卒中、心臓発作、血管疾患、及び動脈瘤のリスクを増加させる。タバコの使用及び病気の間のこれらの文書化された関連性にもかかわらず、多くの人々はタバコ製品を使用し続けている。2008 年、米国の 12 歳以上の人口の 28.6 % (70.9 万人) は、面接前に、少なくとも月に一度タバコ製品を使用していた。この数字には、310 万人の 12 ~ 17 歳の若者 (この年齢層の 12.4 %) を含む。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ニコチンは、タバコ製品を人に使用させ、その使用を継続させる、タバコの煙に含まれる主な精神活性成分であると考えられている。薬理的及び行動的影響は、異なるニコチン受容体 (n A C h R) サブタイプとの相互作用から生じる。サブタイプは、ホモ又はヘテロな五量体イオンチャンネルのいずれかであり、遺伝的に異なるサブユニット (1、2 ~ 10、1 ~ 4、 、) から成る。脳内に見られる支配的な n A C h R サブタイプは、ヘテロマーの 4 2 - n A C h R 又はホモマーの 7 - n A C h R であると考えられている ; しかしながら、相当量の 3 4 * 及び 6 2 * n A C h R (式中、* は、他のサブユニットは指定されたものと知られているか、又は可能なアセンブリパートナーであることを示す) もまた、報酬及び薬物依存に関与する脳の領域中に存在する。

40

【0006】

ニコチン曝露は、神経細胞活性化の結果として神経の電氣的活動及び神経伝達物質の放出を変更するために細胞体 n A C h R の活性を刺激しうる。しかしながら、ニコチンは、神経末端上に配置された n A C h R に作用することにより、神経末端内の神経末端膜電位及び / 又はカルシウムイオンの局所的な脱分極の結果として、神経伝達物質の放出も増加させることができる。これらの効果の統合は、モノアミン作動性報酬経路の効果など、タ

50

バコ製品の使用の補強に関与していると考えられるものも含め、ニコチンの行動に寄与する可能性がある。

【 0 0 0 7 】

ニコチン依存症は、世界的な健康に大きな影響を有しているにもかかわらず、タバコの使用を治療するための薬物療法は限られている。現在の治療は、ニコチン置換療法（NRTS）、ブプロピオン及びバレニクリンを含む。喫煙者のわずかに約5分の1のみが、現在の薬物療法のいずれかを用いて、長期間（12ヶ月）禁欲を維持することができるため、当該技術分野において、薬物依存症を治療するための新しく且つ改善された医薬組成物の必要性が存在している。

【 0 0 0 8 】

nAChRの特定のサブタイプは、特にニコチン依存症に関連するものとして、特定の機能を仲介する可能性があると考えられている。従って、各nAChRサブタイプについて高い親和性及び選択性を用いて結合する様々なリガンドを提供することが有益であろう。依存症におけるnAChRの役割は知られていないため、様々なサブタイプのnAChRのアゴニスト及びアンタゴニストが望ましい。一以上のnAChRサブタイプで活性を有する多数の化合物数が、潜在的な禁煙薬として研究されてきた。例えば、エピバチジンは、その生物学的効果が 4×10^2 nAChRにより仲介されると考えられる、ニコチンアンタゴニストである。しかしながら、エピバチジンはヒトにおける使用を妨げる毒性を呈する。エピバチジンの一部の類似体は、エピバチジンの活性を維持するがその毒性を除去するように調製し、研究されてきた（例えば、米国特許第6,538,010号明細書及び米国特許第7,615,567号明細書を参照されたく、それらは参照により本明細書中に組み込まれる）。しかしながら、追加の類似体などの必要性が存在し、特定のnAChRについて効能がある及び/又は選択性があり得、そのため、ニコチン依存症の治療のための代替治療薬を提供することができる。

【 0 0 0 9 】

【課題を解決するための手段】

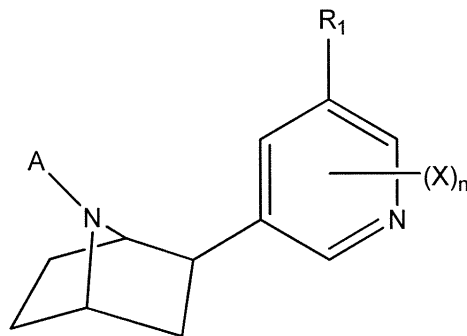
【 0 0 1 0 】

本発明は、ニコチン受容体のアゴニスト及び/又はアンタゴニストとして有用であり得る化合物に関する。また、ニコチン依存症又は、ニコチン受容体の活性化の調節に応答し得る様々な症状の治療のための、そのような化合物の医薬製剤及びそのような化合物又はその製剤を使用する方法に関する。

【 0 0 1 1 】

本発明の一態様において、以下の構造に係る化合物を提供し、

【化1】



式中、

Aは - R、- N(R)₂、- (=NR)N(R)₂、又は - ORであり、

各Rは独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアラルキルであり、

各Xは独立して、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、- OR、- CH₂-CO₂R、- C(O)R、- CO₂R、- N(R)₂、- NR-C(O)R、- C(O)N(R)₂、- NR-CO₂R、- SO₃CF₃、- NO₂、- N₃、-

10

20

30

40

50

C F 3、- C H = C H Y 又は - C N であり、

Y はハロであり、

N は 0 ~ 3 の整数であり、

R₁ は任意に置換されたヘテロアリールであるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はその異性体である。

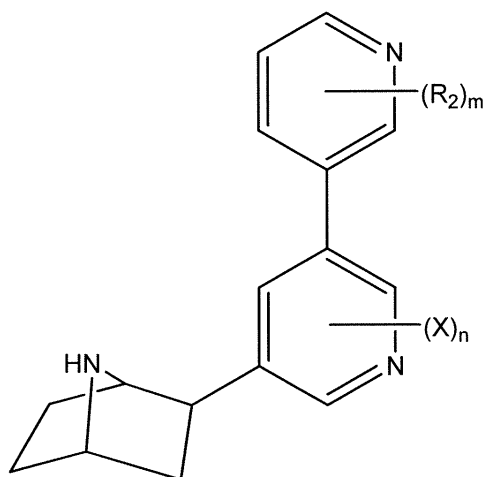
【 0 0 1 2 】

特定の実施形態において、式中 R₁ が、任意に置換されたチオフェン、ピロール、フラン、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、プリン、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、フェナントレン (p h e n a n t h r i n e)、5, 6 - シクロヘプテノピリジン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、ピラジン、ピリミジン、キナゾリン、及び 1, 3, 5 - トリアジンから成る群から選択される化合物を提供する。特定の実施形態において、R₁ はピリミジンである。例えば、一つの実施形態において、R₁ はピリミジンであり、X はハロであり、n は 1 であり、A は H である。

【 0 0 1 3 】

特定の実施形態において、以下の構造の化合物を提供し、

【 化 2 】



式中、

各 X は独立して、H 又はハロ置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R₂ は独立して、H、C 1 ~ 6 アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アミド、C N、C H₃ S O₂、及び C F₃ S O₂ から成る群から選択され、

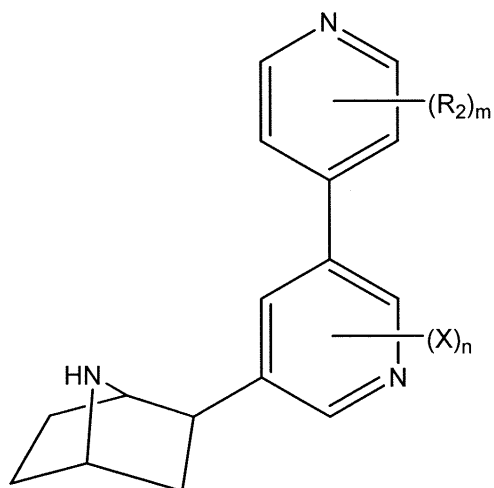
m は 0 ~ 4 の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

【 0 0 1 4 】

他の実施形態において、以下の構造の化合物を提供し、

【化 3】



10

式中、

各 X は、独立して、 H 又はハロ置換基であり、

n は $0 \sim 3$ の整数であり、

各 R_2 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アミド、 CN 、 CH_3SO_2 及び CF_3SO_2 から成る群から選択され、

20

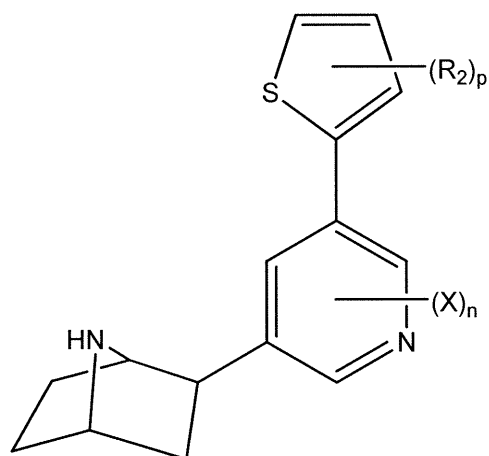
m は $0 \sim 4$ の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、又はそれらの異性体である。

【0015】

更なる実施形態において、以下の構造の化合物を提供し、

【化 4】



30

式中、

X は、独立して、 H 又はハロ置換基であり、

n は $0 \sim 3$ の整数であり、

各 R_2 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アミド、 CN 、 CH_3SO_2 、及び CF_3SO_2 から成る群から選択され、

p は $0 \sim 3$ の整数であるか、

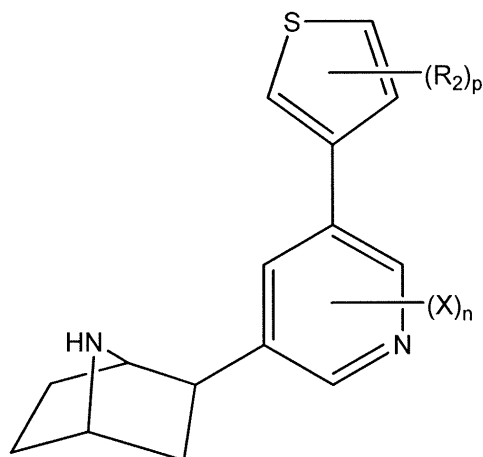
又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はそれらの異性体である。

40

【0016】

本発明の更に他の実施形態において、以下の構造の化合物を提供し、

【化 5】



10

式中、

各 X は、独立して、H 又はハロ置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R₂ は独立して、H、C₁ ~ 6 アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アミド、C N、C H₃ S O₂、及び C F₃ S O₂ から成る群から選択され、

p は 0 ~ 3 の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

20

【0017】

特定の実施形態において、特定の化合物を提供し、前記化合物は以下から成る群から選択される：

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

30

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (ピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (ピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2' - フルオロ - 3' - (2' - アミノ - 5' - ピリジニル) デクロロエピバチジン、

40

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - フルオロ - 3 - (2' - アミノ - 4' - ピリジニル) デクロロエピバチジン

2 - エキソ - [3' - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [3' - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [3' - (ピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、

2 - エキソ - [3' - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - ア

50

50

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様において、治療上有効量の少なくとも一つの本発明の化合物の投与により、ニコチン性アセチルコリン受容体を作動させるか又はこれに拮抗することによって緩和される、疾患の進行を治療又は遅延させるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、治療されるべき疾患は、依存症（例えば、ニコチン依存症）、アルツハイマー病、パーキンソン病、疼痛（鎮痛作用）、うつ病、トゥレット症候群、炎症性腸症候群、統合失調症、不安、てんかん、注意欠陥多動性障害、潰瘍性大腸炎、又は肥満であり得る。本発明の更に別の態様において、本発明の化合物及び一以上の薬学的許容可能な担体を含む、医薬組成物を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

10

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載した多くの修正形及び他の実施形態は、これらの発明が、本明細書で提示された教示の利益を有することに関する当業者に思い浮かぶであろう。従って、本発明は、記載の特定の実施形態に限定されるものではなく、他の実施形態が添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることを意図する。特定の用語が、本明細書で使用されているが、それは、一般的且つ説明的な意味で使用されており、何ら限定の目的のために使用されるものではない。明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される、単数形「a」、「an」、「the」は、文脈が明確に指示しない限り複数形を含む。

【 0 0 2 0 】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）のアゴニスト及び／又はアンタゴニストとして機能し得る化合物を提供する。また、本発明は、調製方法及びそれらの医薬組成物を提供する。また、ニコチン受容体の活性化の調節のために反応し得る（即ち、受容体の活性化又は部分的若しくは完全な受容体の不活性化）様々な疾患を治療するために、そのような化合物を使用する方法を提供する。従って、本発明の化合物は、ニコチン受容体と相互作用し得る、例えば、それらは、ニコチン受容体のアゴニスト及び／又はアンタゴニストとして機能し得る。特定の実施形態において、化合物は部分的にアンタゴニストとして機能し得、これはアゴニスト及びアンタゴニスト活性を有し得る。特に、組成物及び方法を、ニコチン依存症の治療（例えば、禁煙の援助）をするために使用することができる。いくつかの実施形態において、治療は単一の活性剤としての本発明の化合物の使用を含むことができる。他の実施形態において、治療は、一以上の更なる活性剤と組み合わせた本発明の化合物の使用を含むことができる。本発明で使用される特定の医薬組成物（単数又は複数）、及び本発明により提供される治療方法を、以下に更に記載する。

20

30

【 0 0 2 1 】

定義

本明細書で使用される用語「アルキル」は、飽和直鎖、分岐鎖又は環状炭化水素基を意味する。特定の実施形態において、アルキルは、1～10個の炭素原子を含む基を指す（「C1～10アルキル」）。更なる実施形態において、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む基（「C1～8アルキル」）、1～6個の炭素原子を含む基（「C1～6アルキル」）、1～4個の炭素原子を含む基（「C1～4アルキル」）、又は1～3個の炭素原子を含む基（「C1～3アルキル」）を指す。他の実施形態において、アルキルは、3～10個の炭素原子を含む基（「C3～10アルキル」）、3～8個の炭素原子を含む基（「C3～8アルキル」）、3～6個の炭素原子を含む基（「C3～6アルキル」）を指す。特定の実施形態において、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び、2,3-ジメチルブチルを指す。置換アルキルは、ハロ（例えば、C1、F、Br及びI）、ハロゲン化アルキル（例えば、CF₃、2-Br-エチル、CH₂F、CH₂Cl、CH₂CF₃、又は、CF₂CF₃）、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシレート、カルボキシアミド、アルキルアミノ、ア

40

50

リールアミノ、アルコキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、リン酸塩、及び、ホスホン酸塩から成る群から選択された一以上の部分で置換されたアルキルを含む。

【0022】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、少なくとも一つの飽和C - C結合が、二重結合で置換されている、アルキル部分を意味する。特定の実施形態において、アルケニルは、2 ~ 10個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 10アルケニル」）を指す。更なる実施形態において、アルケニルは、2 ~ 8個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 8アルケニル」）、2 ~ 6個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 6アルケニル」）又は、2 ~ 4個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 4アルケニル」）を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、ビニル、アリル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル又は5 - ヘキセニルを指す。

10

【0023】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、少なくとも一つの飽和C - C結合が、三重結合で置換されているアルキル部分を意味する。特定の実施形態において、アルキニルは、2 ~ 10個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 10アルキニル」）を指す。更なる実施形態において、アルキニルは、2 ~ 8個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 8アルキニル」）、2 ~ 6個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 6アルキニル」）、又は、2 ~ 4個の炭素原子を含む基（「C2 ~ 4アルキニル」）を指す。特定の実施形態において、アルキニルは、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、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル又は5 - ヘキシニルであり得る。

20

【0024】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子により結合されている直鎖又は分岐鎖アルキル基（即ち、-alkyl）を意味し、アルキルは上述の通りである。特定の実施形態において、アルコキシは、1 ~ 10個の炭素原子を含む、酸素結合された基（「C1 ~ 10アルコキシ」）を指す。更なる実施形態において、アルコキシは、1 ~ 8個の炭素原子を含む酸素結合された基（「C1 ~ 8アルコキシ」）、1 ~ 6個の炭素原子を含む酸素結合された基（「C1 ~ 6アルコキシ」）、1 ~ 4個の炭素原子を含む酸素結合された基（「C1 ~ 4アルコキシ」）又は、1 ~ 3個の炭素原子を含む酸素結合された基（「C1 ~ 3アルコキシ」）を指す。

30

【0025】

本明細書で使用される用語「アリール」は、各環において最大8員である安定的な単環式、二環式、又は三環式の炭素環を意味し、少なくとも一個の環はヒュッケルの $4n + 2$ 則により定義される芳香族である。

【0026】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、一以上（特に1 ~ 4個）の非炭素原子（単数又は複数）（特にN又はS）又はそれらの組み合わせを含むアリール基を意味し、ヘテロアリール基は、任意に、一以上の炭素又は窒素原子（単数又は複数）においてアルキル、-CF₃、フェニル、ベンジル又はチエニルで置換されているか、又は、酸素原子と一緒になってヘテロアリール基中の炭素原子がカルボニル基を形成するか、又はヘテロアリール基が任意にフェニル環と融合している。ヘテロアリール環はまた、一以上の環状炭化水素、複素環、アリール又はヘテロアリール環と融合し得る。ヘテロアリールは、一つのヘテロ原子を含む5 - 員ヘテロアリール（例えば、チオフェン、ピロール、フラン）、1, 2又は1, 3位置に二つのヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、プリン）、三つのヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール（例えば、チアゾール、チアジアゾール）、三つのヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール、一つのヘテロ原子を備える6員ヘテロアリール（例えば、ピリジン、キノリン、イソキノリン、フェナントレン（phenanthrene）、5,

40

50

6 - シクロヘプテノピリジン)、二つのヘテロ原子を備える 6 員ヘテロアリアル (例えば、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、ピラジン、ピリミジン、キナゾリン)、三つのヘテロアリアルを備える 6 員ヘテロアリアル (例えば、1, 3, 5 - トリアジン)、及び、四つのヘテロ原子を備える 6 員ヘテロアリアルを含むが、それらには限定されない。「置換ヘテロアリアル」は、置換基として一以上の非干渉基を有するヘテロアリアルを意味する。

【0027】

本明細書で使用する用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0028】

本明細書で使用する用語「アルキルチオ」は、一以上のアルキル置換基を備えるチオ基を意味し、アルキルは上記で画定する通りである。

【0029】

用語「アシルアミド」は、一以上のアシル置換基を備えるアミド基をさし、アシルは上記で画定する通りである。

【0030】

本明細書で使用する用語「アシル」は、カルボン酸からヒドロキシル基を除去することにより形成された基を意味し、ここで、前記基の非カルボニル部分は、直鎖、分岐鎖又は環状アルキル又は低級アルキルから選択され、アルコキシアルキルはメトキシメチルを含み、アラキルはベンジル、フェノキシメチルなどのアリアルオキシアルキルを含み、アリアルは、ハロゲンで任意に置換されたフェニル、C 1 ~ 6 アルキル又は C 1 ~ 6 アルコキシ、任意にハロゲンで置換されたフェニル、C 1 ~ C 6 アルキル又は C 1 ~ C 6 アルコキシを含むアリアル；アルキル又はメタンスルホニルを含むアラキルスルホニルなどのスルホン酸塩；ーリン酸エステル、ニリン酸エステル又は三リン酸エステル；置換ベンジル；ジメチル - t - ブチルシリル又はジフェニルメチルシリルなどのトリアルキルシリルから選択される。

【0031】

本明細書で使用する用語「アラキル」及び「アリアルアルキル」は、上記で画定するアルキル基を介して分子へ結合される上記で画定するアリアル基を意味する。

【0032】

本明細書で使用する用語「アミノ」は、構造 NR_2 により表される部分を意味し、アルキルで置換された、第一級アミン及び第二級アミン及び第三級アミン (即ち、アルキルアミノ) を含む。従って、 R_2 は、例えば、二つの水素原子、二つのアルキル部分又は一つの水素原子及び一つのアルキル部分を表し得る。

【0033】

用語「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子を含む、非芳香族、単環又は多環を意味する。置換シクロアルキルは、ハロ (例えば、Cl、F、Br 及び I)、ハロゲン化アルキル (例えば、 CF_3 、2 - Br - エチル、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2CF_3 又は CF_2CF_3)、ヒドロキシル、アミノ、カルボキシレート、カルボキシアミド、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニトロ、アジド、シアノ、チオ、スルホン酸、硫酸、ホスホン酸、リン酸及びホスホン酸塩から成る群から選択された一以上の部分で置換されたアルキルを含む。

【0034】

置換基に関する「任意に置換された」は、例えば、任意に置換された C 1 ~ 10 アルキル (例えば、任意に置換された C 1 ~ 6 アルキル)、任意に置換された C 1 ~ 10 アルコキシ (例えば、任意に置換された C 1 ~ 6 アルコキシ)、任意に置換された C 2 ~ 10 アルケニル、任意に置換された C 2 ~ 10 アルキニル、任意に置換された C 6 ~ 12 アリアル、アリアルオキシ、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換された複素環、ハロ (例えば、Cl、F、Br 及び I)、ヒドロキシル、ハロゲン化アルキル (例えば、 CF_3 、2 - Br - エチル、 CH_2F 、 CH_2CF_3 及び CF_2CF_3)、アミノ (例えば、

10

20

30

40

50

NH_2 、 NR_{12}H 及び $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ）、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アシル、アミド、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 CH_2OH 、 CONH_2 、 $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 CO_2R_{12} 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{12}$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{C}1\sim3$ アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸、メタンスルホニルを含むアルキル又はアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、ホスホン酸、リン酸塩、ホスホン酸塩、モノ-、ジ-又はトリリン酸エステル、トリチル又はモノメトキシトリチル、 R_{12}SO 、 R_{12}SO_2 、 CF_3S 及び CF_3SO_2 、ジメチル-*t*-ブチルシリル又はジフェニルメチルシリルなどのトリアルキルシリルから選択される一以上の部分で任意に置換された置換基を指し、 R_{12} 及び R_{13} はそれぞれ独立して、 H 又は任意に置換された $\text{C}1\sim10$ アルキルから選択される。

10

【0035】

本明細書で使用する用語「類似体 (analogue)」は、「類似体 (analog)」と同義で使用され、一以上の個々の原子又は官能基が、異なる原子又は異なる官能基のいずれかで置換された化合物を意味し、一般的に同様の特性を有する化合物を生じさせる。

【0036】

本明細書で使用する用語「誘導体」は、類似する出発化合物から形成される化合物であり、出発化合物に別の分子又は原子を付加したものを意味する。更に本発明による誘導体は、一以上の原子又は分子の付加により、二種以上の前駆体化合物を組みわせることにより、前駆体化合物から形成された一以上の化合物を包含する。

20

【0037】

本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、哺乳類に投与されると、本発明の化合物へ全体的に又は部分的に変換される任意の化合物を意味する。

【0038】

本明細書で使用する用語「活性代謝物」は、そのような化合物又はプロドラッグを哺乳類へ投与する場合、本発明の化合物の代謝に起因する生理活性化合物又はそれらのプロドラッグを意味する。

【0039】

本明細書で使用する用語「治療有効量」又は「治療有効用量」は、交換可能であり、且つ、本明細書中に記載の治療方法に応じて所望の治療効果を引き出すのに十分な、本発明による化合物の濃度又はそれらの生物学的に活性な変異体を意味する。

30

【0040】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容可能な担体」は、生物学的活性剤の保管、管理及び/又は治療効果を促進するために、従来当該技術分野で使用される担体を意味する。

【0041】

本明細書で使用する用語「間欠的投与」は、本明細書による化合物の治療有効用量を意味し、その後中止の期間が続く、次に、別の治療有効用量の投与に続き、以下同様。

【0042】

活性剤

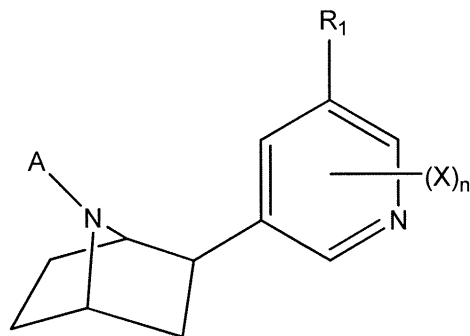
本発明は、化合物、化合物の調製方法、医薬組成物、並びに、そのような化合物及び医薬組成物を使用する様々な症状の治療方法を提供する。

40

【0043】

特定の実施形態において、式 I の化合物を提供し、

【化 6】



式 I

式中、

A は、 $-R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 又は $-OR$ であり、

各 R は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアラルキルであり、

各 X は、独立して、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、 $-OR$ 、 $-CH_2-CO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NR-C(O)R$ 、アミド（即ち $-C(O)N(R)_2$ ）、 $-NR-CO_2R$ 、 $-SO_3CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH=CHY$ 又は $-CN$ であり、

Y は、ハロであり、

n は、0 ~ 3 の整数であり、

 R_1 は、任意に置換されたヘテロアリールであるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

【0044】

特定の実施形態において、n は 1 である。特定の実施形態において、ピリジル環は、N 及び、 R_1 が結合している炭素の間の炭素において、置換されている。特定の実施形態において、置換基 X は、F、Cl 又は F である。特定の実施形態において、任意に置換されたヘテロアリールは、一以上の置換基を有する。置換基は、任意に置換された C1 ~ 10 アルキル（例えば、任意に置換された C1 ~ 6 アルキル）；任意に置換された C1 ~ 10 アルコキシ（例えば、任意に置換された C1 ~ 6 アルコキシ）；任意に置換された C2 ~ 10 アルケニル；任意に置換された C2 ~ 10 アルキニル；任意に置換された C6 ~ 12 アリール；アリールオキシ；任意に置換されたヘテロアリール；任意に置換された複素環；ハロ（例えば、Cl、F、Br 及び I）；ヒドロキシル；ハロゲン化アルキル（例えば、 CF_3 、2-Br-エチル、 CH_2F 、 CH_2CF_3 及び CF_2CF_3 ）；アミノ（例えば、 NH_2 、 $NR_{12}H$ 及び $NR_{12}R_{13}$ ）；アルキルアミノ；アリールアミノ；アシル；アミド；CN； NO_2 ； N_3 ； CH_2OH ； $CONH_2$ ； $CONR_{12}R_{13}$ ； CO_2R_{12} ； CH_2OR_{12} ； $NHCOR_{12}$ ； $NHCO_2R_{12}$ ；C1 ~ 3 アルキルチオ；硫酸塩；スルホン酸；メタンスルホニルを含むアルキル又はアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル；ホスホン酸；リン酸；ホスホン酸塩；一リン酸エステル、二リン酸エステル又は三リン酸エステル；トリチル又はモノメトキシトリチル； $R_{12}R_{13}NSO_2$ （ H_2NSO_2 を含む）； $R_{12}SO$ ； $R_{12}SO_2$ ； CF_3 ；及び CF_3SO_2 ；ジメチル-t-ブチルシリル又はジフェニルメチルシリルなどのトリアルキルシリルを含むがそれらに限定されず； R_{12} 及び R_{13} はそれぞれ独立して、H 又は任意に置換された C1 ~ 10 アルキルから選択される。特定の実施形態において、任意に置換されたヘテロアリールは一つの置換基を有する。いくつかの好ましい実施形態において、任意に置換されたヘテロアリールは、一以上のハロ（例えば、F 又は Cl）置換基を有する。いくつかの好ましい実施形態において、任意に置換されたヘテロアリールは、一以上のアミノ置換基を有する。いくつかの好ましい実施形態において、任意に置換されたヘテロアリールは、一以上のアルコキシ置換基を有する。ヘテロアリール上の任意の置換基は、更に

10

20

30

40

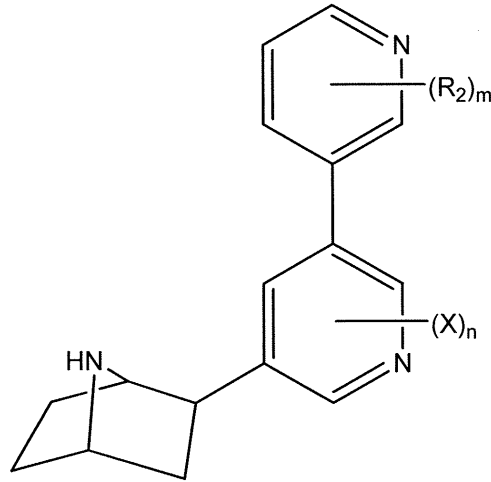
50

、任意の型の上述のような置換基で置換され得る。

【 0 0 4 5 】

特定の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピリジンである。ピリジンの窒素は、環の任意の位置に存在し得る。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は式 I a の化合物であってもよく、

【 化 7 】



式 I a

式中、

各 X は、独立して、好ましい X 置換基が H 又はハロである、式 I において X が記載されている任意の置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R_2 は、独立して、好ましい R_2 置換基が H 、 $C1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、 CN 、 CH_3SO_2 及び CF_3SO_2 である、上記の任意の置換基であり、

m は 0 ~ 4 の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

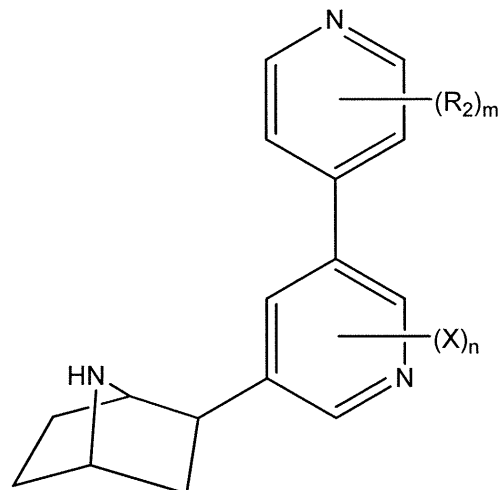
【 0 0 4 6 】

式 I a のいくつかの好ましい実施形態において、 m は 1 である。 m が 1 である特定の実施形態において、前記 R_2 置換基は、環の N に隣接する炭素上に位置しており、分子の残りの部分に対してである。

【 0 0 4 7 】

いくつかの他の実施形態において、化合物は式 I b の化合物であってもよく、

【 化 8 】



式 I b

式中、

各 X は、独立して、好ましい X 置換基が H 又はハロである、式 I において X が記載されている任意の置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R₂ は、独立して、好ましい R₂ 置換基が H、C 1 ~ 6 アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、CN、CH₃SO₂ 及び CF₃SO₂ である、上記の任意の置換基であり、

m は 0 ~ 4 の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

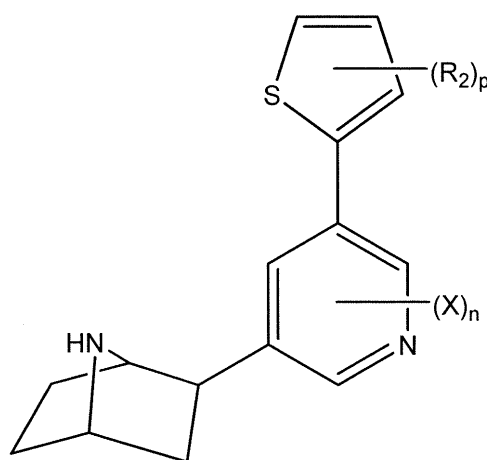
【0048】

式 I b の好ましい実施形態において、m は 1 である。m が 1 である特定の実施形態において、前記 R₂ 置換基は、N に隣接する炭素上に配置している。

【0049】

特定の実施形態において、R₁ は任意に置換されたチオフェンである。硫黄原子は、環上の任意の位置に配置することができる。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は式 I c の化合物であってもよく、

【化 9】



式 I c

式中、

各 X は、独立して、好ましい X 置換基が H 又はハロである、式 I 中において X が記載されている任意の置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R₂ は、独立して、好ましい R₂ 置換基が H、C 1 ~ 6 アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、CN、CH₃SO₂ 及び CF₃SO₂ である、上記の任意の置換基であり、

p は 0 ~ 3 の整数であり、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

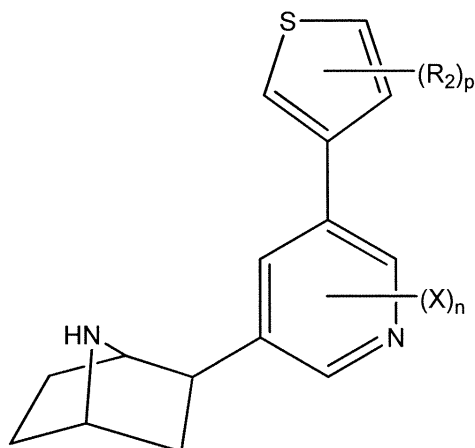
【0050】

式 I c のいくつかの実施形態において、p は 1 である。p が 1 である特定の実施形態において、前記 R₂ 置換基は、S にも分子の残りの部分にも隣接していない炭素上に位置する。

【0051】

いくつかの他の実施形態において、化合物は式 I d の化合物であってもよく、

【化 10】



10

式 I d

式中、

各 X は、独立して、好ましい X 置換基が H 又はハロである、式 I において X が記載されている任意の置換基であり、

n は 0 ~ 3 の整数であり、

各 R₂ は、独立して、好ましい R₂ 置換基が H、C₁ ~ 6 アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、アミド、CN、CH₃SO₂ 及び CF₃SO₂ である、上記の任意の置換基であり、

20

p は 0 ~ 3 の整数であるか、

又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又はそれらの異性体である。

【0052】

式 I d のいくつかの好ましい実施形態において、p は 1 である。p が 1 である特定の実施形態において、前記 R₂ 置換基は、S に隣接するが、分子の残りの部分には隣接していない炭素上に位置する。

【0053】

本発明のいくつかの実施形態において、治療的に不活性なプロドラッグを提供する。プロドラッグは、哺乳類に投与される場合、全体的又は部分的に本発明の化合物へ変換される化合物である。ほとんどの実施形態において、プロドラッグは、生体内で、治療効果を発揮するために活性な薬物分子へ変換することができる薬学的に不活性な化学的誘導体である。本明細書に記載される任意の化合物は、化合物の活性、生物学的利用性若しくは安定性を増加させるための、又は、化合物の特性を変更するためのプロドラッグとして投与することができる。プロドラッグの典型的な例は、活性な化合物の官能部分上に生物学的に不安定な保護基を有する化合物を含む。プロドラッグは、活性な化合物を生成するために、酸化され、還元され、アミノ化され、脱アミノ化され、ヒドロキシル化され、脱ヒドロキシル化され、加水分解され、脱加水分解され、アルキル化され、脱アルキル化され、アシル化され、脱アシル化され、リン酸化され、及び/又は脱リン酸化されることができ

30

40

【0054】

多くのプロドラッグ配位子が知られている。一般的に、遊離アミン又はカルボン酸残基などの、一以上のヘテロ原子のアルキル化、アシル化又は他の脂肪親和性修飾は、極性を減らし、細胞内への化合物の通過を可能にすることができる。遊離アミン及び/又はカルボン酸部分上の一以上の水素原子を置換することができる置換基の例は、以下を含むがそれらに限定されない：ステロイド、炭水化物（糖質を含む）、1, 2 - ジアシルグリセロール、アルコール、アシル（低級アシルを含む）、アルキル（低級アルキルを含む）、スルホン酸エステル（メタンスルホニル及びベンジルなどのアルキル又はアリールスルホニルを含み、本明細書で与えられたアリールの定義において用いられるように、フェニル基

50

は任意に一以上の置換基で置換されている)、任意に置換されたアリールスルホニル、脂質(リン脂質を含む)、ホスファジルコリン、ホスホコリン、アミノ酸残基又は誘導体、アミノ酸アシル残基又は誘導体、ペプチド、コレステロール、又は、生体内に投与されると遊離アミンを提供する他の薬学的に許容可能な脱離基。任意のこれらの部分は、所望の効果を達成するために開示された活性剤と組み合わせて使用することができる。

【0055】

いくつかの実施形態において、一以上のキラル中心を備える化合物を提供する。本発明の化合物のラセミ混合物は、活性であり、選択的であり、生物学的に利用可能である一方、分離された異性体もまた同様に興味があり得る。

【0056】

活性剤として本明細書で開示した化合物は、(R)又は(S)配置のいずれかであるか、又はそれらの混合を含み得る。従って、また、本発明は、本明細書に記載の化合物の立体異性体を含み、該当する場合は、個別に又は任意の割合で混合する。立体異性体は、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ混合物及びそれらの組み合わせを含むがそれらに限定されない。そのような立体異性体は、エナンチオマー出発物質を反応させることによるか、又は、本発明の化合物及びプロドラッグを分離することによるかのいずれかにより、従来の技法を使用して調製及び分離できる。幾何異性体の例は、シス異性体又は二重結合の両端のトランス異性体を含むがそれらには限定されない。他の異性体は、本発明の化合物の中で考慮される。異性体は、純粋な形態又は、本明細書に記載された化合物の他の異性体の混合物としてのいずれかで、用いられ得る。

【0057】

様々な方法が、光学活性形態を調製し、活性を測定するために当該技術分野で知られている。そのような方法は、本明細書に記載される標準的な試験及び、当該技術分野で公知の他の同様の試験を含む。本発明による化合物の光学異性体を得るために使用することができる方法の例は、以下を含む：

i) それにより個々のエナンチオマーの巨視的な結晶が手動で分離される、結晶の物理的な分離。この技法は、別のエナンチオマーの結晶が存在し(即ち、材料が集合体である)、結晶が視覚的に区別される場合に、特に使用し得る；

ii) それにより個々のエナンチオマーが、別々にラセミ体の溶液から結晶化される同時結晶化であり、後者が固体状態の集合体である場合にのみ可能である；

iii) 酵素を用いるエナンチオマーについての反応率を変更することにより、それにより部分的又は完全にラセミ体を部分的に又は完全に分離する、酵素分割；

iv) それによる合成の少なくとも一つのステップが、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的にピュア又はリンチな合成前駆体を得るために、酵素反応を使用する、酵素的不斉合成；

v) それにより生成物中に不斉(即ち、キラルティ)を生成する条件下で、所望のエナンチオマーが非キラル前駆体から合成される、化学的不斉合成；

vi) それによって、個々のエナンチオマーをジアステレオマーへ変換するラセミ化合物がエナンチオマー的にピュアな試薬(キラル補助的)と反応させるジアステレオマー分離。得られたジアステレオマーを次に、所望のエナンチオマーを得るために、クロマトグラフィーにより又は、更に明確な構造的相違及び後に除去されるキラル補助により分離される。

vii) それによりラセミ化合物平衡からのジアステレオマーが所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの溶液中の優勢を得るか、又は、最終的には原則的に全ての材料が所望のエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーへ変換されるように、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的な結晶化が平衡を乱す、一次及び二次不斉変換。所望のエナンチオマーを次に、ジアステレオマーから放出する。

viii) 運動条件下での、キラル、非ラセミ試薬又は触媒による、エナンチオマーの不均等な反応速度による、ラセミ体の部分的又は完全な分解能(又は、部分的に分解された化合物の更なる分解能)を含む運動決議；

10

20

30

40

50

i x) 所望のエナンチオマーが非キラル出発物質から得られ、立体化学的整合性が合成の過程で全く又は最小限にした危険にさらされない、エナンチオ選択的合成；

x) ラセミ化合物のエナンチオマーが、異なる固定層との相互反応により液体の移動層中で分離されるキラル液体クロマトグラフィー。固定層はキラル材料で作ることが可能であるか、又は、異なる相互反応を引き起こすために移動層は追加のキラル材料を含むことが可能である；

x i) それによりラセミ化合物が揮発され、一定の非ラセミキラル吸着層を含有するカラムを用いて、気体の移動層での異なる相互反応によりエナンチオマーを分離する、キラルガスクロマトグラフィー；

x i i) それによりエナンチオマーを、特定のキラル溶媒中に優先的な一方のエナンチオマーの溶解により分離する、キラル溶媒を用いた抽出；及び、

x i i i) それによりラセミ化合物を、薄い膜障壁と接触するように配置する、キラル膜横断輸送。障壁は、典型的に、二つの混和流体を分離し、一つはラセミ化合物を含み、濃度又は圧力差などの駆動力が、膜障壁を超えて優先的な輸送を引き起こす。分離は、ラセミ化合物の一方のエナンチオマーのみを通過させることができる膜の非ラセミキラルな性質の結果として生じる。

【 0 0 5 8 】

化合物は、一方のエナンチオマーが、特に、95%以上、又は96%以上、又は97%以上、又は98%以上、又は99%以上、又は100%を含む過剰に存在する、エナンチオマーの混合物など、エナンチオマー的にリッチな組成物中で、任意に用いられ得る。

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用する用語 (R)、(S)、(R , R)、(S , S)、(R , S) 及び (S , R) は、組成物が、他の異性体に対して、大きな割合の指定の異性体を含むことを意味する。好ましい実施形態において、これらの用語は、組成物が少なくとも90質量%の指定の異性体又は10質量%以下の一以上の他の異性体；又は、約95質量%以上の指定の異性体及び5質量%以下の他の異性体を含むことを示す。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも99質量%の指定の異性体及び1質量%以下の一以上の異性体、又は、100質量%の指定の異性体及び0質量%の一以上の異性体を含み得る。これらの割合は、組成物中に存在する本発明の化合物の総量に基づく。

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、それ自体で、又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、溶媒和物、プロドラッグ又は異性体の形態で利用され得る。例えば、化合物は、薬学的に許容可能な塩として提供され得る。使用される場合、薬剤化合物の塩は、薬理的に許容可能及び製剤学的に許容可能な両方であるべきであるが、非薬学的に許容可能な塩を、遊離活性化合物又は薬学的に許容可能なその塩を調製するために、好適に使用し得、本発明の範囲から排除するものではない。そのような薬理的及び製剤学的に許容可能な塩は、文献に詳述された標準的な方法を用いて、薬物と有機酸又は無機酸との反応により調製することができる。

【 0 0 6 1 】

本発明による有用な化合物の薬学的に許容可能な塩の例は、酸付加塩を含む。しかしながら、非薬学的に許容可能な酸の塩は、例えば、化合物の調製及び精製において、有用であり得る。本発明による適切な酸付加塩は、有機及び無機酸を含む。好ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びイセチオン酸から形成される塩を含む。他の有用な酸付加塩は、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容可能な塩の特定の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸、デカン酸、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸

10

20

30

40

50

塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、プチン - 1 , 4 - ジカルボン酸、ヘキシシン - 1 , 6 - ジカルボン酸、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタル酸エステル、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、及びマンデル酸塩を含む。

【 0 0 6 2 】

酸付加塩は、適切な塩基を用いて処理することにより遊離塩基へ変換され得る。本発明による有用な化合物又はプロドラッグ上に存在し得る、酸部分の塩基塩の調製は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリエチルアミンなどの薬学的に許容可能な塩基を使用して同様の方法により調製し得る。

【 0 0 6 3 】

本発明による活性剤化合物のエステルは、化合物の分子構造内に存在し得る水酸基及び/又はカルボキシル基の官能化を介して調製し得る。アミド及びプロドラッグはまた、当業者に公知の技法を使用して調製し得る。例えば、アミドは、適切なアミン反応を使用してエステルから調製し得るか、又は、それらはアンモニア又は低級アルキルアミンを用いる反応により、無水物又は酸塩化物から調製し得る。更に、本発明の化合物のエステル及びアミドは、適切な有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトン、メタノール、ピリジン、N , N - ジメチルホルムアミド）中で、0 ~ 60 の温度で、カルボニル化剤（例えば、ギ酸エチル、無水酢酸、塩化メトキシアセチル、塩化ベンゾイル、イソシアン酸メチル、クロロギ酸エチル、塩化メタンスルホニル）及び適切な塩基（例えば、4 - ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム）を反応させることにより作ることができる。プロドラッグは、典型的に、個々の代謝システムによって変更されるまで、治療的に不活性である化合物を生じる部分の共有結合により調製される。薬学的に許容可能な溶媒の例は、本発明による化合物と、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンとの組み合わせを含むが、それらに限定されない。

【 0 0 6 4 】

固体組成物の場合、本発明の方法に使用される化合物は、異なる形態で存在し得る。例えば、化合物は、安定及び準安定結晶形態、及び、等方性及び非晶質形態で存在し得、それらの全ては、本発明の範囲内であることを意図している。

【 0 0 6 5 】

本発明による活性剤として有用な化合物が塩基である場合、所望の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；又は、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸などの有機酸；グルクロン酸及びガラクトン酸などのピラノシジル酸（pyranosidyl acid）；クエン酸及び酒石酸などの α - ヒドロキシ酸；アスパラギン酸及びグルタミン酸などのアミノ酸；安息香酸、桂皮酸などの芳香族酸；p - トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸などのスルホン酸などを用いた遊離塩基の処理を含む、当該技術分野で公知である任意の適切な方法により調製し得る。

【 0 0 6 6 】

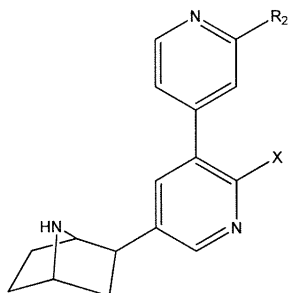
活性剤として本明細書で記載する化合物が酸である場合、所望の塩は、アミン（一級、二級又は三級）などの無機又は有機塩基；水酸化物などのアルカリ金属又はアルカリ土類金属を用いて遊離酸を処理することを含む、当該技術分野で公知の任意の適切な方法により調製し得る。適切な塩の好適な例は、グリシン及びアルギニン、アンモニア、一級、二級及び三級アミン、及び、ピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどの環状アミン由来の有機塩、並びに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウム由来の無機塩を含む。

【 0 0 6 7 】

本発明のいくつかの代表的な非限定的な化合物は、以下の式 I a に係る 4 - ピリジン置換エピパチジン化合物を含む：

表 1：式 I a の代表的な化合物

【化 1 1】



10

【表 1】

X	R ₂
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH ₂
H	N(CH ₃)H
H	N(CH ₃) ₂
H	N(CH ₂ CH ₃)H
H	N(CH ₂ CH ₃) ₂
H	CH ₃ O
H	CH ₃ CH ₂ O

20

30

X	R ₂
H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
H	CH ₃ SO ₂
H	CF ₃ SO ₂
H	CN
H	H ₂ NSO ₂
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH ₂
F	N(CH ₃)H
F	N(CH ₃) ₂
F	N(CH ₂ CH ₃)H
F	N(CH ₂ CH ₃) ₂
F	CH ₃ O
F	CH ₃ CH ₂ O
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
F	CH ₃ SO ₂
F	CF ₃ SO ₂
F	CN
F	H ₂ NSO ₂

10

20

30

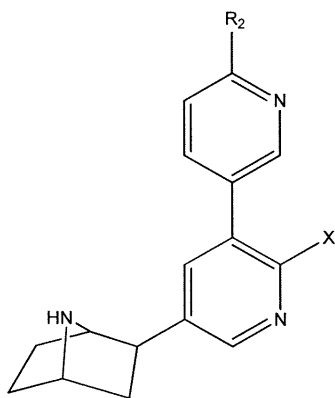
【 0 0 6 8 】

本発明の他の代表的な非限定的な化合物は、以下の式 I b に係る 3 - ピリジン置換エピバチジン化合物を含む。

表 2 : 代表的な式 I b の化合物

40

【化 1 2】



【表 2】

X	R ₂
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH ₂
H	N(CH ₃)H
H	N(CH ₃) ₂
H	N(CH ₂ CH ₃)H
H	N(CH ₂ CH ₃) ₂
H	CH ₃ O
H	CH ₃ CH ₂ O
H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
H	CH ₃ SO ₂
H	CF ₃ SO ₂
H	CN
H	H ₂ NSO ₂
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH ₂
F	N(CH ₃)H
F	N(CH ₃) ₂
F	N(CH ₂ CH ₃)H
F	N(CH ₂ CH ₃) ₂
F	CH ₃ O
F	CH ₃ CH ₂ O
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
F	CH ₃ SO ₂
F	CF ₃ SO ₂

X	R ₂
F	CN
F	H ₂ NSO ₂

【0069】

本発明の更なる代表的な非限定的な化合物は、以下の式 I c に係る 2 - チオフェン置換エピパチジン化合物を含む。

10

20

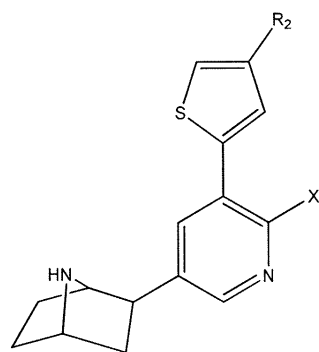
30

40

50

表 3 : 代表的な式 I c の化合物

【化 1 3】



10

【表 3】

X	R ₂
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH ₂
H	N(CH ₃)H
H	N(CH ₃) ₂
H	N(CH ₂ CH ₃)H
H	N(CH ₂ CH ₃) ₂
H	CH ₃ O
H	CH ₃ CH ₂ O
H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
H	CH ₃ SO ₂
H	CF ₃ SO ₂
H	CN
H	H ₂ NSO ₂
F	H
F	F

20

30

40

X	R ₂
F	Cl
F	Br
F	NH ₂
F	N(CH ₃)H
F	N(CH ₃) ₂
F	N(CH ₂ CH ₃)H
F	N(CH ₂ CH ₃) ₂
F	CH ₃ O
F	CH ₃ CH ₂ O
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
F	CH ₃ SO ₂
F	CF ₃ SO ₂
F	CN
F	H ₂ NSO ₂

10

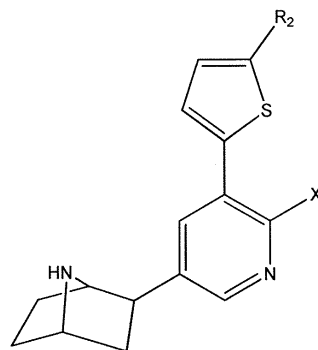
20

【 0 0 7 0 】

本発明の更なる代表的な非限定的な化合物は、以下の式 I c に係る 2 - チオフェン置換エ
ピパチジン化合物を含む。

表 4 : 代表的な式 I c の化合物

【 化 1 4 】



30

【 表 4 】

X	R ₂
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH ₂
H	N(CH ₃)H

40

50

X	R ₂
H	N(CH ₃) ₂
H	N(CH ₂ CH ₃)H
H	N(CH ₂ CH ₃) ₂
H	CH ₃ O
H	CH ₃ CH ₂ O
H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
H	CH ₃ SO ₂
H	CF ₃ SO ₂
H	CN
H	H ₂ NSO ₂
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH ₂
F	N(CH ₃)H
F	N(CH ₃) ₂
F	N(CH ₂ CH ₃)H
F	N(CH ₂ CH ₃) ₂
F	CH ₃ O
F	CH ₃ CH ₂ O
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
F	CH ₃ SO ₂
F	CF ₃ SO ₂
F	CN
F	H ₂ NSO ₂

10

20

30

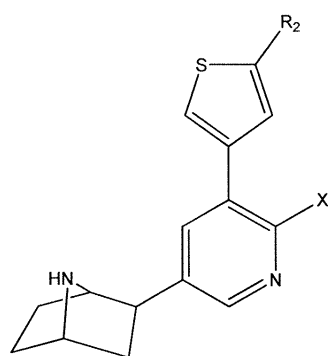
40

【 0 0 7 1 】

本発明の更なる代表的な非限定的な化合物は、以下の式 I d に係る 3 - チオフェン置換エピバチジン化合物を含む。

表 5 : 代表的な式 I d の化合物

【化 1 5】



【表 5】

X	R ₂
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH ₂
H	N(CH ₃)H
H	N(CH ₃) ₂
H	N(CH ₂ CH ₃)H
H	N(CH ₂ CH ₃) ₂
H	CH ₃ O
H	CH ₃ CH ₂ O
H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
H	CH ₃ SO ₂
H	CF ₃ SO ₂
H	CN
H	H ₂ NSO ₂
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH ₂
F	N(CH ₃)H
F	N(CH ₃) ₂
F	N(CH ₂ CH ₃)H

10

20

30

X	R ₂
F	N(CH ₂ CH ₃) ₂
F	CH ₃ O
F	CH ₃ CH ₂ O
F	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O
F	CH ₃ SO ₂
F	CF ₃ SO ₂
F	CN
F	H ₂ NSO ₂

10

【0072】

本発明の化合物は、異なる種類の生物学的活性を表示し得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、一以上のニコチンアセチルコリン受容体のアゴニスト及び／又はアンタゴニストとして機能し得る。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は、 n A C h R s と結合することによりアゴニストとして機能し得る。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は、活性部位へ、又は受容体上の大体的な部位へ結合することによりアンタゴニストとして機能し得、受容体と相互作用するためのアゴニスト（例えば、ニコニン）の能力を阻害する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、ニコチン受容体の一以上の種類についての強化された選択性を示し得る。いくつかの実施形態において、化合物は、 4_2 n A C h R s について選択性であり得る。特定の実施形態において、本発明のいくつかの化合物は、 4_2 n A C h R s において、非拮抗機能的アンタゴニストとして機能し得る。

20

【0073】

調製方法

また、本発明は、式 I により包含される構造を有する化合物を調製する方法を包含し、式 I a、I b、I c 及び I d による構造を有する化合物を含むが、それらに限定されない。本発明の化合物の調製のための代表的な合成手順は、実施例部分のスキーム 1 ~ 18 に提供する。当業者は、合成の化学的性質に影響を与え得る、様々な官能基に対応するために、必要に応じてこれらの方法を適応させることができる。

30

【0074】

組成物

本発明の化合物が、原材料の化学形態で投与することが可能である一方、化合物は医薬製剤として送達されることが望ましい。従って、本発明により、ニコチン受容体のアゴニスト又はアンタゴニストとして機能することができる、少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物を提供する。このように、本発明の製剤は、一以上の薬学的に許容可能なそれらについての担体及び、任意に他の治療成分と共に、上述のように本明細書に記載の任意の製剤の化合物、又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩、若しくはそれらの溶媒和物を含む。

40

【0075】

「薬学的に許容可能な担体」は、薬剤の保存、投与、及び／又は治療効果を促進するために当該技術分野で従来使用されている、担体、補助剤、副成分又は賦形剤を意図する。担体（単数又は複数）は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に対して過度に有害ではないという意味において薬学的に許容可能でなければならない。担体はまた、薬剤の任意の副作用を削減し得る。そのような担体は、当該技術分野で知られている。Wang らによる (1980) J. Parent. Drug Assn. 34 (6) : 452

50

- 462を参照されたく、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0076】

本発明の製剤における使用のための補助剤又は副成分は、充填材、安定剤、希釈剤、緩衝材、結合剤、崩壊剤、増粘剤、潤滑剤、防腐剤（酸化防止剤を含む）、香味剤及び着色剤、矯味剤、無機塩（例えば、塩化ナトリウム）、抗菌剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）、甘味材、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、「TWEEN20」及び「TWEEN80」などのポリソルベート、並びに、F68及びF88などのプルロニック、BASFから入手可能）、ソルビタンエステル、脂質（例えば、レシチン及び他のホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸及び脂肪酸エステル、ステロイド（例えば、コレステロール）などのリン脂質）及び、キレート剤（例えば、EDTA、亜鉛及び他のそのような適切なカチオン）など、当該技術分野で一般的に許容可能と考えられる任意の医薬成分を含むことができる。例示的な賦形剤は、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール及びそれらの組み合わせを含む。本発明による組成物における使用に適した、他の例示的な医薬賦形剤及び/又は添加剤は、Remington:

The Science & Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2006); the Physician's Desk Reference, 64th ed., Thomson PDR (2010); 及び Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., Eds. Raymond C. Rowe et al., Pharmaceutical Press (2009)に記載されており、それらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0077】

結合剤は、一般的に、錠剤の凝集性を促進し、圧縮後に錠剤が損傷しないまま確保するために使用する。適切な結合剤は、デンプン、多糖類、ゼラチン、ホリエチレングリコール、ワックス、天然ゴム及び合成ゴムを含むがそれらには限定されない。許容可能な充填材は、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース及び微結晶セルロース、並びに、マンニトール、ウレア、ラクロース、デキストロース、塩化ナトリウム及びソルビトールなどの水溶性材料を含む。潤滑剤は、錠剤の製造を容易にするために有用であり、植物油、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸を含む。錠剤の崩壊を促進するために有用な崩壊材は、一般的に、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ガム及び架橋ポリマーを含む。一般的に錠剤にバルクを提供するために含まれる希釈剤は、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン及び粉座頭を含み得る。本発明による製剤における使用に適切な界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、両性又は非イオン性界面活性剤であり得る。安定剤は、酸化反応などの活性剤の分解につながる反応を阻害又は軽減するために、製剤中に含まれ得る。

【0078】

本発明の製剤は、短期的、急速発症型、急速定常型、制御放出性、持続放出性、遅延放出性及びパルス放出性製剤を含み得、本明細書に記載の化合物の投与を達成する製剤を提供する。Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed.; Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)を参照されたく、その全体が参照により本明細書中に組み込まれる。

【0079】

本発明による医薬製剤は、送達の様々な様式に適しており、経口、非経口（静脈内、筋肉内、皮下、皮内及び経皮を含む）、局所的（経皮、口腔及び舌下）及び直腸投与を含む。最も有用及び/又は有益な投与様式は、特に受容者の状態及び治療を受ける疾患によって、変化することができる。しかしながら、好ましい実施形態において、経口投与は、乱用抵抗性を維持しながら薬剤を投与し得るため、製剤は経口送達である。

【0080】

医薬製剤は、好都合に、単位投与形態で利用するようにすることができ、それによってそのような製剤は、医薬業界で一般的に知られている任意の方法により調製し得る。一般的には、そのような調製方法は、本発明による式Ⅰの化合物（又は、薬学的に許容可能なエステル、アミド、塩又はそれらの溶媒和物）などの活性剤を、一以上の成分から構成され得る適切な担体又は他の補助剤と組み合わせること（様々な方法により）を含む。活性成分と一以上の補助剤との組み合わせは、次に、送達のために適した形態の製剤を提供するために物理的に処理する（例えば、錠剤へ成形する又は、水性懸濁液を形成する）。

【0081】

本発明による経口投与に適した医薬製剤は、錠剤、カプセル、カプレット及びウエハースなどの様々な形態を取り得（急速な溶解又は沸騰を含む）、それぞれは、所定量の活性剤を含む。製剤はまた、粉末又は顆粒、水溶液又は水性若しくは非水性液体中の懸濁液、及び液体エマルジョン（水中油型及び油中水型）の形態であり得る。活性剤はまた、ポーラス、舐剤、又はペーストとして送達され得る。上記の投与剤形の調製方法は、一般的に当該技術分野で知られており、任意のそのような方法は、本発明による化合物の送達における使用のためのそれぞれの投与剤形の調製に適しているであろうことが一般的に理解されている。本発明の固体製剤が微粒子である場合、典型的に、約1ナノメートル～約500ミクロンの範囲の大きさの粒子を含む。一般的に、静脈内投与を意図された固形製剤について、粒子は典型的に、直径約1nm～約10ミクロンの範囲であろう。

【0082】

本発明による化合物を含む錠剤は、例えば、任意に一以上の補助剤又は副成分を含み、圧縮又は成形によるなど、当業者に容易に知られている任意の標準的なプロセスにより製造され得る。錠剤は、任意にコーティング又は切れ目を入れられていてもよく、活性剤の遅い又は制御された放出を提供するように製剤化し得る。

【0083】

固体投与剤形は、コーティングの適用など、活性剤の遅い放出を提供するように、製剤され得る。遅延放出コーティングは当該技術分野で知られており、そのようなものを含む投与剤形は、公知な任意の適切な方法により調製され得る。そのような方法は、一般的に、固体投与剤形（例えば、錠剤又はカプレット）を調製した後、遅延放出コーティング組成物が塗布される。塗布は、エアスプレー、流動層コーティング、コーティングパンの使用などの方法により行うことができる。遅延放出として使用するための材料は、セルロース系材料（例えば、セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシエチルセルロース）及びアシル酸、メタクリル酸のポリマー及びコポリマー並びにそれらのエステルなど、本質的に高分子とすることができる。

【0084】

本発明による固体投与剤形はまた、持続的放出（即ち、長期間に渡って活性薬剤を放出する）とし得、及び、遅延放出とするか若しくは遅延放出としないようにし得る。持続的放出剤形は、当該技術分野で公知であり、一般的に、不溶性プラスチック、親水性ポリマー又は脂肪族化合物などの、徐々に分解可能な又は加水分解性の材料のマトリック内に薬物を分散させることにより、調製される。あるいは、固体投与剤形は、そのような材料でコーティングされ得る。

【0085】

非経口投与のための製剤は、水性及び非水性の無菌注射液を含み、更に、抗酸化剤、緩衝材、静菌剤及び洋室などの追加の薬剤を含み得、意図される受容者の血液と等張製剤をレンダリングする。製剤は、水性及び非水性の滅菌懸濁液を含み、懸濁剤及び増粘剤を含む。非経口投与のためのそのような製剤は、例えば密封アンプル及び倍あるなどの単位投与量又は複数投与量容器中に調製し得、また、例えば、使用の直前に水（注射用）などの滅菌液体担体の添加のみを必要とする、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存し得る。足跡の注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製し得る。

【0086】

本発明による化合物はまた、長期間に渡って受容者の表皮と密接に接触したままで適合されている、活性剤が積層構造に組み込まれる経皮的（一般的に、「パッチ」と呼ばれる）に投与し得る。典型的に、そのようなパッチは、活性剤が接着剤層とは別の層に含まれている、単層「粘着剤中の薬剤」パッチ又は、多層パッチとして利用可能である。両方のタイプのパッチはまた、一般的に、受容者の肌への付着前に取り除かれる、裏当て層及びライナーを含む。経皮薬物送達パッチはまた、半透膜及び接着剤層により受容者の皮膚から分離されている、裏当て層の下にあるリザーバから構成されている。経皮薬物送達は、受動拡散により発生するか、又は電氣的移送及びイオン導入を用いて容易に行い得る。

【0087】

本発明の化合物の直腸送達のための製剤は、直腸坐剤、クリーム、軟膏又は液体を含む。坐剤は、ポリエチレングリコールなどの、当該技術分野で一般的に知られている担体との組み合わせで活性剤として提示し得る。そのような投与剤形は、急速に又は長期間に渡って崩壊するように設計し得、崩壊が完了する時間は、約10分などの短時間から、約6時間などの長時間の範囲とすることができる。

【0088】

製剤中に含まれる、本明細書に開示された任意の製剤の内の一つの化合物の量は、選択された特定の化合物又はプロドラッグ、投与剤形、対象の患者人口及び他の条件により変化し、当業者により容易に決定されるであろう。製剤中の化合物の量は、本発明の化合物と関連する少なくとも一つの治療的効果を達成するために、それを必要とする患者へ、治療的効果料の化合物を患者へ送達するために必要な量であろう。実際に、これは、特定の化合物、その活性、治療すべき症状の重症度、患者集団、製剤の安定性などにより、広く変化するであろう。組成物は、一般的に、本発明の約1質量%～約99質量%、典型的には約5質量%～約70質量%、及びより典型的には、約10質量%～約50質量%の任意の区間を含み、また、組成物中に含まれる賦形剤/添加剤の相対量にも依存する。

【0089】

組み合わせ

特定の実施形態において、本発明の化合物と組み合わせ使用される活性剤は、一般的に本明細書に記載される症状を治療するために有用であると認識される、一以上の化合物を含む。一実施形態において、異なる治療クラスに使用され得る二つ以上の薬剤の使用は、効力を増強する、及び/又は、一以上の薬剤と関連する副作用を減らし得る。

【0090】

例えば、特定の実施形態において、本発明は、ニコチン依存症の治療のための組成物を提供し、本発明の化合物及びニコチン依存症薬剤として知られている一以上の化合物の組み合わせを含む。例えば、本発明の化合物は、ブプロピオン及び/又はバレニクリンと組み合わせて使用し得る。本明細書に開示した化合物はまた、一以上のタイプのニコチン補充療法（NRT）と組み合わせて使用し得る。例えば、特定の実施形態において、本発明の化合物は、ニコチンパッチ、ニコチン吸入器、鼻スプレー、ガム、舌下錠、及び/又はトローチ剤と組み合わせ使用し得る。

【0091】

特定の実施形態において、式Iの化合物はまた、一以上のニコチン剤と組み合わせ得る。本発明の化合物とともに使用し得るニコチン薬の一つの特定のクラスは、4-2ニコチン受容体部分アゴニストを包含し、バレニクリン（CHANTIX（登録商標））を含む。ニコチン依存症の治療薬として承認された別のニコチン薬である、ブプロピン（ZYBAN（登録商標））は、3-4ニコチン受容体アンタゴニストであるが、本明細書に提供した任意の化合物と組み合わせ得る。

【0092】

いくつかの実施形態において、禁煙のための適応外の成功を実行している他の化合物を、式Iの化合物と組み合わせ得る。本発明の化合物と組み合わせたニコチン依存症に処方され、使用することができる他の薬物両方は、両方共三環系抗うつ薬である、ノルトリプチリン及びドキセピンを含む。更に、フルオキセチン（PROZAC（登録商標））及びブ

スブロン（BUSPAR（登録商標））が、ニコチン依存症を治療するために使用されている。高血圧を治療するために使用される 2 - ノルアドレナリン作動薬であるクロニジンもまた、ニコチン依存症における有益な効果を示し、研究により、ニコチン依存症の治療において、メカミラミンも補助し得ることを示唆している。最近の研究では、血液中のニコチンが結合する抗体の産生を誘導し得るニコチンに対するプロトタイプワクチンを実証しているため、免疫療法もまた、本発明の化合物と組み合わせて使用することができ、ニコチン受容体への到達を防いでいる。

【0093】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、行動療法と組み合わせて使用される。例えば、心理療法（心理カウンセリング、集団療法、及び／又は行動療法を含むがそれらに限定されない）、高リスクな状況に対処する訓練スキル及び運動療法等は、本発明の化合物を使用する治療と組み合わせて使用した場合、ニコチン依存症の治療に効果的であると判明し得る。

10

【0094】

他の治療薬と本発明の化合物との組み合わせも本発明に含まれ、治療すべき症状は、ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化の変化に応答する。例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、疼痛（鎮痛作用）、うつ病、トゥレット症候群、炎症性腸症候群、統合失調症、不安、てんかん、注意欠陥多動性障害、潰瘍性大腸炎及び肥満の治療に関連し得る。従って、また、本発明は、本発明の化合物及び一以上の追加の化合物の組み合わせを含み得る、これらの症状の治療のための組成物を提供する。他の治療薬と本発明の化合物又は薬剤との全ての組み合わせが本発明に含まれ、治療すべき症状は、ニコチン受容体の活性化の調節に応答し得る任意の症状である。

20

【0095】

例えばいくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び一以上の既知の抗うつ剤の組み合わせの投与を含む、うつ病の治療のための方法及び組成物を提供する。本発明による有用な抗うつ剤は、選択的セロトニン阻害剤（SSRI）、三環系抗うつ剤、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤（5-HT-NEデュアルセロトニン再取り込み阻害薬）、及び、ノルエピネフリン及びドーパミン再取り込み阻害剤（NDRI）を含む。

【0096】

一実施形態において、本発明の化合物又はプロドラッグは、セロトニン再取り込み阻害剤である一以上の化合物と組み合わせ得る。セロトニン再取り込み阻害剤は、シナプス前細胞への再取り込みを阻害することにより、セロトニンの細胞外のレベルを増加させ、これにより、シナプス後受容体へ結合し、刺激するために利用可能なセロトニンのレベルを増加させる。SSRIの例は、フルオキセチン（PROZAC（登録商標））、パロキセチン（PAXIL（登録商標））、セルトラリン（ZOLOFT（登録商標））、シタロプラム（CELEXA（登録商標））、エスシタロプラム（LEXAPRO（登録商標））、ネファゾドン（SERZONE（登録商標））及びフルボキサミン（LUVOX（登録商標））を含む。

30

【0097】

別の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも部分的にモノアミン酸化酵素の機能を阻害する一以上の化合物と組み合わせ得る。モノアミン酸化阻害剤（MAOI）は、ヒトの体の脳や肝臓で一般的に見つけられる酵素である、モノアミン酸化酵素の活性を阻害することにより作用すると理解されるクラスの化合物を含み、これは、一般的に脱アミノ化を介してモノアミン化合物を分解するために機能する。モノアミン酸化酵素阻害剤の二つのアイソフォームである、MAO-A及びMAO-Bが存在する。MAO-Aアイソフォームは、優先的に、神経伝達物質として一般的に生じるモノアミンを脱アミノ化する（例えば、セロトニン、メラトニン、エピネフリン、ノルエピネフリン、及びドーパミン）。従って、MAOIは、歴史的に抗うつ剤として、及び、広場恐怖症及び社会的不安などのその他の社会的疾患の治療のために、処方されてきた。MAO-Bアイソフォーム

40

50

は、優先的に、フェニルエチルアミン及びトレースアミンを脱アミノ化する。ドーパミンは、均等に、両方のアイソフォームにより脱アミノ化される。MAOIは、可逆的又は非可逆的であり得、特定のアイソフォームの選択であり得る。例えば、MAOIモクロベミド(Manerix又はAurorixとしても知られている)は、MAO-BよりもMAO-Aについて、約三倍選択的であることが知られている。MAOIであると一般的に認識される任意の化合物は、本発明により有用であり得る。本発明による組成物を調製するために本発明の化合物と組み合わせる有用なMAOIの非限定的な例は、以下を含む：イソカルボキサジド(MARPLAN(登録商標))、モクロベミド(Aurorix、Manerix又はMoclodura)、フェネルジン(NARDIL(登録商標))、トラニルシプロミン(PARNATE(登録商標))、セレギリル(ELDEPRYL(登録商標))、EMASAM(登録商標)又はL-デプレニル)、ラザベミド、ニアラミド、イプロニアジド(marsilid、iprozid、ipronid、rivivol、又はpropilniazida)、イプロクロジド、トロキサトン、ハルマラ、プロファロミン(Consonar)、ベンモキシン(Neuralex)及び特定のトリプタミン、例えば、5-MeO-DMT(5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン)または5-MeO-AMT(5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン)。

【0098】

本発明の更に別の実施形態によると、本明細書で開示する任意の一つの式の化合物は、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)である一以上の化合物と組み合わせ得る。NRIはまた、ナルアドレナリン再取り込み阻害剤(NARI)として知られ、一般的に、シナプス前部のニューロン末端へ、シナプス間隙からのノルエピネフリンの再取り込みを阻害することにより、中枢神経系(CNS)におけるノルエピネフリンのレベルを上昇させるために機能する。ノルエピネフリンは、神経伝達物質として機能するカテコールアミン及びフェニルエチルアミンであり、多くの症状に影響を及ぼすことが知られている。CNS中のノルエピネフリンの再取り込みを阻害するとして一般的に認識される化合物は、本発明により使用することができる。本発明による有用なNRIの非限定的な例は、アトモキセチン(STRATTERA(登録商標))、レボキセチン(EDRONAX(登録商標))、VESTRA(登録商標)又はNOREBOX(登録商標)、ピロキサジン(EMOVIT(登録商標))、VIVALAN(登録商標)、VIVARINT(登録商標)又はVIVILAN(登録商標)、マプロチリン(DEPRILEPT(登録商標))、LUDIOMIL(登録商標)又はPSYMION(登録商標)、ブプロピオン(WELLBURTRIN(登録商標)又はZYBAN(登録商標))及びラダファキシンを含む。

【0099】

本発明による有用な特定の抗うつ薬の更なる非限定的な例は、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、デシプラミンなどの三環系：ベンラファキシン(EFFEXOR(登録商標))、デュロキセチン(CYMBALTA(登録商標))及びミルナシプランなどのセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤：マプロチリン及びミルタザピンなどの四環系：並びに、トラゾドンなどのトリアゾロピリジンを含む他のクラスの化合物を含む。

【0100】

上記の化合物及び化合物のクラスは、気分障害、睡眠障害又は注意欠陥障害の治療のための本発明の化合物と組み合わせる使用することができる活性剤の種類の例に過ぎず、本発明の限定を意図するものではない。むしろ、様々な更なる活性剤は、本発明による本発明の一以上の化合物と組み合わせることができる。例えば、抗うつ薬、抗ナルコレプシー又はADHD治療として一般的に認識される任意の薬剤を、本発明の一以上の化合物と組み合わせる使用することができる。更に本発明によると、指摘の症状の治療のために、二つ以上の追加の活性剤と本発明の化合物とを組み合わせることができる。

【0101】

本発明の化合物と組み合わせることができる更なる活性剤の非限定的な例は以下を含む：気分安定剤(リチウム、オランザピン(olanzapine)、ベラパミル、クエチ

10

20

30

40

50

アピン、ラモトリジン、カルバマゼピン、バルプロ酸、オキシカルバゼピン、リスペリドン、アリピプラゾール、及びジプラシドンなど）；抗精神病薬（ハロペリドール及び他のブチロフェノン、クロルプロマジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン及び他のフェノチアジン及びクロザピン）；セロトニン受容体アンタゴニスト（5-HT₂及び5-HT₃受容体拮抗薬）（オンダンセトロン、トロセトロン、ケタンセリン、メチセルジド、シプロヘプタジン及びピゾチフェンなど）、セロトニン受容体アゴニスト（5-HT_{1A}受容体アゴニスト）（ブスピロンなど）；覚醒剤〔カフェイン、ADDERALL（登録商標）、メチルフェニデート（METADATE（登録商標）、RITALIN（登録商標）又はCONCERTA（登録商標）など）、ペモリン（CYLER T（登録商標）又はモダフィニル（PROVIGIL（登録商標）））；及び、 α -ヒドロキシ酪酸（GHB）（XYREM（登録商標））。上記の化合物は、化合物及び特定の化合物のクラスの観点から記載されているが、化合物の特定のクラスの間（気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬、セロトニン受容体アンタゴニストなど）に実質的な重複が存在することが理解されている。従って、化合物の特定のクラスを例示する特定の化合物はまた、適切に化合物の一以上の更に別のクラスと同定し得る。従って、上記の分類は、本明細書に記載の症状を治療するための本発明の化合物と組み合わせて有用である、化合物の種類

10

【0102】

本明細書に記載の任意の式の化合物及び任意の一以上の他の治療剤は、単一の組成物中に含まれ得るか、或いは、任意の順序で、同時に又は連続して（連続的に）投与し得る。連続投与のため、本明細書に開示の式の各化合物及び一以上の他の治療剤を、独自の医薬組成物中に配合することができ、これらの各々は、任意の順序で連続的に投与されるべきである。或いは、本明細書に記載の式の化合物及び一以上の他の治療剤を、同時に処方することができる。組成物は、経口、全身、局所、静脈内、非経口、腔内、眼内、経類、経粘膜、又は経皮投与のために処方され得る。

20

【0103】

使用方法

更なる実施形態において、本発明は、患者のnAChRsの活性化の調節により緩和される疾患の予防、治療又は進行を遅らせるための方法を提供し、前記方法は、治療的に有効量の少なくとも一つの本明細書に記載の式の化合物の患者への投与を含む。特定の実施形態において、本化合物の投与により、一以上の活性代謝物が形成される。

30

【0104】

特に、本発明は、特にヒト及び他の哺乳類などの動物におけるニコチン依存症の治療の分野に関し、これらの症状に関連付けられている効果に関する。依存症は、例えば、物質の使用に関連する機能障害又は苦痛にもかかわらず、個人の物質の使用に固執する場合に存在する症状などの一般的な意味を有する。理論に束縛されることを望まないが、ニコチン依存症による症状は、ニコチンの補強効果の一部を解離しながら、守備よくニコチンの薬理作用の一部を遮断することによって治療し得る。本明細書で使用されるように、ニコチン依存症の治療が必要な患者は、定期的にニコチン含有製品を使用し、その使用を終わらせることができないか、使用が不本意であるかのいずれかである人である。本発明の特定の実施形態において、方法は、ニコチンの使用と同時に又はその前の本明細書に開示の化合物の投与に関する。従って、ニコチン依存症の患者は、ニコチン製品の使用中でも化合物の影響を受けることになり、自らのニコチン使用の行動から喫煙の補強効果を解離させる際に有用であり得る。

40

【0105】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物の投与によりニコチン依存症を予防する方法に関する。ニコチン依存症の予防が必要な人は、ニコチン製品の使用ではないか、臨時の使用であり得、ニコチン製品への依存の発現を心配する人である。ニコチン依存症の予防方法は、予防的に、好ましくはニコチン製品を使用する行為の前に、本発明の化合物を投与することにより実施し得る。この方法で、患者は、喫煙の補強効果と喫

50

煙行為との強い関連性を発現しない。本発明は更に、再発を防止するために、彼／彼女のニコチン依存症を制御するプロセスにある人へ本発明の化合物を投与することにより、ニコチン依存症を予防する方法に関し得る。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 $nAChR$ 活性化の調節から利益となり得る他の症状の治療に関連し得る。例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、疼痛（鎮痛作用）、うつ病、トゥレット症候群、炎症性腸症候群、統合失調症、不安、てんかん、注意欠陥多動性障害、潰瘍性大腸炎及び肥満の治療に関連し得る。例えば、本発明の化合物は、特にヒト及び他の哺乳類などの動物におけるうつ病及び抑うつ症状、及びこれらの症状に関連する症状に適用し得る。うつ病は、その一般的な意味、例えば、抑うつ気分、興味及び喜びの喪失、罪悪感又は卑下、睡眠障害又は食欲不振、低エネルギー、及び、不適切な悲観的な感覚及び活動の落胆欠如によって特徴付けられる集中又は精神状態を呈する、一般的な精神疾患の意味を有する。不眠、食欲不振、体重減少、エネルギー及び性欲の減少などの肉体的変化も、うつ病の結果として生じ得る。うつ病は、気分変動調整障害又は気分変動を含み、慢性的な低悪性度うつ病と大うつ病だけでなく、他のステージや抑うつのレベルとして定義される。また、産後のうつ病を含む。

10

【 0 1 0 7 】

治療方法は、一般的に、任意に、一以上の薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物中の、治療的に有効量の本明細書に開示の式の化合物の投与を含む。治療的に有効量は、好ましくは、一以上の $nAChRs$ の活性のレベルと相互反応し、変化を引き起こす（即ち、受容体（アゴニスト）の活性を引き起こす、又は、受容体（アンタゴニスト）を無効にする）のに十分な量である。治療的に有効量は、更に好ましくは、治療されるべき患者について、疾患の症状において、いくつかの救済を引き起こし得るのに十分な量である。

20

【 0 1 0 8 】

例えば、一実施形態において、ニコチン依存料の治療方法を提供する。そのような方法において、ニコチン依存症を治療するための治療的に有効量の本発明の化合物は、ニコチン受容体上に何らかの効果を発揮することができる量であり得る。別の実施形態において、依存症の治療方法を提供する。依存症の患者を治療するための本発明の治療的に有効量の化合物又はプロドラッグは、気分の変化、激しい悲しみ及び絶望、精神機能低下、集中力の喪失感、悲壮感、心配、動揺、卑下、及び／又は、そこから生じる不眠、食欲不振、体重減少及びエネルギー及び性欲の減退などの症状から、いくつかの救済を提供することが可能な量であり得る。

30

【 0 1 0 9 】

任意の特定の製剤の治療的に有効な投与量は薬剤ごとと患者ごとに多少異なり、患者の症状及び送達経路などの要因に依存する。また更に、患者のシステムに存在する他のアゴニスト及びアンタゴニストの存在、及び、結合又は所望の結合の阻害の程度に依存し得る。他の薬学的に活性な薬剤と共に投与する場合、更に少ない本発明の化合物が治療的に有効であり得る。更に、治療的に有効量は、治療すべき特定の症状に非常に依存し得る。投与に必要な活性成分の正確な量は、医師の判断に依存し、各個人に固有である。しかしながら、適切な投与量は、1日あたり個人の体重1kgごとに、約0.01～約1,000、好ましくは約0.25～約500、より好ましくは10～50mgの活性成分の範囲であり得、投与経路に依存する。経口投与について、1日あたり個人の体重1kgごとに、1～100mgの活性成分が好ましい投与量である。しかしながら、正確な投与量は、胃の中での分解速度、胃からの吸収及び他の薬の投与などを含むがそれらに限定されない、特定の変数を加味して決定されなければならない。

40

【 0 1 1 0 】

送達の可能な経路は、口腔、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、経口、又は吸入によるものを含む。本発明の化合物は、一回の投与又は、間欠投与（例えば、一日一回又は一日数回）により投与し得る。日投与量は、個々の投与単位の形態で単回投与により、又はより少ない数回の投与単位の形態により、又は、一定の間隔で細分化された用量の反復投与によ

50

って投与することができる。特定の実施形態において、初回投与の後に、連続注射又は他の投与により一以上の時間間隔で反復投与し得る。或いは、血液中の適切な濃度を維持するのに十分な持続点滴静脈内注射が意図されている。

【0111】

特定の実施形態において、適切にラベルされた式 I で表される化合物が、他の様々な用途で役立ち得る。例えば、ラベルされた化合物は、撮像剤及び、PET や SPECT による神経伝達物質受容体のために使用し得る。ラベルされた化合物はまた、リガンド結合アッセイにおいて有用であり得る。慢性的なニコチン曝露前及び後の両方の、nAChRs の生体内での性質がほとんど知られていないため、そのようなラベルされた化合物は、nAChRs の研究において非常に有用である。本発明のラベルされた化合物は、PET 又は SPECT による生体内のニコチン受容体の撮像のために、有用な放射性標識リガンドであり得る。

【0112】

撮像及びトレーサ用途で使用するために、本発明の化合物は、任意の検出可能なラベルを用いてラベルされ得る。従って、本発明は、少なくとも一つの標識原子でラベルされた式 I で表される化合物を含む。好ましくは、ラベルは、放射性元素である。適切な放射性元素の例は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{90}Y 、 ^{123}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I を含む。好ましい放射性元素は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 及び ^{123}I を含む。特定の実施形態において、ラベルされた化合物は、式中の一以上の水素原子が ^3H で置換されている、及び / 又は一以上の炭素原子が ^{11}C 及び / 又は ^{14}C で置換されており、式 I により表され得る。

【実施例】

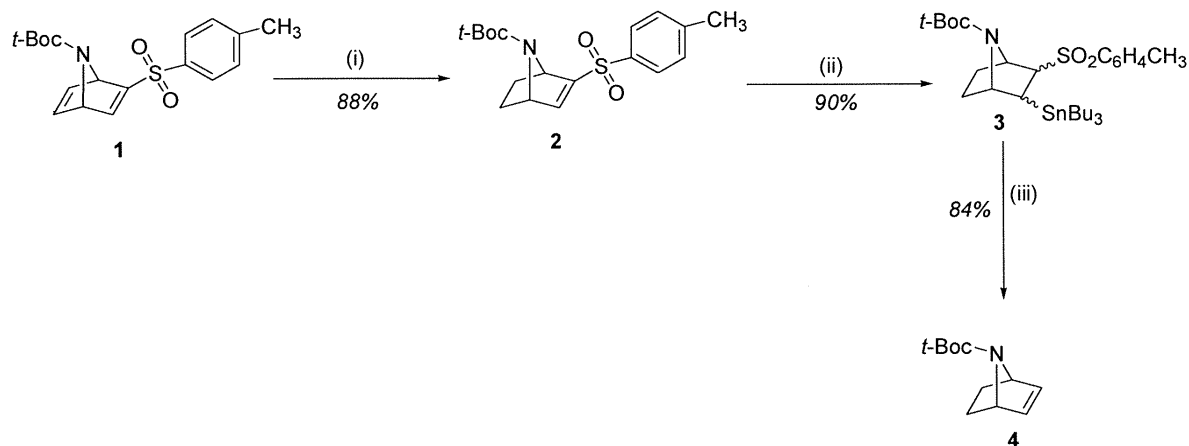
【0113】

実施例 1 各種エピバチジン類似体の合成

所望の類似体への合成経路は、中間体 7-tert-ブトキシカルボニル-2-(p-トリルスルホニル)-7-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタ-2,5-ジエン、N-Boc ピロール及び p-トリルスルホニルアセチレンの間のディールス・アルダー反応により得られた 1 の調製で開始した。以下のスキーム 1 は、以前の研究で既に報告されているのと同じプロトコルを使用して、70 g のジエン 1 から開始する 3 ステップでマルチグラム反応を概説する (Brieddy, L. E. et al., Tetrahedron Lett. 1998, 38, 5321-5322 を参照、参照により本明細書に組み込まれる)。

【化 16】

スキーム 1



スキーム 1 の試薬及び条件：(i) Ni_2B 、 EtOH 、 HCl 、室温、一晚；(ii) Bu_3SnH 、 AIBN 、ベンゼン、還流；(iii) Bu_4NF 、 THF 、還流；

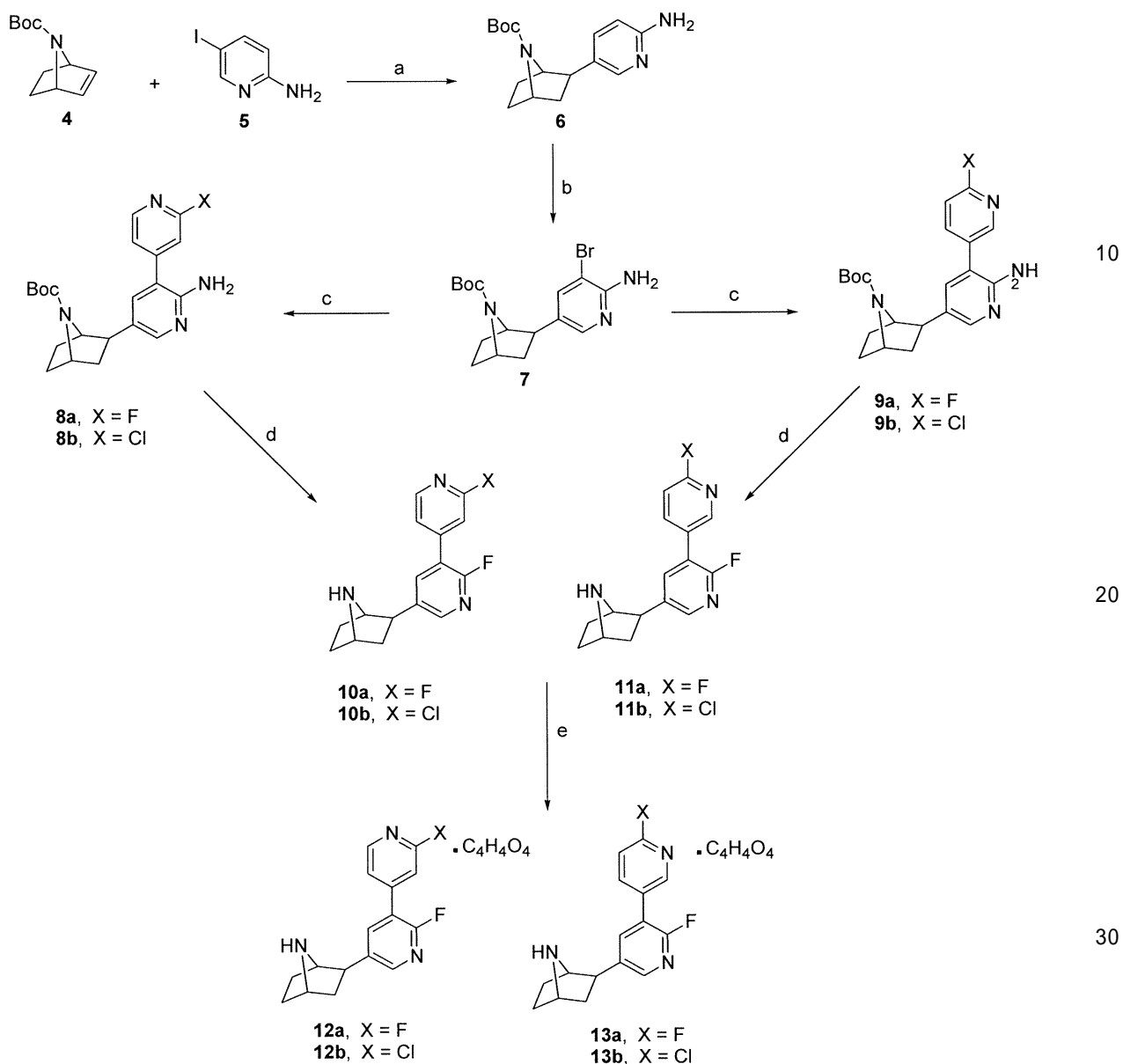
【0114】

塩 12a ~ b 及び 13a ~ b の合成に使用する経路をスキーム 2 に示す。オレフィン 4

と、報告された手順 (Giantsidis, J. et al., J. Coord. Chem., 2002, 55, 795-803、参照により本明細書に組み込まれる) に従って調製した、2-アミノ-5-ヨードピリジン(5)とのヘックのクロスカップリングは、報告された条件下 (Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 2229-2237を参照、参照により本明細書に組み込まれる) で、3日間100 で加熱することにより中間体6を収率60%で得られた。83%の収率でプロモ中間体7を提供するために、氷酢酸中の臭素の使用により6の臭素化を行った。プロモ中間体7を、触媒系としてPd(OAc)₂及びP(o-トリル)₃、塩基としてNa₂CO₃、溶媒としてDME、及び触媒量の水の存在下で、各ピリジニルボロン酸とのスズキクロスカップリングへ供し、ビピリジン誘導体8a (Gao, Y. et al., J. Med. Chem., 2007, 50, 3814-3824を参照、参照により本明細書に組み込まれる)、8b、9a及び9bを良い収率で適切に提供するために、5時間80 で加熱した。フッ素の導入及びBOC保護基の同時除去は、遊離塩基アミン中間体10a、10b、11a及び11bのそれぞれを提供するために、ピリジン中で70%のHFを使用してジアゾ化反応を用いて実施した。最終的に、各アミンのフマル酸塩を、それぞれフマル酸塩12a、12b、13a及び13bとしてエピバチジン類似体を提供するために、MeOH/エーテルから調製し、再結晶化した。

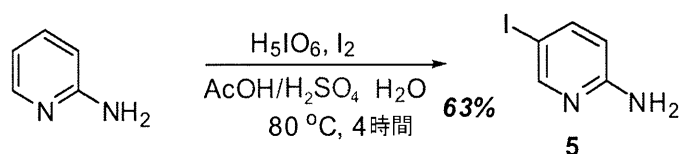
【化 17】

スキーム 2



スキーム 2 の試薬及び条件：(a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 KO_2CH 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$ 、 DMF 、 100°C 、3 日 (b) Br_2 、 AcOH 、 NEt_3 、 CH_2Cl_2 、 0°C ~ 室温、一晚 (c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{P}(\text{o-トリル})_3$ 、置換ピリジニルボロン酸、 Na_2CO_3 、 DME 、 H_2O 、 80°C 、5 時間 (d) 70% HF -ピリジン、 NaNO_2 (e) フマル酸 (1.3 当量)、 $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$

【化 18】



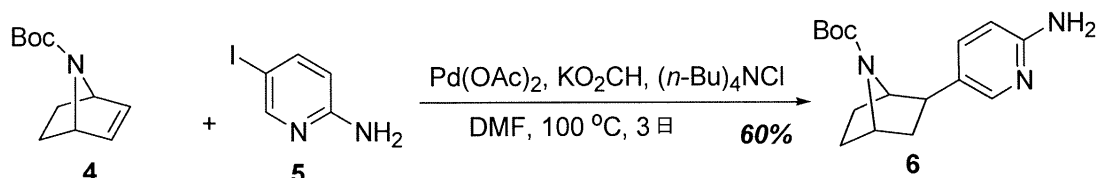
【0115】

2-アミノ-5-ヨードピリジン (5) の調製

氷酢酸 (65 mL) 及び水 (13 mL) 中の 2-アミノピリジン (10.2 g、10.8 mmol) の溶液へ、過ヨウ素酸 (4.92 g、21.6 mmol) 及びヨウ素 (11.0 g、4

3.2 mol)を加えた。混合物を、 H_2SO_4 (1.9 mL)を滴下し、4時間80で攪拌して処理した。反応混合物を室温まで冷却し、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。溶液を、 NH_4OH を用いてpH 8~9へ塩基化し、エーテルで抽出した(3×50 mL)。組み合わせた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をISOカラム(SiO_2 、酢酸エチル/ヘキサン、20/80~40/60)を介するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体として所望の15を得た(15 g、63%)。

【化19】



10

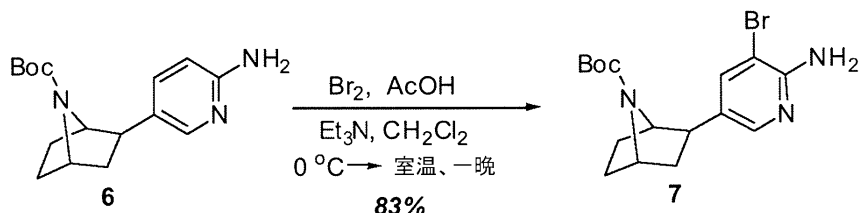
【0116】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-(2'-アミノ-5'-ピリジニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(6)

アザビシクロ中間体6を、報告されているように(Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 2229-2237を参照、参照により本明細書に組み込まれる)ヘッククロスカップリング反応を用いて調製した。

20

【化20】



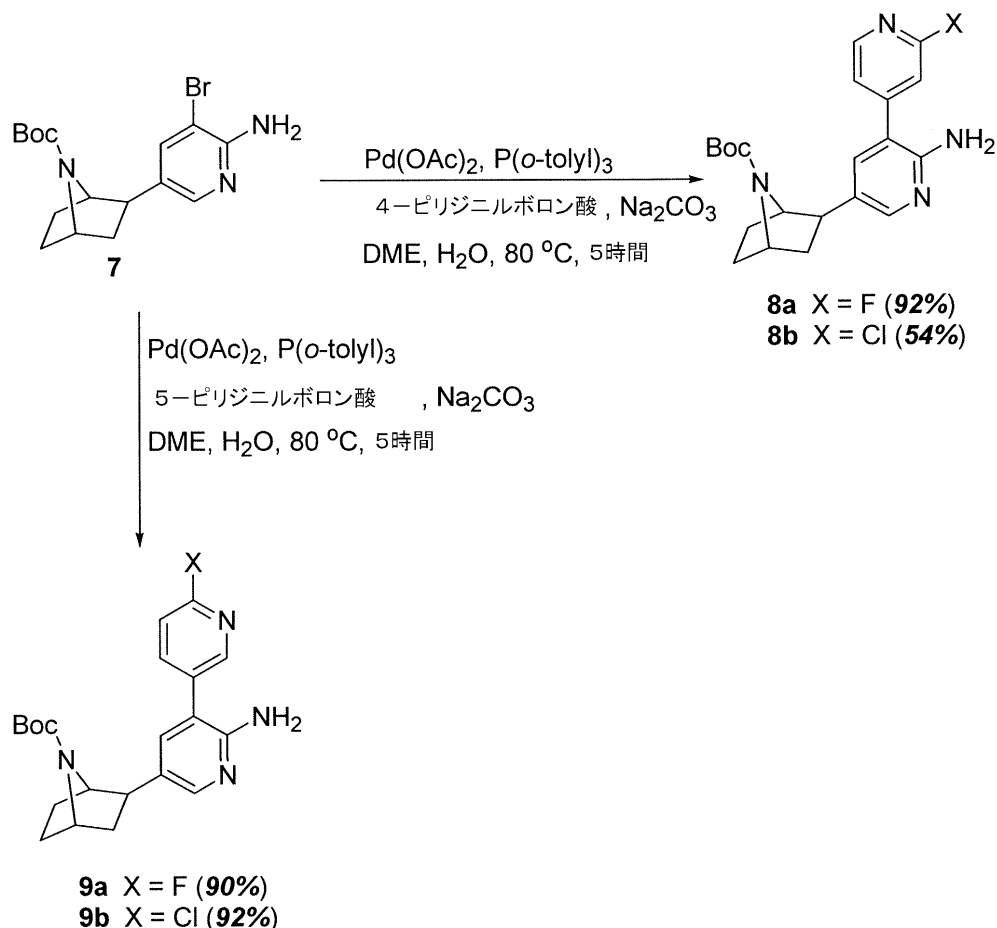
【0117】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-(2'-アミノ-3'-ブromo-5'-ピリジニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(7)

6の臭素化を、以前に報告されているように、臭素化された中間体7を提供するために(Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 4039-4041を参照、参照により本明細書に組み込まれる)酢酸中の臭素を用いて実施した。

30

【化 2 1】



10

20

【0118】

スズキクロスカップリング反応のための一般的な手順（化合物 8 a、8 b、9 a 及び 9 b）

窒素下で再密封可能な反応容器へ、1 当量のブロモ中間体、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.1 当量）、 $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ （0.2 当量）、炭酸ナトリウム（2.0 当量）及び各ピリジニルボロン酸（1.6 当量）、DME（6 mL）及び水（0.7 mL）を加えた。混合物を、窒素バブリングを用いて脱気し、5 時間 80°C で加熱した。混合物を冷却し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 20 mL へ注ぎ、EtOAc で抽出した（ $3 \times 30\text{ mL}$ ）。結合した有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$ 、50 / 1 ~ 10 / 1）により精製した。

30

【0119】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[2'-アミノ-3'-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (8 a)

40

試薬は、化合物 7 及び 2-フルオロピリジン-4-ボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 1.4 (br s, 9H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.82-1.84 (m, 3H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.77 (s, 2 NH), 7.06 (s, 1H), 7.34 (ddd, $J = 1.6, 5.13, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.0 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 5.16\text{ Hz}$, 1H); MS (ESI) m/z 385.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0120】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[2'-アミノ-3'-(2-クロロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (8 b)

50

試薬は、化合物 7 及び 2 - クロロピリジン - 4 - ボロン酸であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.41 (br s, 9H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.54 (s, 2 NH), 7.37 (dd, J = 1.4, 5.13 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.22 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (d, J = 2.22 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.10 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.3 (3 C), 28.8, 29.7, 40.5, 44.8, 55.9, 62.1, 79.6, 117.4, 122.0, 123.8, 132.4, 136.5, 147.8, 149.6, 150.2, 152.4, 153.8, 154.9; MS (ESI) m/z 401.3 (M+H)⁺.

【 0 1 2 1 】

7 - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ - [2 ' - アミノ - 3 ' - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (9 a)

10

試薬は、化合物 7 及び 5 - フルオロピリジン - 4 - ボロン酸。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.39 (br s, 9H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.70 (s, 2 NH), 7.02 (dd, J = 2.9, 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 2.5, 8.4, 16 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.2 (3 C), 28.8, 29.7, 40.3, 44.8, 55.9, 62.1, 79.5, 109.5, 116.8, 132.0, 136.9, 141.5, 146.8, 147.5, 154.6, 154.9, 161.3, 164.5; MS (ESI) m/z 385.5 (M+H)⁺.

20

【 0 1 2 2 】

7 - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ - [2 ' - アミノ - 3 ' - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (9 b)

試薬は、化合物 7 及び 5 - クロロピリジン - 4 - ボロン酸であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.31 (br s, 9H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.60 (s, 2 NH), 7.25 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.3 (3 C), 28.8, 29.7, 40.3, 44.8, 55.9, 62.1, 79.5, 116.7, 124.2, 132.2, 133.1, 136.9, 139.0, 147.0, 149.5, 150.6, 154.4, 155.0; MS (ESI) m/z 401.5 (M+H)⁺.

30

【 0 1 2 3 】

ジアゾ化及び B o c 保護基の同時除去のための一般的な手順 (化合物 1 0 a 、 1 0 b 、 1 1 a 及び 1 1 b) 。

プラスチック製の反応容器中の 7 0 % HF - ピリジン (1 . 5 mL) 中の各アミノ中間体 (8 a 、 8 b 、 9 a 又は 9 b) の溶液を、 3 0 分間 0 で攪拌した。亜硝酸ナトリウム (1 0 当量) を少量ずつ添加し、混合物を 1 時間室温で攪拌した。混合物を次に、 1 : 1 N H₄ O H / H₂ O 溶液へ注ぎ、 E t O A c で抽出した。結合した有機層を M g S O₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、 C H C l₃ / M e O H (1 0 : 1) により精製した。

40

【 0 1 2 4 】

2 - エキソ - [2 ' - フルオロ - 3 ' - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 0 a)

収率 7 0 % で無色の油として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.56-1.68 (m, 6 H), 1.92-1.98 (dd, J = 9.1, 11.2 Hz, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 7.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 1.6, 4.9, 6.9 Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃)

50

30.4, 31.5, 40.7, 44.2, 56.4, 62.9, 109.0, 119.4, 121.1, 139.6, 141.5, 147.5, 157.1, 160.3, 162.6, 162.7; MS (ESI) m/z 288.3 (M+H)⁺.

【 0 1 2 5 】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘブタン (1 0 b)

収率 87% で無色の油として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54-1.67 (m, 6H), 1.92-1.98 (dd, J = 9.1, 11.2 Hz, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 30.4, 31.6, 40.7, 44.3, 56.4, 62.9, 119.2, 122.1, 139.6, 141.5, 145.1, 147.2, 149.9, 152.1, 157.1, 160.3; MS (ESI) m/z 304.3 (M+H)⁺.

10

【 0 1 2 6 】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (6 - フロロピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘブタン (1 1 a)

収率 66% で無色の油として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54-1.70 (m, 6H), 1.92-1.99 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 7.04 (dd, J = 3.0, 8.4 Hz, 1H), 7.99-8.09 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 30.3, 31.5, 40.6, 44.3, 56.4, 62.9, 109.3, 118.5, 139.5, 141.3, 145.8, 147.5, 157.3, 160.4, 161.7, 164.9; MS (ESI) m/z 288.3 (M+H)⁺.

20

【 0 1 2 7 】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘブタン (1 1 b)

収率 62% で無色の油として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54-1.71 (m, 6H), 1.92-1.98 (dd, J = 9.1, 11.2 Hz, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.81 (br s 1H), 7.42 (dd, J = 0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 0.8, 4.1, 8.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 30.4, 31.5, 40.6, 44.3, 56.4, 62.9, 118.5, 124.1, 129.2, 139.5, 141.3, 146.1, 149.2, 151.2, 157.3, 160.5; MS (ESI) m/z 304.3 (M+H)⁺.

30

【 0 1 2 8 】

フマル酸塩形成のための一般的な手順 (類似体 1 2 a、1 2 b、1 3 a 及び 1 3 b)

容器中のエーテル (3 mL) 中の各アミン (1 0 a、1 0 b、1 1 a 又は 1 1 b) の溶液を、MeOH 中の 1 . 3 当量のフマル酸 (0 . 6 5 M) で処理し、冷蔵庫中で一晩放置した。過剰量のエーテルを次に、減圧下で除去し、残塩を最小量の MeOH 中に再溶解させた。フマル酸塩を、ジエチルエーテルを用いて MeOH から再結晶化させた。

【 0 1 2 9 】

2' - フルオロ - 3' - (2' - フルオロ - 4' - ピリジニル) - デクロロエピバチジンフマル酸塩 (1 2 a)

40

再結晶化後に、収率 55% で白色結晶性固体として得られた：融点 203-205 ; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.87-2.20 (m, 5H), 2.45-2.50 (dd, J = 9.3, 13.2 Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 4.34-4.35 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) 25.8, 27.8, 36.5, 42.2, 59.0, 62.8, 109.4, 121.6, 135.0, 136.5, 140.1, 147.2, 147.8, 158.3, 160.2, 163.4, 165.3, 170.2; MS (ESI) m/z 288.3 [(M-fumaric)⁺, M = C₁₆H₁₅F₂N₃ · C₄H₄O₄]; Anal. (C₂₀H₁₉F₂N₃O₄) C,

50

H, N.

【 0 1 3 0 】

2' - フルオロ - 3' - (2' - クロロ - 4' - ピリジニル) - デクロロエピバチジンフマル酸塩 (1 2 b)

再結晶化後に、収率 4 2 % で白色結晶性固体として得られた：融点 193-194 ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.87-2.21 (m, 5H), 2.45-2.50 (dd, J = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 4.34-4.35 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 1.4, 9.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 25.7, 27.8, 36.5, 42.2, 59.0, 62.9, 119.4, 122.7, 135.0, 136.6, 140.1, 145.4, 147.3, 149.9, 151.8, 158.3, 160.3, 170.1; MS (ESI) m/z 304.0 [(M-fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$)

C, H, N.

【 0 1 3 1 】

2' - フルオロ - 3' - (2' - フルオロ - 5' - ピリジニル) - デクロロエピバチジンヘミフマル酸塩 (1 3 a)

再結晶化後に、収率 3 3 % で白色結晶性固体として得られた：融点 197-199 ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.81-2.15 (m, 5H), 2.38-2.43 (dd, J = 9.3, 13.2 Hz, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.43 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz 1H), 8.14 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.48 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 27.5, 29.5, 38.3, 43.8, 59.9, 64.1, 111.0, 120.5, 129.6, 137.0, 138.4, 141.4, 143.8, 147.2, 148.8, 159.7, 161.6, 164.1, 166.0, 174.0; MS (ESI) m/z 288.3 [(M-fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$)

C, H, N.

【 0 1 3 2 】

2' - フルオロ - 3' - (2' - クロロ - 5' - ピリジニル) - デクロロエピバチジンヘミフマル酸塩 (1 3 b)

再結晶化後に、収率 5 5 % で白色結晶性固体として得られた：融点 194-195 ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.89-2.20 (m, 5H), 2.45-2.49 (dd, J = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.52 (dd, J = 3.5, 9.5 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 27.1, 29.1, 37.8, 43.5, 60.3, 64.2, 120.4, 125.8, 130.6, 136.3, 137.8, 141.3, 147.4, 150.6, 152.6, 159.8, 161.7, 171.5; MS (ESI) m/z 304.5 [(M-fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4$)

C, H, N.

【 0 1 3 3 】

実施例 2 2' - (ピリジニル及びメトキシピリジニル置換) エピバチジン類似体の合成

これらの例示的な手順は、ピリジニル環置換及び 2 - メトキシピリジニル環置換を含む、類似体のフマル酸塩の合成に関する。臭素化された中間体 7 である、(7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ - (2' - アミノ - 3' - ブロモ - 5' - ピリジニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン) を、実施例 1 及びそこにおける参照に既に記載したように調製する。スキーム 3 は、本実施形態において議論する類似体への経路を概説する。触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、塩基として K_2CO_3 並びに、溶媒としてトルエン (1 5 m L)、エタノール (1 . 5 m L) 及び水の存在下で、封管中で 2 4 時間加熱還流すると、ブロモ中間体 7 とそれぞれのピリジニルボロン酸のスズキカップリング反応によってクロスカップリング生成物 (1 4 a、1 4 b、1 5 a、1 5 b 及び 1 6) を良

10

20

30

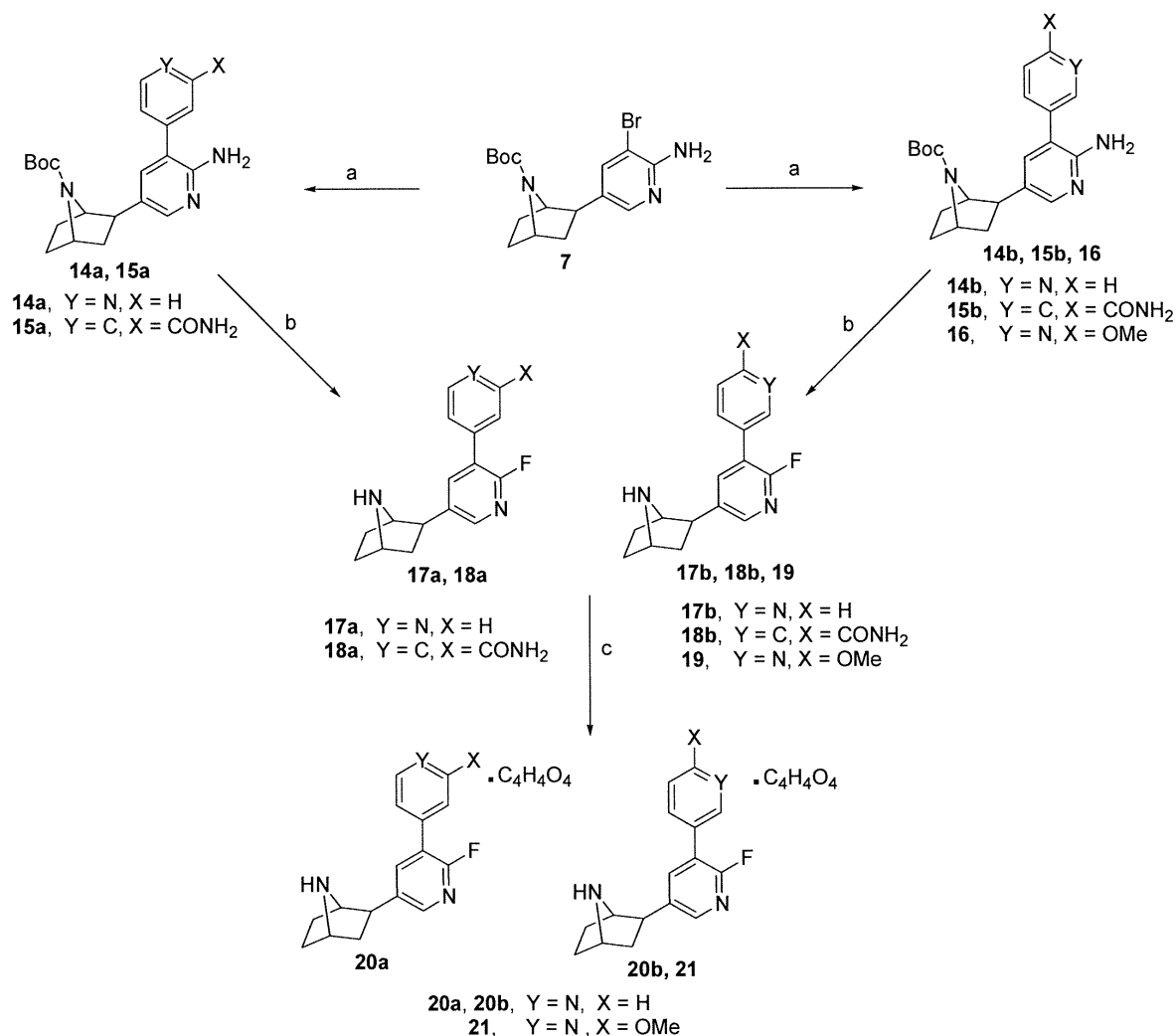
40

50

い収率で得た。ピリジン中の 70% HF を使用するジアゾ化反応は、ピリジニル及び 2 - メトキシピリジニル類似体の場合には、B O C 基の同時除去とともに首尾よくフルオロ基へアミンを変換でき、良い収率で遊離塩基アミン誘導体 (17 a、17 b、18 a、18 b 及び 19) を提供する。各アミンのフマル酸塩は、それぞれフマル酸塩 20 a、20 b、及び 21 としてエピパチジン類似体を提供するために、Me O H / エーテルから調製し、再結晶化した。

【化 2 2】

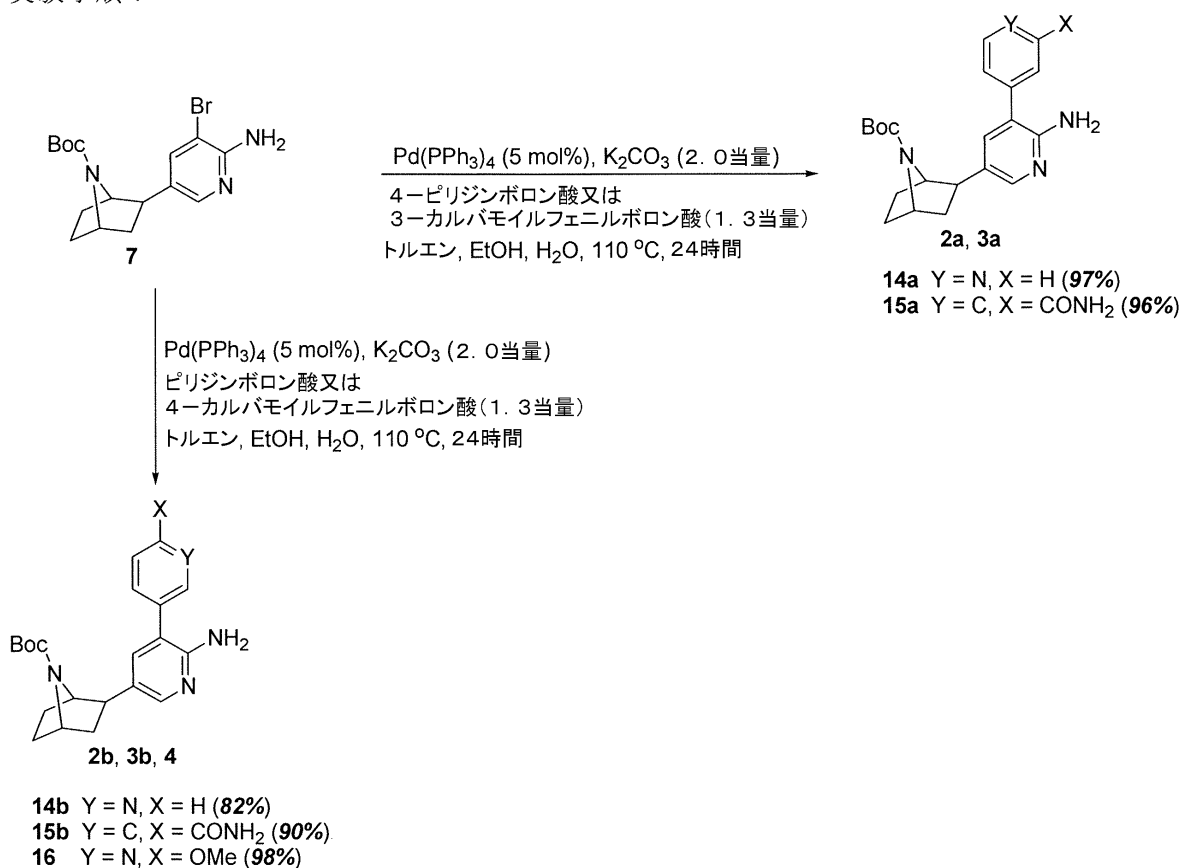
スキーム 3



スキーム 3 の試薬及び条件：(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{RB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , トルエン , EtOH , H_2O , 還流 , 24 h (b) 70% HF - ピリジン , NaNO_2 (c) フマル酸 (1 . 1 当量) , MeOH / Et₂O

【化 2 3】

実験手順：



10

20

【0134】

14a、14b、15a、15b及び16の合成のための一般的な手順

窒素下で再密封可能な反応容器へ、1.0当量の7、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 K_2CO_3 (2.0当量) 及びそれぞれのボロン酸 (1.3当量)、トルエン (12 mL)、エタノール (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) を加えた。混合物を、窒素バブリングにより脱気し、110 で加熱した。24時間後、混合物を冷却し、30 mL の水中へ注ぎ、EtOAcで抽出した (3 × 30 mL)。結合した有機層を MgSO_4 で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を、ピリジン類似体 (14a 及び 14b) の場合はヘキサン/イソプロパノール (80/20 ~ 25/75) を使用して、又は、カルバモイル及びメトキシピリジン類似体 (15a、15b 及び 16) の場合は CHCl_3 / MeOH (30/1 ~ 10/1) を使用して精製した。

30

【0135】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[2'-アミノ-3'-(ピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (14a)

試薬は、化合物7及びピリジン-4-ボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

40

1.39 (br s, 9H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.79-2.84 (dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.67 (s, 2 NH), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) ; 28.3 (3 C), 40.4, 44.8, 55.8, 62.1, 79.5, 118.7, 123.4, 132.2, 136.5, 146.4, 147.2, 150.5, 153.9, 154.9; MS (ESI) m/z 367.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0136】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[2'-アミノ-3'-(ピリジン-3-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (14b)

試薬は、化合物7及びピリジン-3-ボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

50

1.41 (br s, 9H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.79-2.83 (dd, J = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.66 (s, 2 NH), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3 (3 C), 28.8, 29.7, 40.3, 44.9, 55.9, 62.2, 79.5, 118.0, 123.6, 132.1, 134.1, 136.2, 136.9, 146.6, 148.9, 149.7, 154.5, 154.9; MS (ESI) m/z 367.6 (M+H) $^+$.

【 0 1 3 7 】

7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 0 エキソ - [2 ' - アミノ - 3 ' - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 5 a)

試薬は、化合物 7 及び 3 - カルバモイルフェニルボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.37 (br

s, 9H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.91-2.96 (dd, J = 4.0, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 2.3, Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.5 Hz 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 28.6 (3 C), 29.8, 30.5, 40.9, 45.9, 57.2, 63.6, 66.9, 81.2, 122.8, 128.4, 129.1, 130.4, 132.7, 133.2, 136.0, 138.8, 139.8, 145.9, 156.2, 156.4, 172.0; MS (ESI) m/z 409.6 (M+H) $^+$.

【 0 1 3 8 】

7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ [2 ' - アミノ - 3 ' - (4 - アミノカルボニルフェニル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 5 b)

試薬は、化合物 7 及び 4 - カルバモイルフェニルボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.38 (br

s, 9H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 3H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.78-2.83 (dd, J = 3.8, 4.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.6 (s, 2NH), 6.32-6.44 (br s, H, 2H), 7.37 (d, J = 2.3, Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.92 (td, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.4 (3 C), 29.0, 29.9, 40.4, 45.1, 56.0, 60.5, 62.3, 79.7, 120.6, 128.3, 129.0, 132.1, 132.9, 136.8, 142.1, 146.3, 154.4, 155.1, 169.3; MS (ESI) m/z 409.6 (M+H) $^+$.

【 0 1 3 9 】

7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ [2 ' - アミノ - 3 ' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 6)

試薬は、化合物 7 及び 2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (br

s, 9H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.91-1.98 (m, 1H), 2.77-2.81 (dd, J = 3.7, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.78 (s, 2 NH), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.1 (3 C), 28.4, 28.6, 40.1, 44.8, 53.3, 55.3, 62.1, 79.3, 110.8, 118.1, 126.9, 128.4, 131.8, 136.7, 138.9, 145.8, 146.6, 154.8, 163.5; MS (ESI) m/z 397.5 (M+H) $^+$.

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

ジアゾ化及びBoc保護基の同時除去のための一般的な手順（化合物17a、17b、18a、18b及び19）。

プラスチック性の反応容器中の70%HF-ピリジン（15mL）中の各アミノ酸誘導体（14a、14b、15a、15b又は16）の溶液を、30分間0で攪拌した。亜硝酸ナトリウム（10当量）を次に少量加え、混合物を室温で攪拌した。1時間後、混合物をNH₄OH/H₂O（40mL）の1：1水溶液中へ注ぎ、EtOAcで抽出した（3×40mL）。結合した有機層をMgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をCHCl₃/MeOH（10：1）を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0141】

2-エキソ-[2'-フルオロ-3'-(ピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（17a）

無色の油として収率69%で得られた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.50-1.78 (m, 6H), 2.01-2.08 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 3.02-3.07 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.77 (br s 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) 30.0, 31.8, 41.1, 45.7, 57.9, 63.7, 121.2, 125.1, 141.3, 142.1, 144.2, 147.8, 148.0, 150.6, 158.6, 161.7; MS (ESI) m/z 270.2 (M+H)⁺.

【0142】

2-エキソ-[2'-フルオロ-3'-(ピリジン-3-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（17b）

無色の油として収率70%で得られた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.49-1.79 (m, 6H), 2.01-2.08 (dd, J = 9.1, 11.2 Hz, 1H), 3.02-3.07 (dd, J = 3.3, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.77 (br s 1H), 7.54 (dd, J = 2.6, 7.8 Hz, 1H), 8.08-8.15 (m, 3H), 8.58-8.60 (d, 2H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) 29.9, 31.8, 40.6, 41.1, 45.7, 57.8, 63.9, 121.1, 125.2, 138.4, 141.4, 142.0, 147.0, 149.9, 150.1, 158.7, 161.8; MS (ESI) m/z 270.3 (M+H)⁺.

【0143】

2-エキソ-[2'-フルオロ-3'-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（19）

無色の油として収率73%で得られた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.48-1.76 (m, 6H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.96-3.01 (dd, J = 3.4, 5.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.77 (br s 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (tt, J = 0.7, 1.7, 8.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD)

29.9, 31.7, 40.9, 45.7, 54.3, 57.7, 63.7, 111.7, 121.3, 124.5, 140.8, 141.6, 145.8, 147.9, 158.6, 161.8, 165.5; MS (ESI) m/z 300.3 (M+H)⁺.

【0144】

実施例3 エピバチジン類似体-ピリジニル、メトキシピリジニル及びカルバモイルフェニル置換類似体の合成

モノオレフィン4と2-アミノ-5-ヨードピリジン5とのヘッククロスカップリングは、7（7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-(2'-アミノ-3'-ブromo-5'-ピリジニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン）を得るために、その後、オルト-のC-3においてアミノ基への臭素化へ供される中間体6を得るために、以前の実施例において報告されるように実施した。ピリジニル及びメトキシピリジニル類似体の合成のために、以下のスキーム4に示すように7を、触媒としてPd(PPh₃)₄、塩基としてK₂CO₃及び、溶媒としてトルエン（15mL）、エタノール（1.5

10

20

30

40

50

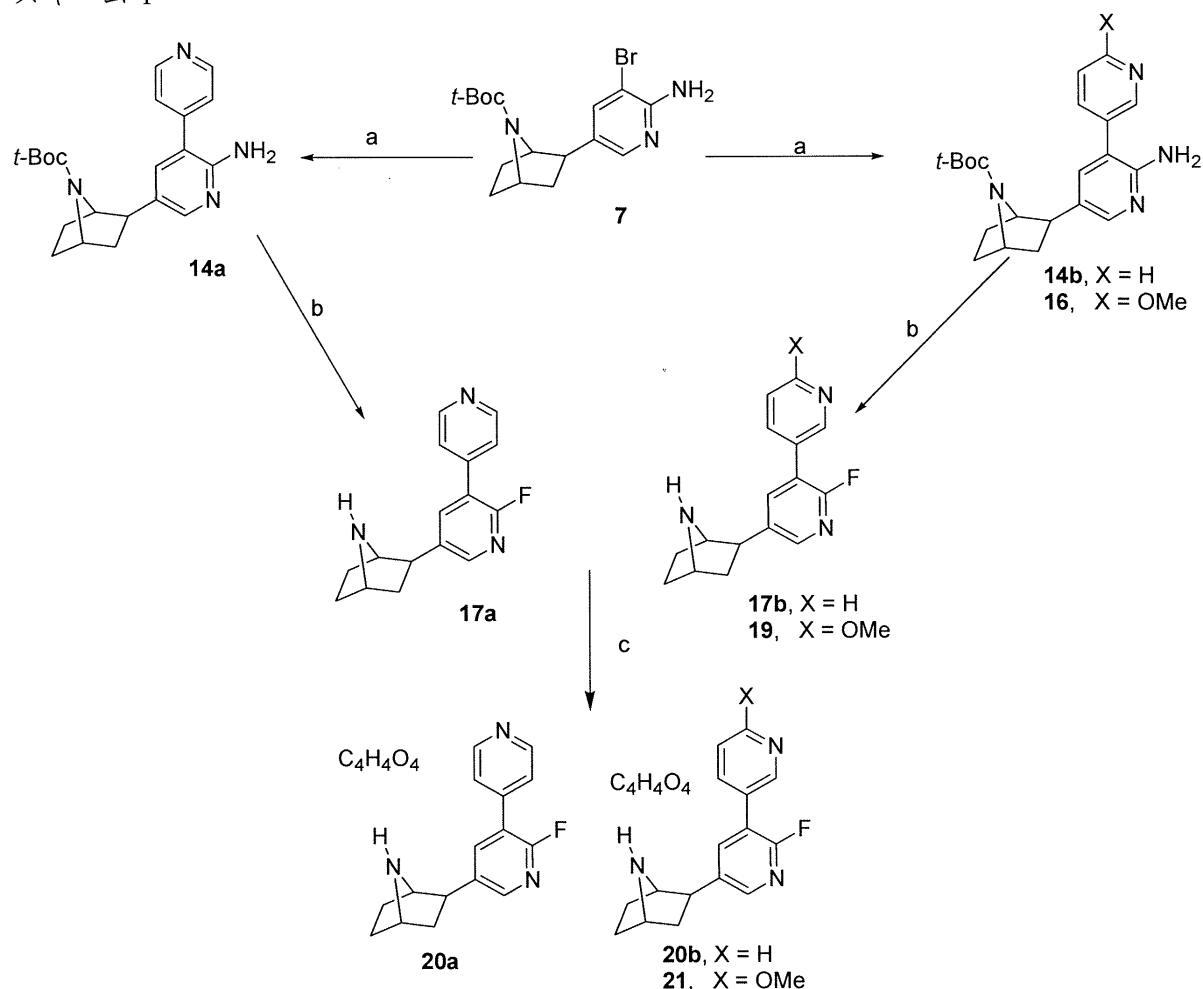
mL) 及び水 (1.5 mL) の存在下で、各ピリジニルボロン酸とのスズキクロスカップリング反応へ供した。反応物を封管中で24時間還流で加熱し、良い収率でクロスカップリング精製物を得た。ピリジン中の70% HF を使用するジアゾ化反応は、首尾よく、アミノをフルオロ基へ変換し、同時に Boc 基を除去した。各アミンのフマル酸塩は、上記の実施例2において議論したように、それぞれフマル酸塩 20a、20b 及び 21 としてエピバチジン類似体を得るために、MeOH / エーテルから調整及び再結晶化した。

【0145】

カルバモイルフェニル類似体の場合には、臭素化された中間体7は、まず、アミン中間体を得るために同時に t-Boc 基の除去を伴うアミノ基をフルオロ基へ変換する、ジアゾ化反応へ供した。アミン中間体と、それぞれのカルバモイルフェニルボロン酸とのスズキクロスカップリングによって、アミン類似体 18a 及び 18b を得られた。アミンの塩酸塩を、類似体 22a 及び 22b を得るために調整した。

【化24】

スキーム4



スキーム4の試薬及び条件：(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ボロン酸, K_2CO_3 , トルエン, EtOH, H_2O , 還流, 24時間 (b) 70% HF - ピリジン, NaNO_2 (c) フマル酸 (1.1当量), MeOH / Et₂O

【0146】

実験手順

フマル酸塩 (類似体 20a、20b 及び 21) 形成のための一般的手順

容器中のメタノール (1 mL) 中の各アミン (17a、17b 又は 19) の溶液を、MeOH 中の 1.1 当量のフマル酸 (0.65 M) で処理し、冷蔵庫中で一晩放置した。過剰料のエーテルを減圧下で除去し、得られた塩を最小量の MeOH 中に再溶解した。フマル酸塩を、ジエチルエーテルを使用して MeOH から再結晶化した。

【 0 1 4 7 】

2' - フルオロ - 3' - (4' - ピリジニル) デクロロエピバチジンフマル酸塩 (2 0 a)

融点 192 ~ 195 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.86-2.22 (m, 6H), 2.44-2.51 (dd, J = 9.0, 11.0 Hz, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 27.0, 29.0, 37.7, 43.4, 60.2, 64.1, 121.6, 125.1, 136.2, 137.6, 141.3, 147.8, 148.0, 150.7, 159.0, 162.2, 171.4; MS (ESI) m/z 270.1 [(M + fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

10

【 0 1 4 8 】

2' - フルオロ - 3' - (3' - ピリジニル) デクロロエピバチジンヘミフマル酸塩 (2 0 b)

融点 155 ~ 159 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.86-2.22 (m, 6H), 2.44-2.51 (dd, J = 9.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49-3.54 (dd, J = 3.0, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.56-7.60 (dd, J = 2.3, 7.5 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 1.4, 6.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 27.4, 29.4, 38.2, 43.8, 59.8, 64.0, 121.0, 125.4, 136.8, 138.2, 138.5, 141.4, 147.0, 147.2, 150.0, 159.1, 162.3, 171.5; MS (ESI) m/z 270.2 [(M + fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

20

【 0 1 4 9 】

2' - フルオロ - 3' - (2' - メトキシ - 5' - ピリジニル) デクロロエピバチジンヘミフマル酸塩 (2 1)

融点 193 ~ 195 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.80-2.15 (m, 6H), 2.36-2.43 (dd, J = 9.3, 13.2 Hz, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.27 (br s, 1H), 4.42 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 0.7, 7.6 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 0.8, 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.9, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 27.4, 29.4, 38.3, 43.8, 54.3, 59.8, 64.0, 111.7, 124.2, 136.8, 138.1, 140.76, 145.8, 148.0, 159.1, 162.2, 165.7, 176.3; MS (ESI) m/z 300.5 [(M + fumaric) $^+$, M = $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

30

【 0 1 5 0 】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (4 - アミノカルボニルフェニル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 8 a)

40

無色の油として収率 78 % で得られた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.53-1.72 (m, 5H), 1.91-1.98 (m, 3H), 2.82-2.86 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 6.58 (br s, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.2, 40.5, 44.4, 56.4, 62.8, 122.2, 127.1, 129.0, 133.1, 137.8, 139.8, 140.8, 145.6, 160.5, 169.1; MS (ESI) m/z 312.6 (M+H) $^+$.

【 0 1 5 1 】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (1 8 b)

無色の油として収率 79 % で得られた。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.46-1.74

50

(m, 5H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 29.9, 31.8, 41.1, 45.7, 57.8, 63.7, 123.6, 128.7, 129.2, 130.0, 133.3, 132.9, 135.6, 141.4, 146.3, 158.6, 161.8, 171.7; MS (ESI) m/z 312.6 (M+H) $^+$.

【 0 1 5 2 】

ベンズアミド類似体 2 2 a 及び 2 2 b の塩酸塩形成のための一般的な手順

バイアル中のクロロホルム中のアミンベンズアミド (1 8 a 又は 1 8 b) の溶液を、ジエチルエーテル中の 1 . 0 当量の H C l で処理した。過剰料の溶媒を真空下で除去し、塩を真空下で乾燥させた。

【 0 1 5 3 】

2 - エキソ - 2 - フルオロ - 3 - (4 ' - ベンズアミド) デクロロエピバチジン塩酸塩 (2 2 a)

白色固体として収率 9 9 % で得られた。融点 2 0 2 ~ 2 0 6 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.91-2.20

(m, 5H), 2.46-2.54 (dd, J = 3.8, 9.6 Hz, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 4.35,

(d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.60

(d, J = 2.5 Hz, 1H),

7.77-7.74 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H),

8.20 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.8, 28.9, 37.6, 43.3, 60.5, 64.3,

123.8, 129.1, 130.2, 135.0, 137.2, 138.3, 141.4, 146.4, 159.1, 162.3, 171.6; MS (ESI) m/z 312.4 [(M HCl) $^+$, M = $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$]; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O} \cdot 1.75 \text{H}_2\text{O}$)

C, H, N.

【 0 1 5 4 】

2 - エキソ - 2 - フルオロ - 3 - (3 ' - ベンズアミド) デクロロエピバチジン塩酸塩 (2 2 b)

白色固体として収率 9 9 % で得られた。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.99-2.24 (m, 5H), 2.45-2.53 (dd, J = 3.8, 9.6 Hz,

1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 4.36, (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7

.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, J

= 1.2, 7.8 Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.8, 28.9, 37.6,

43.3, 60.5, 64.3, 124.4, 128.8, 129.4, 130.0, 133.4, 135.4, 137.2, 141.4,

146.4, 159.1, 162.3, 171.7; MS (ESI) m/z 312.5 [(M HCl) $^+$, M = $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$]; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O} \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$)

C, H, N.

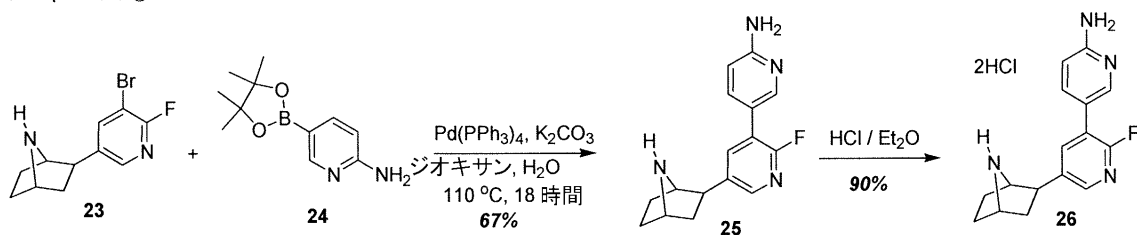
【 0 1 5 5 】

実施例 4 エピバチジン類似体 - ピリジニル、メトキシピリジニル及びアミノピリジニル置換類似体の合成

本実施例中で議論する例示的な手順において、臭素化中間体 7 は、ピリジン中の HF を使用して、中間体 2 3 を提供するためにアミノ基をフルオロ基へ変換し、それと共に t - Boc 基を同時に除去するために、ジアゾニウム / サンドマイヤー反応へ第一に供する。アミノピリジニル類似体の合成は、中間体 2 3 及び市販の 2 - アミノピリジン - 5 - ピナコールボロン酸エステル 2 4 との間のミヤウラクロスカップリング反応を用いて行った (スキーム 5)。クロスカップリングは、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、塩基として K_2CO_3 、触媒量の水を含む溶媒としてジオキサンを使用し、一晩封管中で 110 で加熱することにより達成し、収率 67% でジアミン 2 5 を得た。ジアミン 2 5 は、ジエチルエーテル中で HCl を用いて HCl 塩 2 6 へ変換した。

【化 25】

スキーム 5

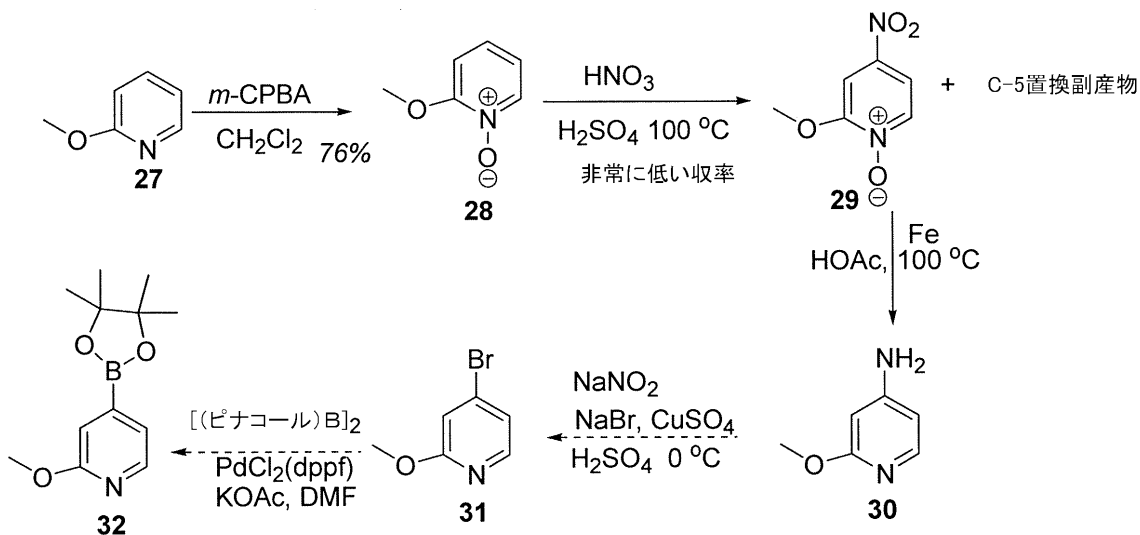


【0156】

スキーム 6 (Fraley, M. E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3537-3541 参照、参照により本明細書に組み込まれる) 及びスキーム 7 (Morgentin, R. et al., Tetrahedron, 2008, 64, 2772-2780 参照、参照により本明細書に組み込まれる) に示されるように、既知の化合物である 2-メトキシピリジン-4-ピナコールボロン酸エステル 32 を調製するための二つの可能な経路が存在する。4-アミノ-2-メトキシピリジン 30 の合成のための代替の経路は、スキーム 6 のニトロ化ステップにおける低い収率のために求められていた。塩基として酢酸カリウム及び触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ の存在下で、一晩 80 °C で DMF 中で加熱する 34 とビス(ピナコラタ)ジボランのクロスカップリングにより、74% の収率でボロン酸エステルを得た。

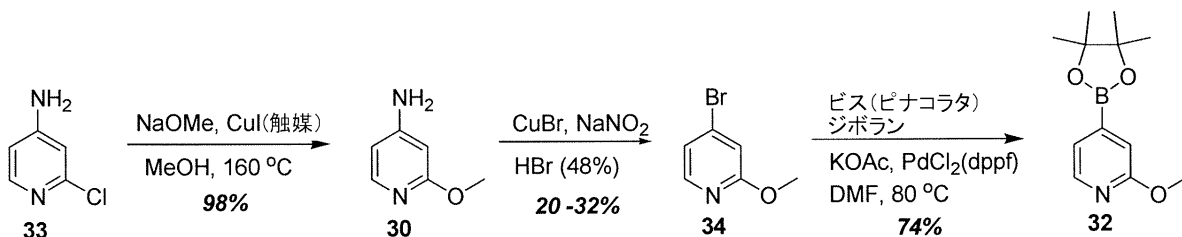
【化 26】

スキーム 6



【化 27】

スキーム 7



【0157】

メトキシ置換類似体 35 を、23 のクロスカップリング及びボロン酸エステル 23 (以下のスキーム 8) から収率 50% で得た。アミン類似体 35 を、MeOH 中のフマル酸及

10

20

30

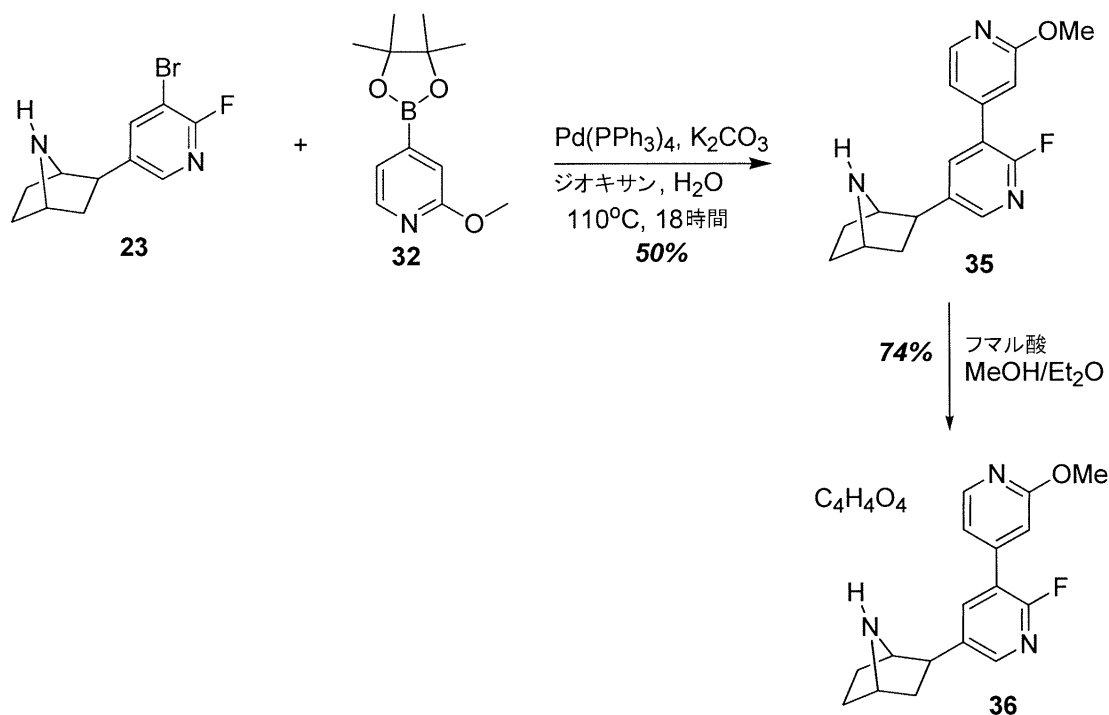
40

50

びジエチルエーテルを用いた再結晶によりフマル酸塩 36 へ変換した。

【化 28】

スキーム 8



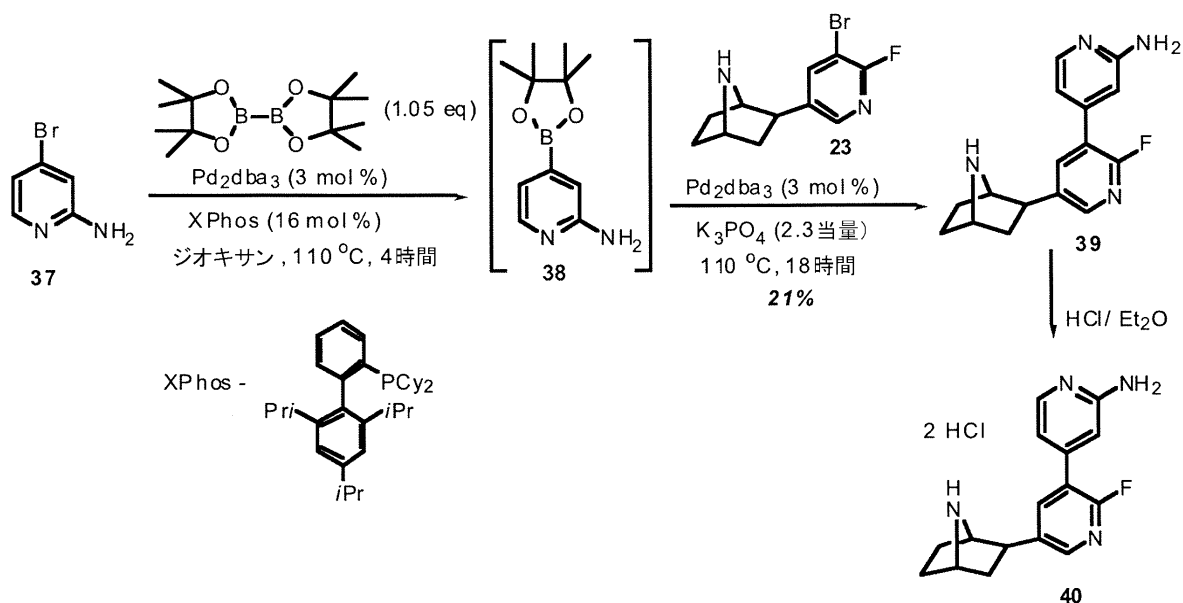
【0158】

38の合成のためのいくつかの異なる条件を調査し、成功した合成は、ボリル化及びブッフバルトリガンド、Xphos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)を使用するスズキ-ミヤウラを組み合わせた「ワン-ポット」反応プロトコルに関する(Billingsley, K. L. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 5359-5363; Martin, T. et al., Org. Lett., 2009, 11, 3690-3693参照、両方とも参照により本明細書に組み込まれる)。引用された参照と類似する以下のプロトコル、ボリル化反応は、市販の2-アミノ-4-プロモピリジン(37)及びビス(ピナコラタ)ジボランのクロスカップリング、触媒としてXPhos及びPd₂dba₃を用いることにより行った。反応は、3.0当量のKOAc存在下でジオキサン中で110℃で加熱し、4時間後全ての出発物質がボロン酸エステルへ変換されるまで、TLCにより監視した。ボロン酸エステルは、23、塩基としてK₃PO₄、及び追加で3molのPd₂dba₃を直接的に添加することにより次のステップへ進んだ。反応を、更に18時間110℃で加熱し、所望の生成物39を収率21%で得た(スキーム9)。アミンを、ジエチルエーテル中でHClを使用することにより塩酸塩へ変換し、定量的収率で40を得た。

30

【化 29】

スキーム 9



10

【0159】

実験手順

20

ジアゾ化 / サンドマイヤー反応及び Boc 保護基の同時除去のための手順 (化合物 23)

プラスチック製反応容器中の 70% HF - ピリジン (1.5 ~ 3 mL) 中の各アミノ誘導体 7 の溶液を、30 分間 0 で攪拌した。亜硝酸ナトリウム (10 当量) を次に少量加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。混合物を次に、NH₄OH / H₂O の 1 : 1 溶液 (60 mL) 中へ注ぎ、CHCl₃ を用いて抽出した。結合した有機層を、MgSO₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を CHCl₃ / MeOH (10 : 1) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0160】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - ブロモ - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (23)

30

無色油として収率 90% で得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.47-1.68 (m, 6H), 1.96-2.03 (m, 2H),

2.92-2.96 (dd, J = 3.4, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.75 (br s 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H); ¹³C

NMR (CD₃OD) 30.1, 31.8, 41.2, 45.5, 57.8, 63.6 105.0, 143.2, 145.9, 147.9, 157.9, 161.0; MS (ESI) m/z 271.2, 273.3 (M+H)⁺.

【0161】

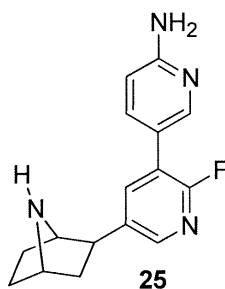
アミノ及びメトキシ置換化合物 25 及び 25 並びにそれらのフマル酸塩 26 及び 36 の合成のための手順

40

窒素下で再密封可能な反応圧力容器へ、1.0 当量の 2 - エキソ (2' - アミノ - 3' - ブロモ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン、Pd (PPh₃)₄ (5 mol %), K₂CO₃ (2.0 当量)、ジオキサン (10 mL)、水 (0.80 mL) 及び各ボロン酸エステル (1.3 当量) を加えた。混合物を窒素バブリングで 40 分間脱気し、18 時間 110 で加熱した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣へ 20 mL の H₂O を加えた。有機生成物を、EtOAc を使用して抽出した (3 × 30 mL)。結合した有機層を MgSO₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。MeOH / CHCl₃ を使用するフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、無色の油として、それぞれ収率 67% 及び 50% で所望の生成物 25 及び 35 を得た。

【化 3 0】

2'-フルオロ-3'-(2''-アミノ-5''-ピリジニル)デクロロエピバチジン(25)



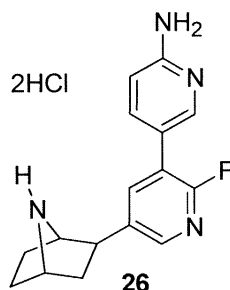
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.47-1.67 (m, 5H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.76-2.80 (dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.3, 9.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.2, 31.4, 40.5, 44.5, 56.4, 62.8, 108.2, 120.2, 138.0, 138.7, 140.7, 144.2, 147.9, 157.5, 158.3, 160.6; MS (ESI) m/z 285.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【化 3 1】

2'-フルオロ-3'-(2''-アミノ-5''-ピリジニル)デクロロエピバチジン塩酸塩(26)



30

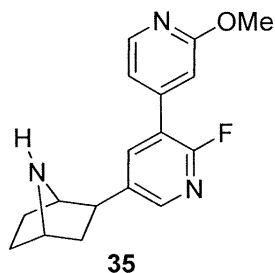
バイアル中のクロロホルム中のジアミン 25 の溶液を、2.0 当量のジエチルエーテル中の HCl 溶液を用いて処理し、室温で放置した。過剰料の溶媒を濾過し、得られた塩をエーテルで洗浄し、次に乾燥させ、90%の収率で白色固体として塩を得た。融点 202 ~ 205。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.88-2.24 (m, 5H), 2.44-2.52 (dd, $J = 3.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.51-3.56 (dd, $J = 3.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz, 1H), 8.18-8.28 (m 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.8, 28.9, 37.6, 43.3, 60.5, 64.4, 114.7, 119.3, 120.4, 137.6, 140.6, 145.1, 147.2, 155.8, 158.9, 162.1; MS (ESI) m/z 285.6 [(M + HCl) $^+$, $\text{M} = \text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4 \cdot 2\text{HCl}$]; Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4 \cdot 1.25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

40

【 0 1 6 2】

【化 3 2】

2-エキソ [2'-フルオロ-3'-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (35)



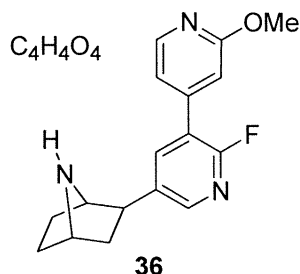
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.51-1.68 (m, 5H), 1.89-1.96 (dd, 3.8, 9.6 Hz, 1H), 1.98 (broad signal 1H), 2.79-2.84 (dd, $J = 3.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.07-7.10 (dt, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.2, 31.4, 40.5, 44.3, 53.5, 56.4, 62.9, 110.5, 116.6, 139.6, 140.8, 144.6, 146.2, 146.4, 147.2, 160.5, 164.6; MS (ESI) m/z (300.4) ($M+H$) $^+$.

20

【化 3 3】

2-フルオロ-3-(2'-メトキシ-4'-ピリジニル)デクロロエピバチジンフマル酸塩 (36)



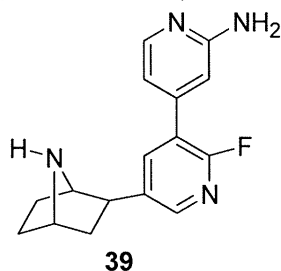
30

バイアル中の CH_2Cl_2 中の 35 の溶液を、 MeOH 中の 1.2 当量のフマル酸 (0.65 M) で処理し、冷蔵庫で一晩放置した。過剰量の溶媒を次に塩から真空下で除去し、次に最小料の MeOH 中に再溶解し、フマル酸塩をジエチルエーテルを使用して MeOH から再結晶化した。融点 160 ~ 164。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.85-2.19 (m, 5H), 2.43-2.50 (dd, $J = 9.3, 13.2$ Hz, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.34 (br s, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 4.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22-8.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.9, 29.0, 37.7, 43.4, 54.2, 60.2, 64.1, 111.6, 117.9, 136.1, 137.5, 141.2, 147.5, 147.6, 148.3, 166.2, 171.1; MS (ESI) m/z 300.3 [(M fumaric) $^+$, $M = \text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$]; Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$) C, H, N.

40

【化 3 4】

2-フルオロ-3-(2'-アミノ-4'-ピリジニル)デクロロエピバチジン (39)



【0163】

再密封可能な圧力容器内に配置した、2-アミノ-4-ブロモピリジン溶液 (1.16 mol、1.0 当量)、ビスピナコラタジボラン (1.21 mol、1.05 当量)、Pd d b a 3 (0.035 mmol、3 mol %)、X p h o s (0.185 mmol、1.6 mol %)、及びジオキサン中の K O A c (2.77 mmol、2.4 mmol) を、窒素バブリングを用いて 40 分間脱気し、次に 4 時間 110 で加熱した。T L C チェックは、全てのブロモピリジンがボロン酸エステルへ変換されたことを明らかにした。反応を室温へ冷却し、K₃P O₄ (2.89 mmol、2.5 当量)、ジオキサン中の 23 の溶液 (0.1 mmol、0.87 当量)、追加の 3 mol % の P d₂ d b a₃ 及び H₂O (1 mL) を反応へ加えた。混合物を 30 分間脱気し、110 で 18 時間加熱した。反応を室温へ冷却し、E t O A C を用いて抽出した (3 × 30 mL)。結合した有機層を M g S O₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。C H C l₃ / M e O H (10 : 1) を使用する I S C O カラムを介したフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、無色の油として 60 mg (2.1 %) の 39 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.51-1.71

(m, 5H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.80-2.85 (dd, J = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.81

(d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H),

6.72 (s, 1H), 6.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H),

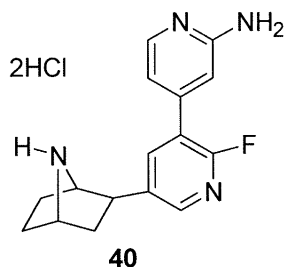
8.11 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.7

Hz, 1H); ¹³CNMR (CDCl₃) 30.2, 31.4, 40.5, 44.3, 56.5, 62.9,

108.1, 113.9, 139.4, 140.6, 143.7, 145.9, 148.5, 157.4, 158.8, 160.6; MS (ESI) m/z 285.5 (M+H)⁺.

【化 3 5】

2-フルオロ-3-(2'-アミノ-4'-ピリジニル)デクロロエピバチジン塩酸塩 (40)



【0164】

化合物 36 と同様のプロトコルで調製し、白色固体として収率 90 % で得た。融点 205 ~ 208 。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.83-2.28

(m, 5H), 2.46-2.53 (dd, J = 3.8, 9.6

Hz, 1H), 3.52-3.57 (dd, J = 3.1, 5.5

Hz, 1H), 4.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H),

4.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02-7.05

(dd, J = 1.6, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (s,

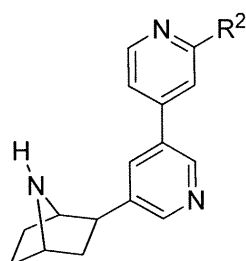
1H) 7.98 (d, J = 6.1 Hz, 1H) 8.16 (dd, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H) 8.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.8, 28.9, 37.5, 43.3, 60.5, 64.2, 112.0, 113.8, 137.4, 141.3, 143.2, 148.0, 148.2, 158.8, 158.9, 162.1; MS (ESI) m/z 285.7 [(M - HCl)⁺, M = $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4 \cdot 2\text{HCl}$]; Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4$) C, H, N.

【 0 1 6 5 】

実施例 5 : エピバチジン類似体 4 1 ~ 4 5 の合成

本節の下で議論する例示的な手順において合成した類似体は、実施例 1 ~ 4 で議論した類似体と、C - 2 ' 位置のフルオロ基が水素で置換されている点で異なっている。

【 化 3 6 】



41, $\text{R}^2 = \text{Cl}$

42, $\text{R}^2 = \text{F}$

43, $\text{R}^2 = \text{H}$

44, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$

45, $\text{R}^2 = \text{OMe}$

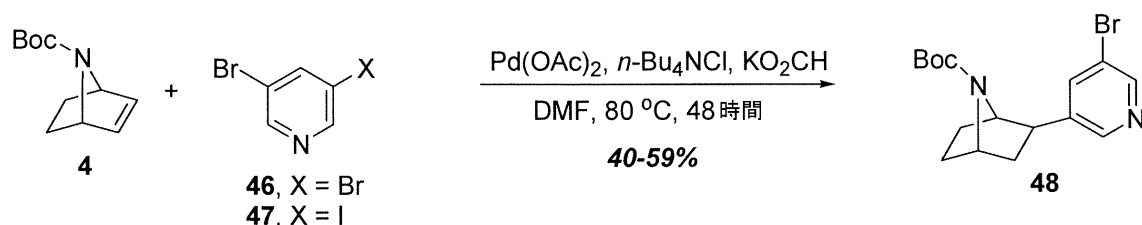
【 0 1 6 6 】

類似体 4 1 ~ 4 3 の合成

デクロロエピバチジン類似体 4 1 ~ 4 3 の合成は、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 及びギ酸カリウムの存在下で、7 - tert - ブトキシカルボニルアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 4 及び 3 , 5 - ジブロモピリジン又は 3 - ブロモ - 5 - ヨードピリジンのヘッククロスカップリングで開始し、48 時間 100 ° で DNF 中で加熱することにより、7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ (3 ' - ブロモ - 5 ' - ピリジニル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 48 を、40 % ~ 59 % の収率で得た (スキーム 10)。類似体 4 1 及び 4 2 について、置換アザピシクロヘプタン 48 を、触媒系として $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及び $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ 、塩基として Na_2CO_3 、触媒量の水を含む溶媒として DME の存在下で各ボロン酸とのスズキクロスカップリングへ供し、5 時間 80 ° で加熱し、ピリジン誘導体 4 9 及び 5 0 を得た (スキーム 11)。類似体 4 3 の場合、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及び塩基として K_2CO_3 の存在下で、24 時間、トルエン (15 mL)、エタノール (2 mL) 及び水 (2 mL) 中で還流で加熱すると、48 と 4 - ピリジンボロン酸とのスズキクロスカップリングにより、所望の精製物 5 1 を収率 55 % で得た。化合物 4 9 ~ 5 1 中の Boc の除去は、 CH_2Cl_2 中の TFA を使用して達成され、類似体 4 1、4 2 及び 4 3 を得て、次にフマル酸塩へ変換した。

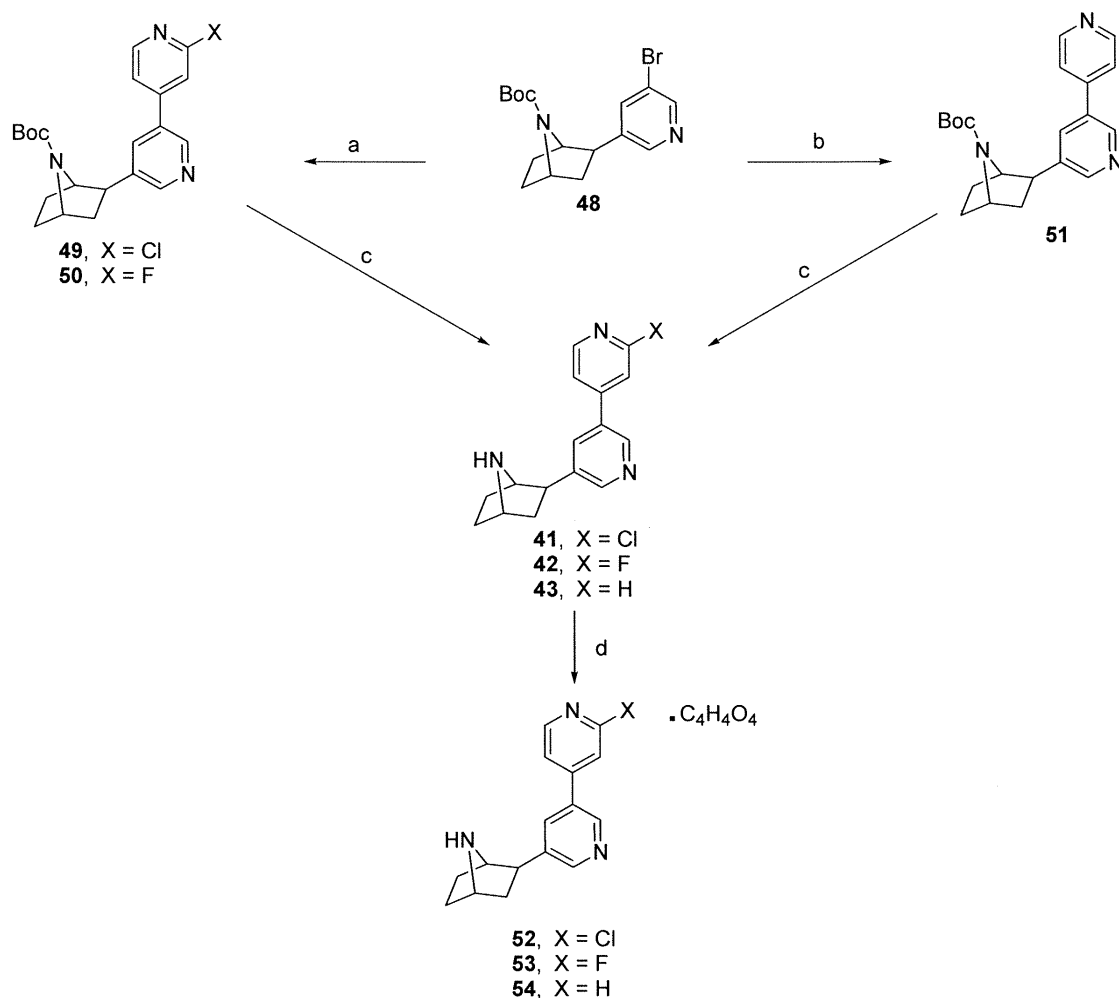
【 化 3 7 】

スキーム 10



【化 3 8】

スキーム 1 1



スキーム 1 1 の試薬及び条件：(a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-トリル})_3$, R
 $\text{B}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , DME , H_2O , 80, 5 時間 (b) P
 $\text{d}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{NB}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , トルエン, EtOH ,
 H_2O , 還流, 18 時間 (c) TFA , CH_2Cl_2 , 室温, 3 時間 (d)
 フマル酸 (1.3 当量), $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$

【0167】

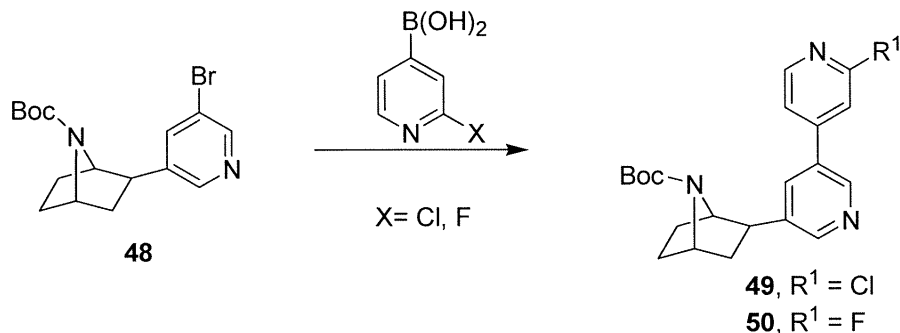
実験手順

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-(3'-ブromo-5'-ピリジニル)
 -7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (48)

DMF (10 mL) 中の 7-tert-ブトキシカルボニルアザビシクロ[2.2.1]
 ヘプタン (4) (2.16 g, 12.9 mmol, 1.0 当量)、3,5-ジブromopiri
 ジン (7.3 g, 25.8 mmol, 2.0 当量)、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (900 mg, 3
 .22 mmol, 25 mol %) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (145 mg, 0.65 mmol
 、5 mol %) を、再密封可能な圧力容器中に配置し、40 分間窒素バブリングにより脱
 気し、次に 80 で加熱した。48 時間後、混合物を室温まで冷却し、 EtOAc で希釈
 し、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ の 1:1 溶液 (100 mL) 中へセライトを介して濾過した。有
 機精製物を CHCl_3 で抽出した (3 × 100 mL)。結合した有機層を MgSO_4 で乾
 燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。ISCO カラムを介したフ
 ラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製により、白色固体として 1.82 g (40
 %) の 48 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.45 (br
 s, 9H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.86-2.91 (m,
 1H), 4.21 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.49

(d, J = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.2 (3 C), 28.7, 29.6, 40.0, 45.2, 55.8, 61.6, 79.7, 120.7, 136.7, 142.8, 147.1, 148.6; MS (ESI) m/z 353.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
【化 3 9】

4 9 及び 5 0 の合成のための一般的な手順



10

【 0 1 6 8 】

窒素下で再密封可能な溶液へ、1.0当量の48、Pd(OAc) $_2$ (0.1当量)、P(o-トリル) $_3$ (0.2当量)、炭酸ナトリウム (2.0当量) 及び各ピリジニルボロン酸 (1.6当量)、DME (6 mL) 及び水を加えた。混合物を窒素バブリングにより40分間脱気し、5時間80 で加熱した。混合物を冷却し、20 mLのNaHCO $_3$ 飽和水溶液 (20 mL) 中へ注ぎ、EtOAcで抽出した (3 × 30 mL)。結合した有機層をMgSO $_4$ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) により精製した。

20

【 0 1 6 9 】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[3'-(2-クロロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (49)

試薬は、化合物48及び2-クロロピリジン-4-ボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.45 (br s, 9H), 1.48-1.69 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.54 (s, 2 NH), 7.46 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3 (3 C), 28.8, 29.7, 40.5, 45.3, 55.9, 61.7, 79.9, 120.3, 122.0, 132.4, 132.5, 141.7, 145.8, 148.5, 150.0, 150.2, 152.4, 154.9; MS (ESI) m/z 386.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【 0 1 7 0 】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[3'-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (50)

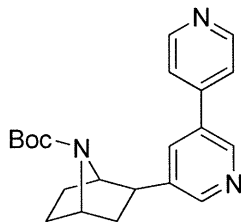
試薬は、化合物48及び2-フルオロピリジン-4-ボロン酸であった。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.44 (br s, 9H), 1.48-1.69 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 3H), 2.05-2.12 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.54 (s, 2 NH), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.44 (dt, J = 1.7, 5.2 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3 (3 C), 28.8, 29.7, 40.5, 45.3, 56.0, 61.8, 79.9, 107.4, 119.4, 132.5, 141.6, 145.8, 148.2, 150.0, 150.9, 154.9, 162.9, 166.0; MS (ESI) m/z 386.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

50

【化 40】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[3'-(ピリジン-4-イル)-5'-
-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(51)



51

窒素下で再密封可能な圧力反応容器へ、48(292mg、0.83mmol、1.0当量)、Pd(PPh₃)₄(48mg、0.041mmol、5mol%)、炭酸カルシウム(229mg、1.66mmol、2.0当量)、ピリジン-4-ボロン酸(132mg、1.08mmol、1.3当量)、トルエン(15mL)、エタノール(2mL)、及び水(2mL)を添加した。混合物を窒素バブリングで脱気し、24時間110で加熱した。室温への冷却後、混合物を30mLのH₂O中へ注ぎ、EtOAcで抽出した(3×30mL)。結合した有機層をMgSO₄で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空中で除去した。得られた残渣をヘキサノイソプロパノールを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として159mg(55%)の51を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (br s, 9H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.04-2.11 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H) 8.69-8.74 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) ; 28.3 (3C), 28.8, 29.8, 40.4, 45.4, 55.9, 61.8, 79.8, 121.5, 132.5, 133.5, 141.4, 145.3, 145.9, 149.4, 150.4, 154.8; MS (ESI) m/z 352.3 (M+H)⁺.

【0171】

類似体41~43の合成におけるBoc除去のための一般的手順

CH₂Cl₂(5mL)及びTFA(1mL)中のBoc保護類似体の溶液を、室温で1~3時間攪拌した。溶媒は減圧下で除去し、残渣を20mLのNH₄OH/H₂O(3:1)溶液を用いて処理した。有機精製物をCHCl₃で抽出し(3×30mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。ISCOカラムを介したフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製により、無色の油として定量的な収率でアミン類似体41~43を得た。

【0172】

2-エキソ-[3'-(2-クロロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(41)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.57-1.74 (m, 6H), 1.93-2.00 (dd, J = 9.1, 11.2 Hz, 1H), 2.85-2.89 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 7.45 (dd, J = 1.5, 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.05 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H) 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 30.3, 31.6, 40.4, 45.1, 56.4, 62.8, 120.5, 122.1, 132.3, 133.1, 142.7, 145.6, 148.8, 150.2, 152.4; MS (ESI) m/z 286.5 (M+H)⁺.

【0173】

2-エキソ-[3'-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(42)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.50-1.75 (m, 6H), 1.82 (br s, 1H), 1.94-2.01 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 2.85-2.90 (dd, J = 3.9, 6.9

Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.84 (br s 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (dt, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H) 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.3, 31.5, 40.1, 45.1, 56.4, 62.8, 107.0, 119.5, 133.1, 142.7, 145.6, 148.2, 148.4, 151.2, 162.8, 166; MS (ESI) m/z 270.4 (M+H) $^+$.

【 0 1 7 4 】

2 - エキソ - [3 ' - (ピリジン - 4 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (4 3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.50-1.88 (m, 7H), 1.93-2.00 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 2.85-2.90 (dd, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.82 (br s 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.71 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.2, 31.5, 40.4, 45.2, 56.4, 62.8, 121.6, 133.0, 133.5, 142.5, 145.6, 149.6, 150.4; MS (ESI) m/z 252.3 (M+H) $^+$.

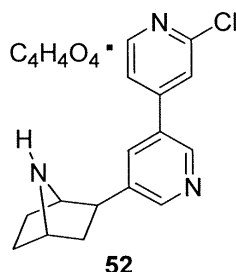
【 0 1 7 5 】

類似体 4 1、4 2 及び 4 3 のフマル酸塩の調製のための一般的な手順

エーテル (2 m L) 中のアミン溶液を、MeOH中のフマル酸 (1 . 2 当量) を用いて処理した。混合物を冷蔵庫中で一晩放置した。濾過及び濾過ケーキのエーテルによる洗浄の後、MeOH - エーテルから再結晶化して、フマル酸塩 5 2、5 3 及び 5 4 を得た。

【 化 4 1 】

2 - エキソ - 3 ' - (2 ' ' - クロロ - 4 ' ' - ピリジニル) デクロロエピバチジンフマル酸塩 (5 2)

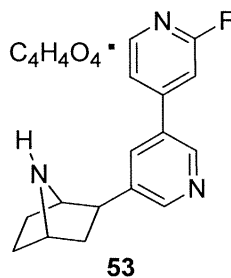


^1H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) d 8.85 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 8.65 (d J = 1.85 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.35 Hz, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 1.66, 5.27 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.61 - 4.64 (br s, 1H), 4.35 - 4.38 (br s, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 2.47 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.21 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) 27.0, 29.1, 37.8, 44.0, 60.4, 64.0, 122.3, 123.7 134.3, 135.1, 136.0, 139.7, 147.4, 150.0, 150.7, 151.5, 153.5, 170.5; MS (ESI) m/z 286.5 [(M-fumarate) $^+$, M=C₁₆H₁₆ClN₃ · C₄H₄O₄]. Anal. (C₂₀H₂₀ClN₃O₄), C, H, N.

【 0 1 7 6 】

【化 4 2】

2-エキソ-3'-(2',4'-フルオロ-4'-ピリジニル)デクロロエピバチジニ
フマル酸塩 (53)



10

融点 210 ~ 214 ; ^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4)

d

8.87 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H), 8.33
(d, $J = 5.23$ Hz, 1H), 8.22 - 8.23 (m, 1H), 7.72 (td, $J = 1.70$,
5.32 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.671 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.35 - 4.37 (br s,
1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 5.93$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J =$
9.76 Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 9.76$ Hz, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.98 - 2.16 (m,
17H), 1.87 - 1.908 (m, 6H); ^{13}C (500 MHz, METHANOL- d_4)

d 27.3, 29.1, 37.7, 44.0, 60.4, 64.0,

20

108.6, 121.2, 135.1, 136.0, 139.7, 147.3, 149.5, 149.6, 150.6, 170.5; MS (ESI)
m/z 270.2 [(M-fumarate) $^+$, $\text{M}=\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$].

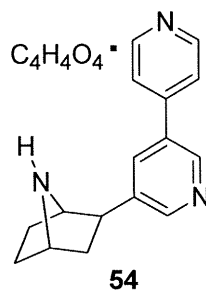
Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$),

C, H, N.

【 0 1 7 7 】

【化 4 3】

2-エキソ-3'-(4'-ピリジニル)デクロロエピバチジニフマル酸塩 (54)



30

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) d 8.85 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H), 8.66 - 8.67 (m, 2H)

, 8.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 - 8.22 (m, 1H), 7.83 - 7.84 (m, 2H), 6.69

(s, 2H), 4.63 (d, $J = 3.83$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.57 (dd, J

= 6.10, 9.59 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 9.59, 13.42$ Hz, 1H), 2.15 - 2.26 (m,

40

1H), 1.97 - 2.15 (m, 4H), 1.82 - 1.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz,

METHANOL- d_4) d 27.03, 29.07, 37.72, 44.01, 60.44,

64.00, 123.57, 135.07, 135.33, 135.90, 139.60, 147.17, 147.30, 150.14, 151.06,

170.06; MS (ESI) m/z 252.3 [(M-fumarate) $^+$, $\text{M}=\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$].

Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$), C, H, N.

【 0 1 7 8 】

類似体 4 4 及び 4 5 の合成

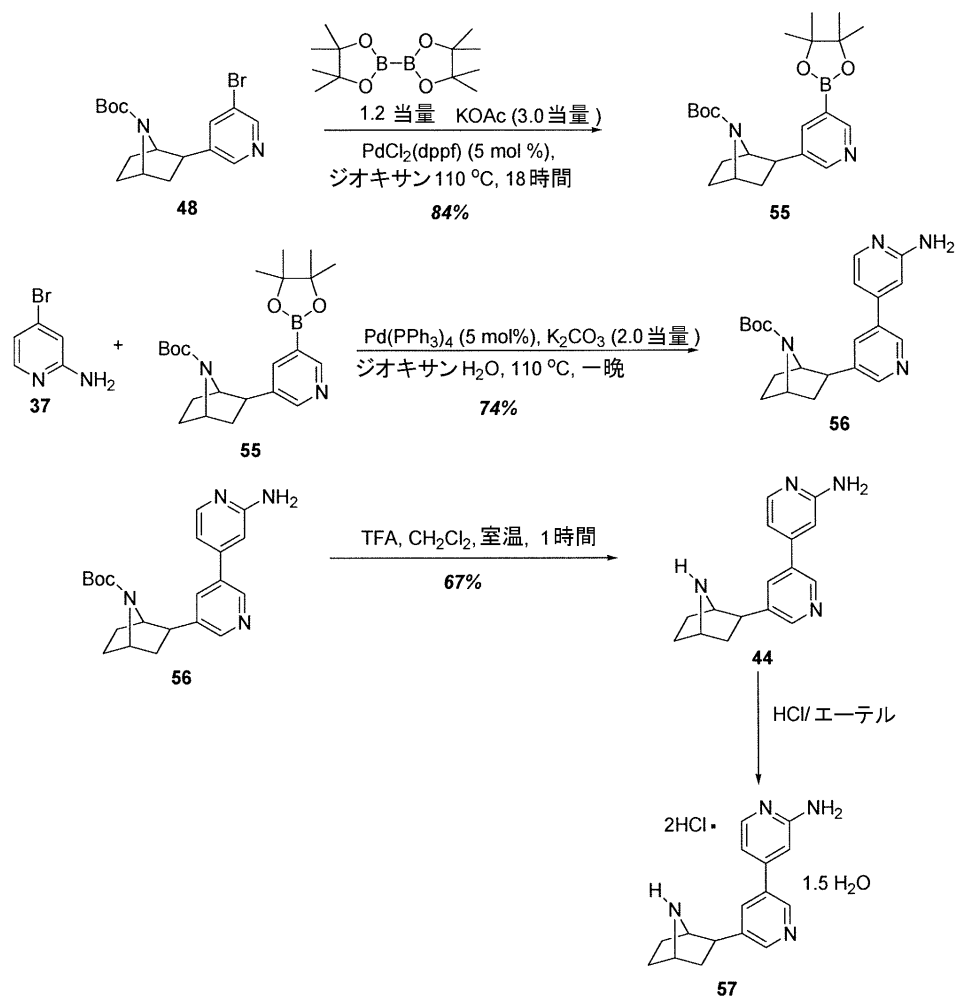
類似体 4 4 の塩酸塩の合成は、スキーム 1 2 に示すようにして行った。プロモ化合物 4
8 を、塩基として酢酸カリウム、触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ の存在下でビス(ピ
ナコラタ)ジボランとのクロスカップリング反応に供し、一晩 110 でジオキサン中で

50

加熱することにより、精製時収率 84% でボロン酸エステルを得た。ボロン酸エステルを次に、2-アミノ-4-ブロモピリジン(37)とのスズキ-ミヤウラクロスカップリングへ供し、収率 74% で化合物 56 を得た。Boc 保護基の除去は、室温で 1 時間 TFA / CH₂Cl₂ 中で攪拌 56 することにより行った。得られたアミン 44 を、ジエチルエーテル中で HCl 溶液を使用して塩酸塩へ変換した。

【化 4 4】

スキーム 1 2

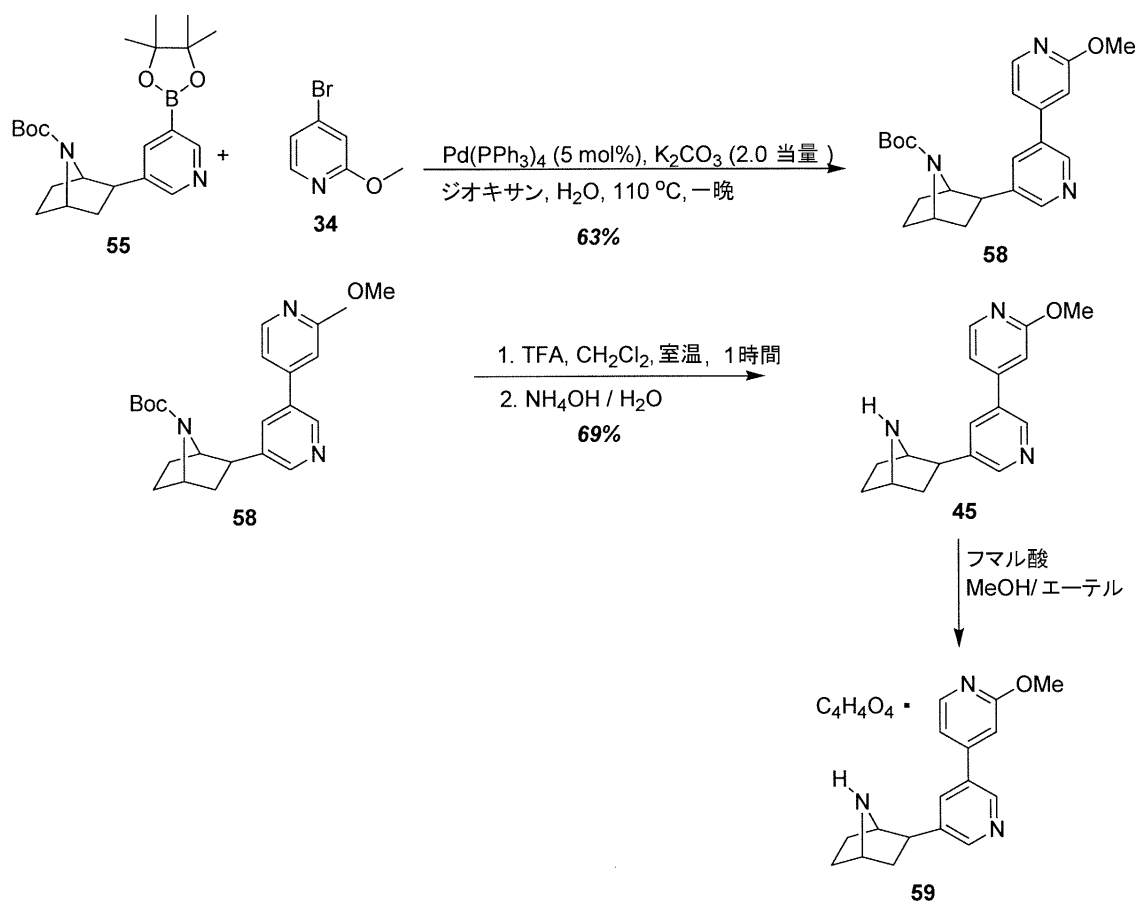


【0179】

同様に、以下のスキーム 1 3 に示されるように、2-メトキシピリジン置換類似体 4 5 の合成は、Pd(PPh₃)₄、K₂CO₃、ジオキサン及び水の存在下で、24 時間 110 °C で加熱し 4-ブロモ-2-メトキシピリジン(34)とボロン酸エステル 55 をクロスカップリングさせることにより達成し、収率 63% で化合物 58 を得た。室温で TFA 中で攪拌することによる Boc の除去によりアミン 45 を得て、次に、フマル酸塩 59 へ変換した。

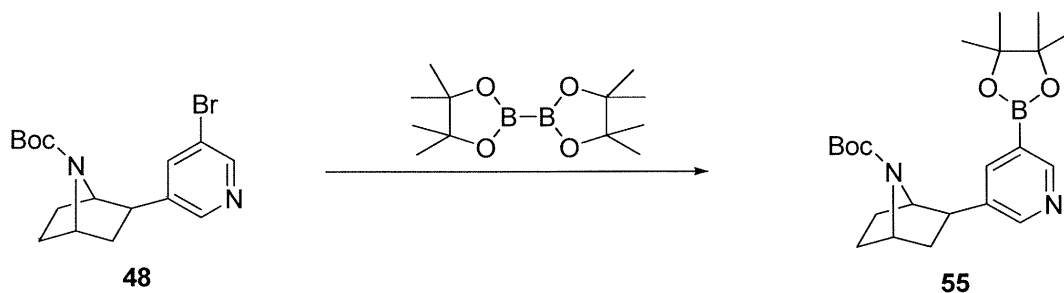
【化 4 5】

スキーム 1 3



【化 4 6】

実験手順



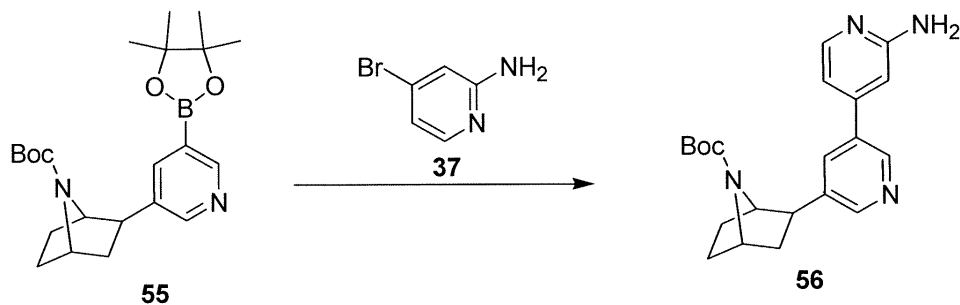
【0180】

7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ [5 ' - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (5 5)

窒素下で再密封可能な溶液へ、ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 8 (7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ - (3 ' - プロモ - 5 ' - ピリジニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (2 0 9 m g 、 0 . 5 9 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 PdCl₂ (d p p f) (2 2 m g 、 0 . 0 2 9 5 m m o l 、 5 m o l %) 及び KOAc (1 8 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l 、 3 . 0 当量) 溶液を添加する。混合物を窒素バブリングで 4 0 分間脱気し、次に、2 4 時間 1 1 0 ° で加熱した。室温へ冷却後、反応を EtOAc で希釈し、セライト及び無水硫酸ナトリウムプラグを介して濾過した。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、茶色がかった油として 1 9 9 m g (8 4 %) の 5 5 を得た。

【化47】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ-[3'-(2-アミノピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(56)



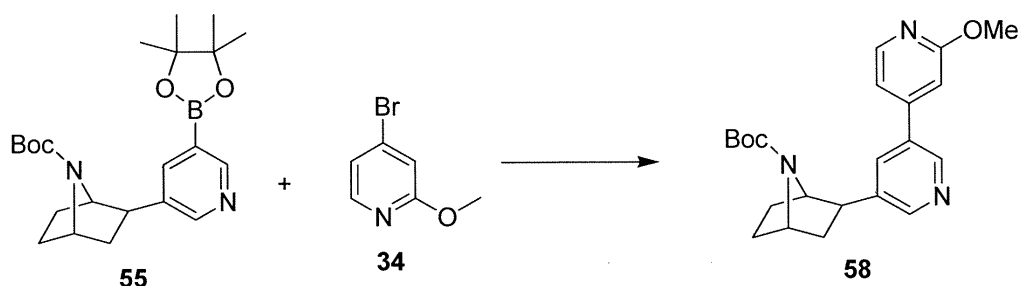
10

【0181】

窒素下で再密封可能な容器へ、1.0当量の55(265mg、0.662mmol)、Pd(PPh₃)₄(38mg、0.033mmol、5mol%)、K₂CO₃(184mg、1.324mmol、2.0当量)、2-アミノ-4-ブロモピチジン(137mg、0.794mmol、1.2当量)、ジオキサン(12mL)及び水(1mL)を加えた。混合物を40分間窒素バブリングで脱気し、20時間110℃で加熱した。室温へ冷却後、水(10mL)を加え、有機精製物をEtOAcで抽出した(3×30mL)。結合した有機層をMgSO₄で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として180mg(74%)の56を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (br s, 9H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.76 (s, 2NH), 6.70 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.3 (3C), 28.8, 29.8, 40.4, 45.5, 55.9, 61.8, 79.8, 106.2, 112.3, 132.5, 134.2, 141.2, 145.9, 147.1, 148.8, 149.1, 154.9, 159.1; MS (ESI) m/z 367.6 (M+H)⁺.

20

【化48】



30

【0182】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ[3'-(2-アミノピリジン-4-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(58)

40

窒素下で再密封可能な溶液へ、1.0当量の55(266mg、0.665mmol)、Pd(PPh₃)₄(38mg、0.033mmol、5mol%)、K₂CO₃(184mg、1.33mmol、2.0当量)、2-メトキシ-4-ブロモピリジン(137mg、0.732mmol、1.1当量)、ジオキサン(20mL)及び水(2mL)を加えた。混合物を40分間窒素バブリングで脱気し、110℃で一晩加熱した。室温への冷却後、水(20mL)を加え、有機精製物をEtOAcで抽出した(3×30mL)。結合した有機層をMgSO₄で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色油として160mgの58を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.42 (br s, 9H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.96-3.01 (m,

50

1H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 28.3 (3 C), 28.8, 29.9, 40.2, 45.8, 55.9, 61.8, 79.7, 107.2, 108.6, 132.9, 134.7, 140.9, 146.2, 149.1, 151.1, 155.0, 156.7 166.5; MS (ESI) m/z 382.7 (M+H) $^+$.

【 0 1 8 3 】

類似体 5 6 及び 5 8 の合成におけるBoc除去のための一般的な手順

CH_2Cl_2 (5 mL) 及び TFA (1 mL) 中の Boc 保護類似体の溶液を室温で 1 ~ 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 20 mL の $\text{NH}_4\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$ (3 : 1) の溶液を用いて処理した。有機精製物を、 CHCl_3 で抽出し (3 x 30 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。ISCOCラムを介したフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製により、無色の油として良い収率でアミン類似体 4 4 及び 4 5 を得た。

【 0 1 8 4 】

2 - エキソ - [3 ' - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (4 4)

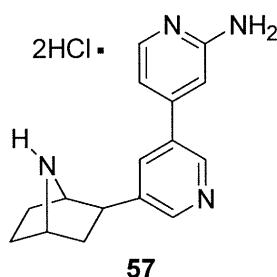
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.50-1.76 (m, 6H), 1.86 (br s, 1H) 1.92-1.99 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 2.84-2.88 (dd, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 4.69 (br s, 2H) 6.70 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 1.1, 5.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.2, 31.5, 40.4, 45.2, 56.5, 62.8, 106.2, 112.5, 132.9, 134.1, 142.2, 145.6, 147.4, 148.9, 149.3, 159.1; MS (ESI) m/z 267.1 (M+H) $^+$.

【 0 1 8 5 】

2 - エキソ - [3 ' - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (4 5)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.50-1.76 (m, 6H), 1.86 (br s, 1H) 1.92-1.99 (dd, J = 9.0, 11.2 Hz, 1H), 2.84-2.88 (dd, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.83 (br s 1H), 4.69 (br s, 2H) 6.70 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 1.1, 5.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.0, 31.3, 40.2, 45.5, 55.2, 56.5, 62.8, 107.3, 108.4, 133.1, 134.6, 141.8, 145.8, 149.4, 151.2, 156.8, 166.4; MS (ESI) m/z 282.5 (M+H) $^+$.

【 化 4 9 】



【 0 1 8 6 】

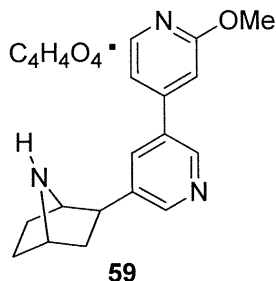
2 - エキソ - 3 ' - (2 ' ' - アミノ - 4 ' ' - ピリジニル) デクロロエピバチジン塩酸塩 (5 7)

ジエチルエーテル中で HCl を使用して調製し、 $\text{MeOH} / \text{ジエチルエーテル}$ から再結晶化することにより、紫がかった固体として収率 66 % の塩を得た。融点 209 ~ 214 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.90-2.0

(m, 4H), 2.10-2.34 (m, 1H), 2.52-2.60 (dd, $J = 9.0, 11.2$ Hz, 1H), 3.64-3.69 (dd, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.70 (br s 1H), 7.38 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) 26.8, 28.9, 37.4, 43.9, 60.5, 64.0, 112.5, 112.7, 137.3, 137.4, 140.3, 145.9, 149.9, 153.2; MS (ESI) m/z 267.2 $[(\text{M}-\text{HCl})^+, \text{M} = \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}]$; Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

【化 5 0】

10



【 0 1 8 7 】

2 - エキソ - (2 ' ' - メトキシ - 4 ' ' - ピリジニル) デクロロエピバチジンフマル 20
酸塩 (5 9)

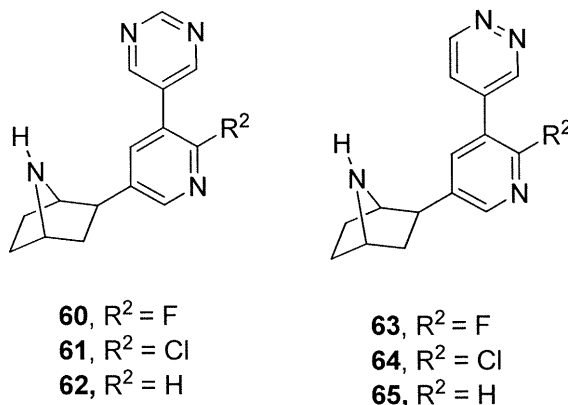
融点 $160 \sim 164$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.99 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H) 8.60 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.85$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.4, 5.82$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 3.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 1.86-2.26 (m, 6H); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 26.99, 28.84, 37.33, 43.91, 56.32, 60.33, 64.15, 109.52, 110.58, 134.72, 135.87, 138.97, 147.41, 149.72, 152.18, 157.20, 170.89; MS (ESI) m/z 282.4 $[(\text{M}-\text{fumarate})^+, \text{M} = \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4]$.
Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

30

【 0 1 8 8 】

実施例 6 エピバチジン類似体である 2 ' - ピリミジンデクロロエピバチジン及び 2 ' -
ピリダジン類似体の合成

【化 5 1】



40

以下に議論した例示的な手順は、ピリミジン類似体 6 0、6 1 及び 6 2 の合成のための
経路を概説する。

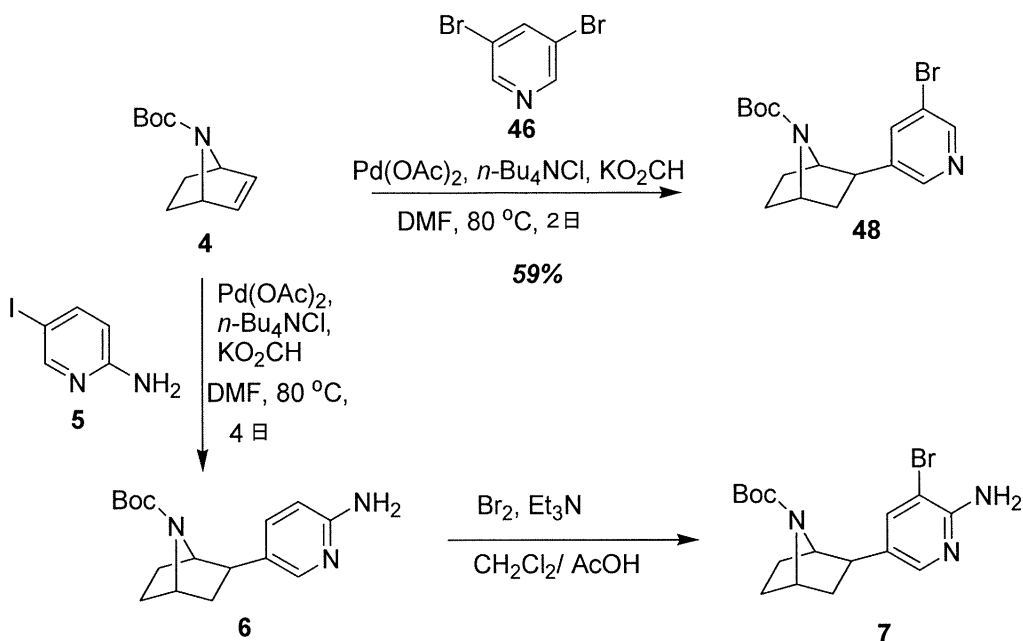
50

【 0 1 8 9 】

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 及びギ酸カリウムの存在下で、オレフィン 4 とエーテル 3、5 - ジブロモピリジン又は 2 - アミノ - 5 - ヨードピリジンのヘッククロスカップリングを開始し、2 ~ 4 日間 100 °C で DMF 中で加熱することにより、それぞれ 6 又は 48 を得た。6 の臭素化は、氷酢酸の存在下で臭素を使用することにより達成し、7 を得た (スキーム 14)。

【 化 5 2 】

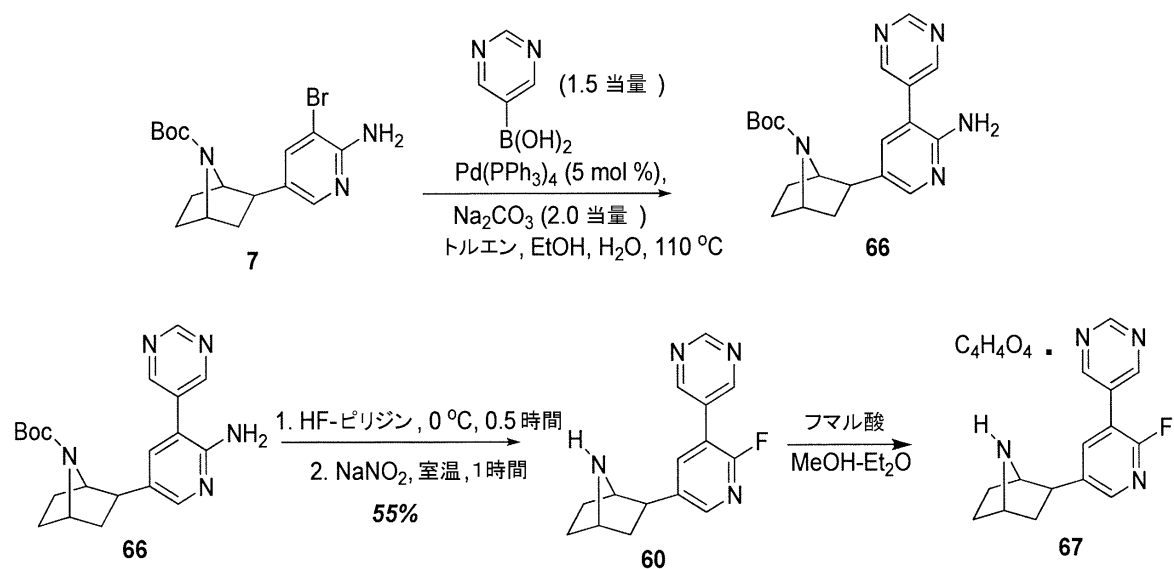
スキーム 14



類似体 60 及び 61 のピリミジン類似体の合成は、ピリミジンボロン酸及びブromo中間体 7 又は 48 のいずれかとのクロスカップリングで開始する。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、DME 及び水の存在下で 7 又は 48 とピリミジンボロン酸とをスズキクロスカップリングさせ、24 時間 100 °C で加熱することにより、それぞれピリミジン置換化合物 66 又は 69 を得た (スキーム 15 及び 17 参照)。スキーム 15 に示すように、2' - フッ素化類似体 60 の合成について、ピリジン中の 70 % HF を使用する化合物 66 中のアミノ官能基のジアゾ化は、所望の 2' - フッ素化アミン 60 を提供し、これは、その後、フマル酸塩 67 へ変換した。一方、HCl 及び NaNO_2 を使用する 66 のジアゾ化は、2' - 塩素化類似体 61 を提供し、これはその後、スキーム 16 に示すようにフマル酸塩 68 へ変換した。スキーム 17 に概説するようにクロスカップリング生成物 69 を、フマル酸塩 70 へ変換される類似体 62 を提供するために、Boc 保護基の除去のために、TFA を用いて処理した。

【化 5 3】

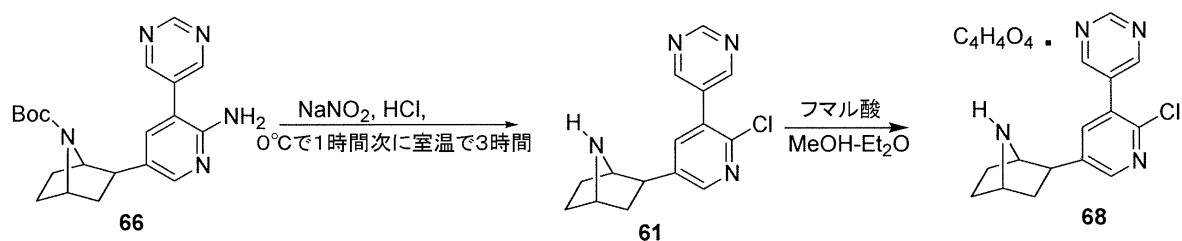
スキーム 1 5



10

【化 5 4】

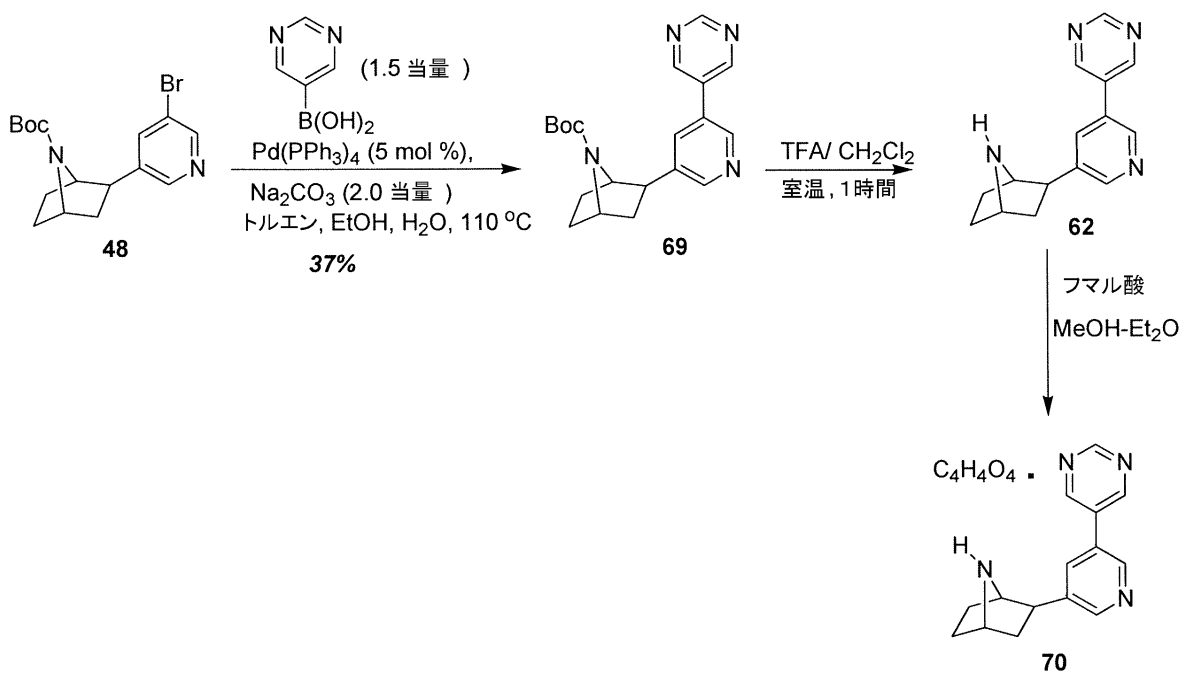
スキーム 1 6



20

【化 5 5】

スキーム 1 7



30

40

【 0 1 9 0 】

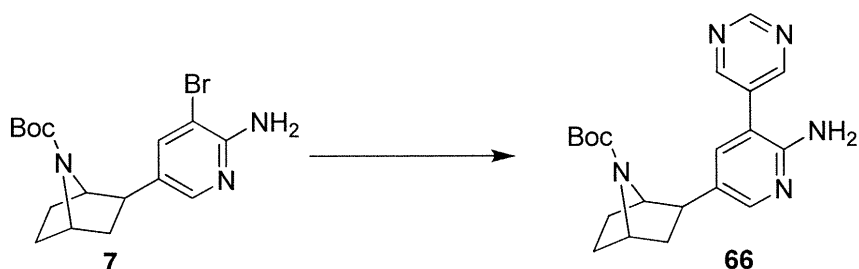
実験手順

7 - tert - ブトキシカルボニル - 2 - エキソ [2 ' - アミノ - 3 ' - イル] - 5 ' -

50

ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (6 6)

【化 5 6】

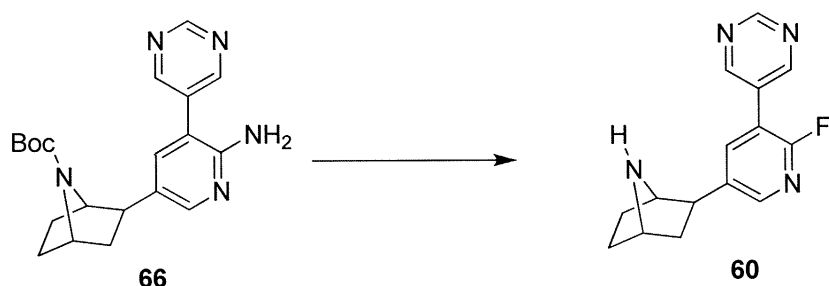


窒素下で再密封可能な容器へ、7 (8 2 7、2 . 2 5 m m o l、1 . 0 当量)、P d (P P h 3) 4 (1 3 0、0 . 1 1 3 m m o l、5 m o l %)、N a s C O 3 (4 7 6 m g、4 . 4 9 m m o l、2 . 0 当量)、ピリミジンボロン酸 (3 6 2 m g、2 . 9 2 m m o l、1 . 3 当量)、D M E (1 2 m L) 及び水 (1 . 5 m L) を加えた。混合物を 4 0 分間窒素バブリングで脱気し、2 4 時間 1 0 0 で加熱した。室温への冷却後、混合物を 3 0 m L の H ₂ O 中へ注ぎ、C H C l ₃ で抽出した (3 × 4 0 m L)。結合した有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣をヘキサン / E t O A c を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色かった油として 5 8 5 m g (7 1 %) の 6 6 を得た。¹H NMR (300 M H z , C D C l ₃) 1.44 (br

s, 9H), 1.49-1.62 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.80-2.84 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 8.86 (s, 2H), 9.18 (s, 1H); ¹³C NMR (C D C l ₃) ; 28.2 (3 C), 28.7, 29.6, 40.2, 44.7, 55.8, 62.1, 79.5, 114.3, 132.1, 132.4, 137.0, 147.5, 154.6, 154.9, 156.6, 157.5; MS (ESI) m/z 368.4 (M + H) ⁺.

【化 5 7】

2 - エキソ - [2' - フルオロ - 3' - (ピリミジン - 3 - イル) - 5' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (6 0)



【 0 1 9 1 】

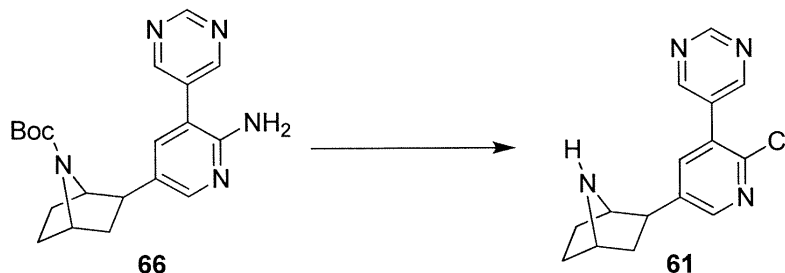
プラスチック製の反応容器中の 7 0 % H F - ピリジン (3 m L) 中の 6 6 (3 5 3 m g、0 . 9 6 1 m m o l、1 . 0 当量) の溶液を、3 0 分間 0 で攪拌した。亜硝酸ナトリウム (6 6 3 m g、0 . 6 1 m m o l、1 0 当量) を少量ずつ加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。混合物を次に、N H ₄ O H / H ₂ O の 1 : 1 溶液 (4 0 m L) 中へ注ぎ、C H C l ₃ で抽出した (3 × 5 0 m L)。結合した有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、C H C l ₃ / M e O H (1 0 : 1) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として 1 2 6 m g (4 8 %) の 6 0 を得た。¹H NMR (300 M H z , C D C l ₃) 1.55-1.81

(m, 6H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.83-2.87 (dd, J = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.83 (s, 1H), 8.14-8.20 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 9.24 (s, 1H); ¹³C NMR (C D C l ₃) 30.4, 31.5, 40.7, 44.3, 56.3, 62.9, 116.6, 128.5, 139.5,

141.6, 146.7, 156.2, 158.0, 160.5; MS (ESI) m/z 271.6 (M+H)⁺.

【化 5 8】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ [2'-クロロ-3'-(ピリミジン-5-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン (61)



10

【0192】

HCl (10 mL) 中の 66 (390 mg、1.06 mmol、1.0 当量) の溶液へ、0 で、ゆっくりと NaNO₂ (1.47 g、21.23 mmol、20 当量) を加えた。混合物を 1 時間 0 で攪拌し、次に、室温で更に 3 時間攪拌した。反応物を 20 mL の NH₄OH / H₂O (3 : 1) で急冷し、CHCl₃ で抽出した (3 × 30 mL)。結合した有機層を MgSO₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を CHCl₃ / MeOH (10 : 1) を使用して ISCO カラムを介してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の濃厚な油として 213 mg (70%) の 61 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54-1.74

20

(m, 6H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.81-2.85 (dd, J = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.26 (s, 1H);

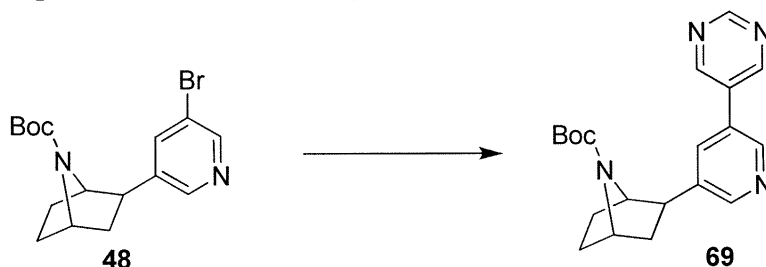
¹³C NMR (CDCl₃) 30.4, 31.5, 40.5, 44.3, 56.3, 62.8,

123.8, 129.6, 131.8, 142.4, 147.0, 149.1, 156.7, 158.0; MS (ESI) m/z 287.3 (M+H)⁺.

【化 5 9】

7-tert-ブトキシカルボニル-2-エキソ [3'-(ピリミジン-5-イル)-5'-ピリジニル]-7-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン (69)

30



【0193】

再密封可能な反応圧力容器へ窒素下で、48 (316 mg、0.895 mmol、1.0 当量)、Pd(PPh₃)₄ (52 mg、0.045 mmol、0.1 当量)、Na₂CO₃ (190 mg、1.79 mmol、2.0 当量)、ピリミジンボロン酸 (144 mg、1.16 mmol、1.3 当量)、DME (16 mL)、及び水 (1.5 mL) を加えた。混合物を 40 分間窒素バブリングで脱気し、24 時間 100 で加熱した。室温へ冷却後、混合物を 30 mL の H₂O へ注ぎ、CHCl₃ で抽出した (3 × 40 mL)。結合した有機層を MgSO₄ で乾燥させ、セライトを介して濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を、ヘキサン / EtOAc を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として 285 mg (90%) の 69 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.44 (br

40

s, 9H), 1.58-1.69 (m, 3H), 1.87-1.94 (m, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.99-3.04 (dd,

50

$J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 7.91 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) 8.98 (s, 2H), 9.27 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) ; 28.4 (3 C), 29.0, 29.8, 40.6, 45.5, 56.2, 61.9, 80.1, 130.1, 131.7, 132.7, 141.9, 145.9, 149.7, 155.2, 158.2; MS (ESI) m/z 353.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 1 9 4 】

類似体 6 2 の合成における B o c 除去のための手順

CH_2Cl_2 (5 m L) 及び T F A (1 m L) 中の B o c 保護された類似体 6 9 の溶液を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を $\text{NH}_4\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$ (3 : 1) の 2 0 m L の水溶液で処理した。有機生成物を、 CHCl_3 で抽出した (3 × 3 0 m L) 。結合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトを介して濾過し、真空下で濃縮した。I S C O カラムを介したフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製により、無色の油として良い収率で類似体 6 2 を得た。

【 0 1 9 5 】

2 - エキソ - [3 ' - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 ' - ピリジニル] - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (6 2)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.57-1.78 (m, 7H), 1.94-2.01 (dd, $J = 9.0$, 11.2 Hz, 1H), 2.87-2.91 (dd, $J = 3.9$, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.82 (br s 1H), 8.06 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$

Hz, 1H), 8.99 (s, 2H) 9.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 30.3, 31.5, 40.4, 45.1, 56.4, 62.8, 129.8, 131.7, 133.0, 142.8, 145.4, 149.7, 154.9, 157.9; MS (ESI) m/z 253.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

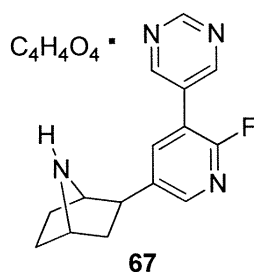
【 0 1 9 6 】

フマル酸塩 (化合物 6 7 、 6 8 及び 7 0) の形成のための一般的な手順

クロロホルム (2 m L) 中の各アミン (6 0 、 6 1 又は 6 2) の溶液を MeOH (0 . 6 5 M) 中のフマル酸の溶液 (1 . 2 当量) で処理した。混合物を冷蔵庫で一晩放置した。濾過及びエーテルでの濾過ケーキ洗浄後、 MeOH - エーテルから再結晶化して、白色固体として所望のフマル酸塩を得た。

【 化 6 0 】

2 - エキソ - 2 ' - フルオロ - 3 ' - (ピリミジン - 5 - イル) デクロロエピバチジンフマル酸塩 (6 7)



67

【 0 1 9 7 】

融点 1 6 0 ~ 1 6 3 ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.25 - 8.32 (m, 1H), 8.21

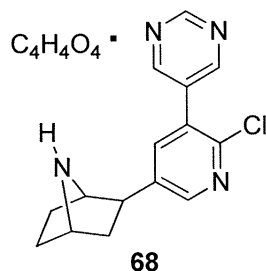
(dd, $J = 2.66$, 9.20 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 3.68$ Hz, 1H), 4.32 - 4.39 (br s, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 2.50$, 9.81 Hz, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) 27.0, 28.95, 37.58, 43.41, 60.18,

63.83, 133.15, 136.10, 138.88, 140.18, 150.11, 158.27, 158.96, 171.15; MS (ESI) m/z 287.3 [(M -fumarate) $^+$, $\text{M}=\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$].

Anal. ($C_{19}H_{19}FN_4O_4 \cdot 1.25H_2O$),
C, H, N.

【化 6 1】

2-エキソ-2'-クロロ-3'-(ピリミジン-5-イル)デクロロエピバチジンフマル酸塩 (68)



10

【0198】

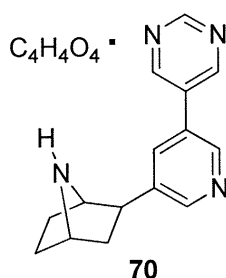
融点 199 ~ 203 ; 1H NMR (300 MHz, METHANOL- d_4) δ 9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 2.43-2.51 (dd, $J = 3.7$, 9.70 Hz, 1H), 1.84 - 2.18 (m, 5H); ^{13}C NMR (300 MHz, METHANOL- d_4) 27.0, 28.95, 37.58, 43.41, 60.18, 63.83, 133.15, 136.10, 138.88, 140.18, 150.11, 158.27, 158.96, 171.15; MS (ESI) m/z 287.3 [(M-fumarate) $^+$, $M=C_{15}H_{15}ClN_4 \cdot C_4H_4O_4$].

20

Anal. ($C_{19}H_{19}ClN_4O_4 \cdot 0.25H_2O$),
C, H, N.

【化 6 2】

2-エキソ-3'-(ピリミジン-5-イル)デクロロエピバチジンフマル酸塩 (70)



30

【0199】

融点 172 ~ 176 ; 1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 9.22 (s, 1H), 9.17-9.19 (m, 2H), 8.84 (d, $J = 2.04$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.86$ Hz, 1H), 8.20 - 8.22 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 3.68$ Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.55-3.57 (dd, $J = 5.72$, 6.13 Hz, 1H), 2.43-2.52 (dd, $J = 3.7$, 9.40 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) 27.08, 29.06, 37.75, 44.03, 60.39, 63.98, 132.02, 135.03, 136.21, 139.74, 147.16, 150.01, 156.67, 159.02, 171.11; MS (ESI) m/z 253.3 [(M-fumarate) $^+$, $M=C_{15}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$].

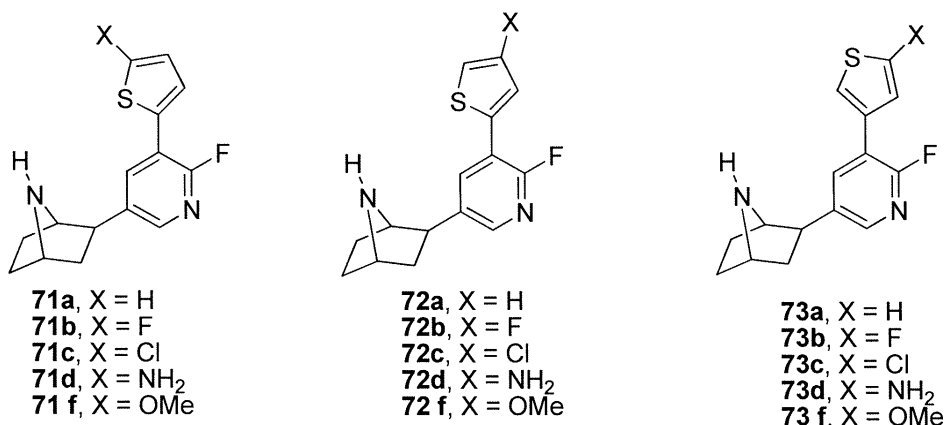
40

Anal. ($C_{19}H_{20}N_4O_4 \cdot 0.75H_2O$),
C, H, N.

【0200】

【化 6 3】

実施例 7 2'-フルオロ-3'-(置換チオフェニル)エピバチジン類似体の合成



10

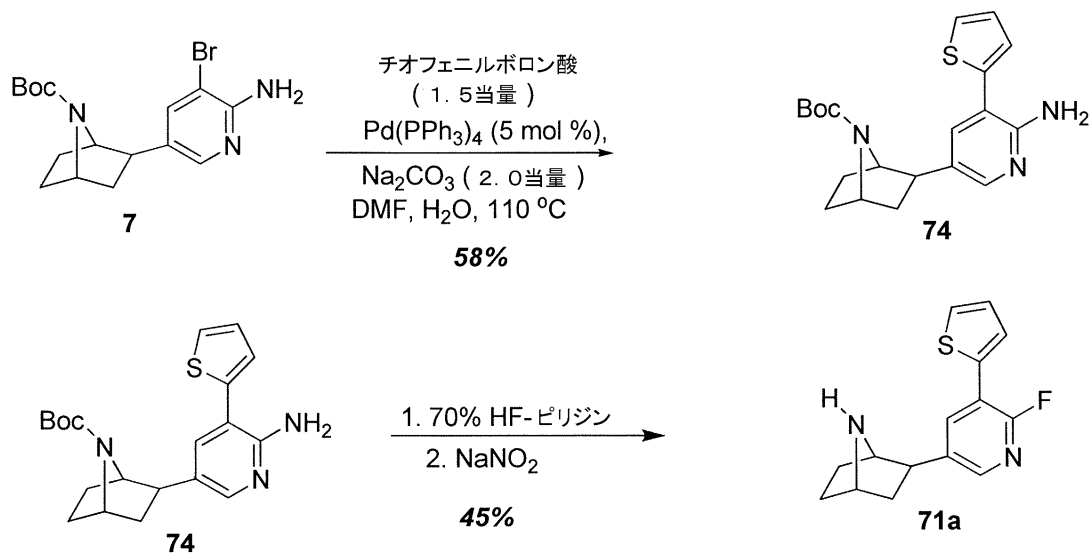
類似体 7 1 a の合成

チオフェニル置換類似体の合成は、Pd(OAc)₂、n-Bu₄NCl 及びギ酸カリウムの存在下で 7-tert-ブトキシカルボニルアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン 4 及び 2-アミノ-5-ヨードピリジン 5 のヘッククロスカップリングで開始し、4 日間 100 ° で DMF 中で加熱し、中間体 6 を、上記の実施例で説明したように、その後臭素化反応に供し、ブromo化合物 7 を得た。触媒系として Pd(PPh₃)₄、塩基として Na₂CO₃、溶媒として DMF 及び触媒量の水の存在下で各チオフェニルボロン酸とのスズクロスカップリング、5 時間 80 ° の加熱により、以下のスキーム 18 に示すようにクロスカップリング精製物 7 4 を得た。HF-ピリジンの存在下でのジアゾ化反応によりあまり高くない収率で類似体 7 1 a を得た。

20

【化 6 4】

スキーム 18



30

40

【 0 2 0 1 】

実施例 8 本発明の特定の化合物についての放射性リガンド結合及び薬理学

[3 H] エピバチジン結合アッセイ。 [³ H] エピバチジン結合アッセイを、及び サブユニットを含むヘテロマー nAChRs のための試験化合物の親和性 (K_i) を決定するために使用する。 4 2 サブタイプは、本アッセイにおいて使用した脳組織中に存在する優勢な nAChR である。 [¹ ² ⁵ I] ヨード - M L A は、 7 サブユニットを含むホモマーの nAChRs に対して選択的である放射性リガンドである。従って、本アッセイは、本 nAChR についての試験化合物並びに、ヘテロマー及びホモマー nAChRs につ

50

いての化合物の選択性を計算するために使用される結果を決定するために使用される。

【0202】

成体のオスのラットの大脳皮質 (Pel freez e B i o l o g i c a l , R o g e r s , A K) は、120mMのNaCl、5mMのKCl、2mMのCaCl₂及び1mMのMgCl₂を含む氷冷した50mMのTris緩衝液(4でpH7.4)の39ボリューム内でホモジナイズし、4で10分間37,000gで沈降させた。上澄みを捨て、ペレットは緩衝液の元のボリュームに再懸濁し、洗浄手順を更に二回繰り返した。最後の遠心分離後、ペレットを元のホモジナイズボリュームの1/10の中で再懸濁し、必要になるまで-80で保存した。0.5mLの最終ボリューム中で、各アッセイ管は、3mgの湿質量のオスラット大脳皮質ホモジネート(最後に追加)及び、0.5nMの[³H]エピバチジン(NEN Life Science Products, Wilmington, DE)及び、1%の最終DMSO濃度を得られる10%DMSOを含む緩衝液(室温でpH7.4)中に溶解する試験化合物の10~12の異なる濃度の内の一つを含んでいた。総結合及び非特異的結合は、それぞれ、ビヒクル及び300µMの(-)ニコチンの存在下で測定した。室温での4時間のインキュベーション期間後、サンプルをBrandel 48-ウェルハーベスターを使用して0.03%のポリエチレンイミン中に予浸させたGF/Bフィルタにより真空濾過し、6mLの氷冷した緩衝液で洗浄した。フィルタ上に捕捉された放射性物質の量は、約50%の効率で、TriCarb 2200シンチレーションカウンタ(Packard Instruments, Meriden, CT)で、標準の液体シンチレーション技術による放射能活性により決定した。結合データは、プリズムの非線形回帰分析ルーチンを使用して適合させた。

【0203】

[¹²⁵I]ヨード-MLA結合アッセイ。成体の押すのラットの大脳皮質(Pel-Freez Biologicals, Rogers, AK)は、120mMのNaCl、5mMのKCl、2mMのCaCl₂、及び1mMのMgCl₂を含む39ボリュームの氷冷した50mMのTris緩衝液(アッセイ緩衝液、4でpH7.4)中でホモジナイズした(ポリトロン)。ホモジネートを4で10分間35,000gで遠心分離し、上澄み液を捨てた。ペレットは、元のボリュームの緩衝液中に再懸濁し、洗浄手順を更に二回繰り返した。最後の遠心分離ステップ後、ペレットを元のホモジナイズボリュームの1/10の中で再懸濁し、必要になるまで-80で保存した。トリプリケートサンプルを、1.4mLのポリプロピレン管(Matrix Technologies Corporation, Hudson, NH)中で実行した。簡単に言うと、0.5mLの最終ボリューム中に、各アッセイサンプルは、3mgの湿重量ラット大脳皮質(最後の追加)、40~50pMの[¹²⁵I]MLA及び、1%の最終DMSO濃度を与える、10%のDMSOを含む緩衝液中に溶解した50nmの最終濃度の試験化合物を含んでいた。総結合及び非特異的結合は、ビヒクル及び300µM(-)ニコチンそれぞれの存在下で決定した。氷上での2時間のインキュベーション期間後、サンプルを、0.15%のウシ血清アルブミンを含むアッセイ緩衝液中に、少なくとも30分間予浸したGF/Bフィルタを装填したMultimade 96ウェルハーベスター(Packard Instruments, Meriden, CT)を使用して真空濾過した。各ウェルを次に、約3.0mLの氷冷した緩衝液で洗浄した。濾過プレートを乾燥させ、30µLのMicroscript 20(Packard)を各ウェルに添加した。フィルタ上に残っている放射性リガンドの量は、約70%の効率で、TopCount 12検出器(Packard)マイクロプレートシンチレーションカウンタを使用して決定した。

【0204】

テイルフリック試験。痛覚抑制を、F. E. D'Amour and D. L. Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1941, 72, 74-79)のテイルフリック法によりアッセイした。対照の応答(2~4秒)は、治療前に各マウスについて決定し、試験のレイテシスは投薬後に決定した。組織への損傷を最小限に抑えるために、10秒間の最大のレイテシスが課されていた。痛覚抑制は、

10

20

30

40

50

%最大可能効果として算出し、ここで $\%MPE = [(試験 - 対照) / (10 - 対照)] \times 100$ 。8～12匹の動物の群を、各投与及び各治療のために使用した。マウスは、用量 - 反応評価のため、エピバチジン類似体の皮下注射後5分で試験した。8～12匹のマウスを用量当たりで治療し、最小の四用量は、用量 - 反応曲線の決定のために実施した。

【0205】

ホットプレート試験。マウスを、55 で維持したホットプレート (Thermojust Apparatus) 上の10cm幅のガラスシリンダー中に配置した。少なくとも10分離れた二つの対照レイテシを、各マウスについて測定した。通常のレイテシ (反応時間) は、8～12秒であった。痛覚抑制反応は、最大可能効果として計算し ($\%MPE$)、ここで $\%MPE = [(試験 - 対照) / (40 - 対照)] \times 100$ 。反応時間は、動物が跳ね上がるか又は足を舐めた特に記録した。用量ごとに8匹のマウスへ、エピバチジン類似体を皮下注射し、用量反応曲線を確率するために、その後5分間試験した。

【0206】

自発運動活性。マウスを、0.9%生理食塩水又はエピバチジン類似体のいずれかを皮下投与した後5分で、個々のOmnitech光電池活動ケージ (28×16.5cm) 中へ配置した。光電池ビーム (8セルごとに二つのバンク) の中断をここで、次の10分間記録した。データは、光電池の中断の数として表した。

【0207】

体温。直腸温度を、サーミスタプローブ (24mmを挿入) 及びデジタル温度計 (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) により測定した。生理食塩水又はエピバチジン類似体の皮下注射前及び30分後の異なる時点で、読み取り値を記録した。処理前及び処理後の直腸温度差は、各マウスについて計算した。実験室の周囲温度は、日ごとに21～24 に変化した。

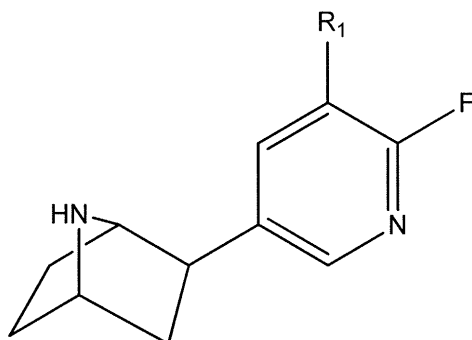
【0208】

表6は、上述のアッセイによって試験した本発明の多数の化合物を提供する。ニコチンアセチルコリン受容体 (nAChR) 結合親和性及び本願の一部であるいくつかの化合物のnAChR動物アッセイにおける活性を、喫煙者が喫煙をやめるのを補助するための市販薬であるバレニクリン (Chantix (登録商標)) と比較した。バレニクリンは、抑うつ喫煙者における抑うつ影響を支援し、また、抑うつの動物モデルにおいて活性を示した。バレニクリンはまた、ラット試験におけるエタノール消費量及び追求量の削減を示す。バレニクリンのような全ての化合物は、[3H]エピバチジン結合の阻害により判断されるため、nAChRbについて非常に高い親和性を有する。Ki値は、バレニクリンについての0.12nMと比較して、0.04nM～1.18nMの範囲であった。バレニクリンのように、一つを除く全ての化合物は、テイルフリック試験において機能アンタゴニストであった。更に、バレニクリンのように、化合物は、一以上の機能アゴニスト試験において活性を示し、従って部分的にアゴニストである。

【0209】

表6 2'-フルオロ-3'-(置換ピリジン)デクロロエピバチジン類似体

【化65】



10

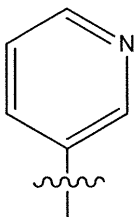
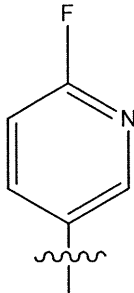
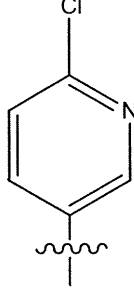
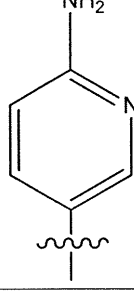
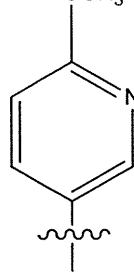
20

30

40

【表 6】

	$\alpha\beta$ [^3H] エピバチジン (K_i , nM) (ヒルスローブ)	α_7 [^{125}I] ヨード MLA (K_i , nM) (ヒルスローブ)	mg/kg				AD ₅₀ (μg/kg)	
			ED ₅₀ テイルフリック	ED ₅₀ ホットプレート	ED ₅₀ 低体温	ED ₅₀ 自発的な活動	テイルフリック	ホットプレート
	比較化合物							
ニコチン	1.50 ± 0.30		1.3 (0.5-1.8)	0.65 (0.25-0.85)	1.0 (0.6-2.1)	0.5 (0.15-0.78)		
(-)-エピバチジン	0.018 ± 0.001		0.006 (0.001-0.01)	0.004 (0.001-0.008)	0.004 (0.002-0.008)	0.001 (0.0005-0.005)		
バレニクリン	0.12 ± 0.02	32.5 ± 1.3	11% @ 10	10% @ 10	2.8	2.1	0.2	470
本発明の化合物								
R ₁								

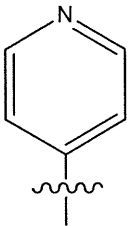
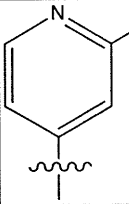
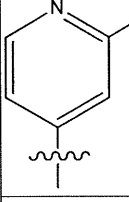
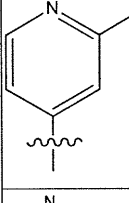
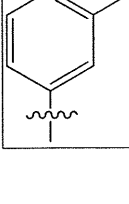
	$\alpha 8$ [^3H] エピバ チジン (K_i , nM) (ヒル スロー プ)	$\alpha 7$ [^{125}I] ヨード MLA (K_i , nM) (ヒル スロー プ)	mg/kg				AD_{50} ($\mu\text{g/kg}$)	
			ED_{50} テイルフリ ック	ED_{50} ホットプ レート	ED_{50} 低体温	ED_{50} 自発的な 活動	テイル フリッ ク	ホット プレー ト
	0.35 \pm 0.038	5500 \pm 1420	4.9 (3.6-6.7)	5 (3.7-6.7)	3.7 (2.9-4.5)	0.69 (0.4-12.8)	3 (0.5-24)	10% @ 1000
	0.049 \pm 0.02	4850 \pm 1800	3.6 (2.7-4.7)	3.27 (2.1-5.3)	0.68 (0.52-1.1)	0.38 (0.13-1.1)	1% @ 100	1% @ 100
	0.063 \pm 0.08	6600 \pm 731	10% @ 10	27% @ 10	3.11 (1.5-5.1)	1.58 (0.5-4.4)	9 (2-38)	2001 (297-3610)
	0.25 \pm 0.033	1470 \pm 203	5% @ 10	8% @ 10	2.8 (2-3.8)	1.84 (0.5-6.3)	30 (3-35)	50% @ 10
	0.13 \pm 0.027	524 \pm 110	4.22 (3-5.3)	1.72 (0.9-3.4)	0.77 (0.51-1.2)	0.53 (0.19-1.1)	21 (3-125)	0% @ 100

10

20

30

40

	$\alpha 8$ [^3H] エピバチジン (K_i , nM) (ヒルスロープ)	$\alpha 7$ [^{125}I] ヨード MLA (K_i , nM) (ヒルスロープ)	mg/kg				AD ₅₀ ($\mu\text{g/kg}$)	
			ED ₅₀ テイルフリ ック	ED ₅₀ ホット プレート	ED ₅₀ 低体温	ED ₅₀ 自発的な 活動	テイル フリッ ク	ホット プレ ート
	0.12 ± 0.03	9700 ± 2400	13% @ 10	40% @ 10	1.69 (1.1-2.6)	0.38 (0.2-2.7)	12 (10-172)	290 (19-991)
	0.067 ± 0.01	7300 ± 150	5% @ 10	18% @ 10	1.58 (0.97-2.1)	0.17 (0.08-1.5)	4 (0.1-70)	117 (110-1100)
	1.18 ± 0.14	>10,000	11% @ 10	19% @ 10	2.74 (1.89-3.5)	1.01 (0.27-3.7)	320 (45-3262)	1370 (180-1430)
	0.13 ± 0.005	719 ± 101	11% @ 10	12% @ 10	1.87 (0.1-3.5)	0.61 (0.04-9.1)	9 (0.4-19)	10% @ 10,000
	0.04 ± 0.012	7900 ± 1080						

10

20

30

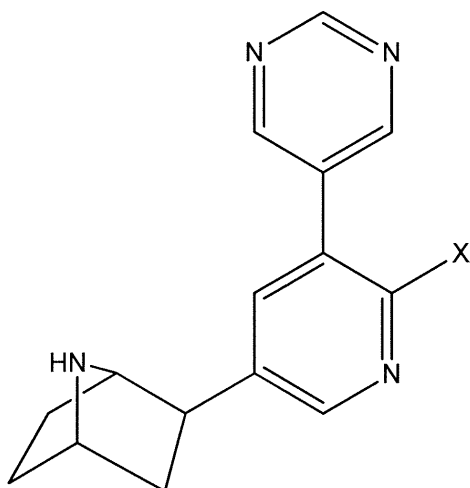
【0210】

表7は、R₁がピリミジンであり、ピリジン環上のX置換基が変化する本発明の追加の化合物についての追加のデータを提供する。表6の化合物と同様に、これらの化合物は上述のアッセイにより試験した。

【0211】

表7 3'-(ピリミジン)エピバチジン用の放射性リガンド結合及び抗侵害受容性プロファイルデータ

【化 6 6】



【表 7】

	$\alpha\beta$ [^3H] エピバチジン (K_i , nM) (ヒルスローブ)	α_7 [^{125}I] iodoMLA (K_i , nM) (ヒルスローブ)	mg/kg				AD ₅₀ ($\mu\text{g/kg}$)	
			ED ₅₀ テイルフリック	ED ₅₀ ホットプレート	ED ₅₀ 低体温	ED ₅₀ 自発的活動	テイルフリック	ホットプレート
比較化合物								
ニコチン	1.50 ± 0.30		1.3 (0.5-1.8)	0.65 (0.25-0.85)	1.0 (0.6-2.1)	0.5 (0.15-0.78)		
(-)-エピバチジン	0.018 ± 0.001		0.006 (0.001-0.01)	0.004 (0.001-0.008)	0.004 (0.002-0.008)	0.001 (0.0005-0.005)		
バレニクリン	0.12 ± 0.02	32.5 ± 1.3	11% @ 10	10% @ 10	2.8	2.1	0.2	470
本発明の化合物								
X								
H	0.12 ± 0.02	32.5 ± 1.3	1.5 (1.2-2)	1.63 (1-2.6)	0.6 (0.16-2)	0.32 (0.2-0.5)	15% @ 100	0% @ 100
F	0.84 ± 0.08	1927 n = 1	2.15 (1.7-2.7)	1.2 (0.8-1.7)	0.25 (0.13-0.47)	0.15 (0.03-0.57)	0.24 (0.13-0.43)	33% @ 100
Cl	0.32 ± 0.09	170 ± 64 n = 2*	0.28 (0.17-0.45)	0.25 (0.15-0.43)	0.03 (0.02-0.035)	0.027 (0.01-0.04)	5% @ 100	2% @ 100

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
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	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
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	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	

(72)発明者 オンダチ, ポーリーン ワンジク
 アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27606, ローリー, アパートメント エー, 321
 2 シャイア レーン

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2010/066380(WO, A1)
 特開平11-322751(JP, A)
 特表2005-500975(JP, A)
 国際公開第2009/081246(WO, A1)
 国際公開第2010/145208(WO, A1)
 J. Med. Chem., 2007年, 50(16), pp. 3814~3824
 J. Med. Chem., 2008年, 51(15), pp. 4751~4764
 Tetrahedron Letters, 2010年, 51, pp. 5333~5335
 Bioorg Med Chem, 2008年, 16(2), pp. 746~754

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D
 A61K
 CAPLUS/REGISTRY(STN)