

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500262

(P2005-500262A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int.Cl. ⁷		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/5386	A 6 1 K 31/5386	4 C O 7 2
A 6 1 K	9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 7 6
A 6 1 K	9/19	A 6 1 K 9/19	4 C O 8 6
A 6 1 K	9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K	9/48	A 6 1 K 9/48	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 127 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-581444 (P2002-581444)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成14年4月12日 (2002.4.12)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000726		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02002/083689	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成14年10月24日 (2002.10.24)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0101329-1	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成13年4月12日 (2001.4.12)		弁理士 増井 忠式
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗不整脈化合物としての3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] 製剤

(57) 【要約】

活性成分として、4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル}プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルまたは2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、あるいはこれらのいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩、ならびに薬剤学的に受容できる希釈剤または担体を含む、即時放出医薬製剤が提供される。即時放出医薬製剤の製造に適し、例えば、凍結乾燥により製造することができる、前記の活性成分を含む固体医薬組成物がさらに提供される。本製剤および組成物は、心臓不整脈の予防および/または治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

活性成分として4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルまたは2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルあるいはこれらのいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩を含み、そして薬剤学的に受容できる希釈剤または担体を含む、即時放出医薬製剤。

10

【請求項2】

投与の4時間以内に活性成分の少なくとも70%を放出する、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

活性成分の少なくとも80%を放出する、請求項2に記載の製剤。

【請求項4】

放出が1時間以内である、請求項2または請求項3に記載の製剤。

【請求項5】

放出が30分以内である、請求項4に記載の製剤。

【請求項6】

経口投与に適合させた、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

20

【請求項7】

錠剤、カプセル剤または液剤の形である、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

活性成分、希釈剤または担体、および、随意には、1以上の追加の医薬品添加物を含む即時放出製剤の形である、請求項7に記載の製剤。

【請求項9】

希釈剤または担体がリン酸二水素カルシウム、リン酸水素カルシウム(二水和物または無水物)、リン酸カルシウム、ラクトース、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、マンニトール、ソルビトール、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉、グルコース、乳酸カルシウムまたは炭酸カルシウムである、請求項8に記載の製剤。

30

【請求項10】

希釈剤または担体がリン酸水素カルシウム(二水和物または無水物)または微結晶セルロースである、請求項9に記載の製剤。

【請求項11】

随意の追加の添加剤が滑沢剤、流動促進剤、結合剤、および/または崩壊剤を含む、請求項8-10のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項12】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコールまたはステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムまたはステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項12に記載の製剤。

40

【請求項14】

滑沢剤がタルクまたはコロイダルシリカである請求項11-13のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項15】

結合剤がポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量のメチルセルロース、低分子量のヒドロキシプロピルセルロース、低分子量のヒドロキシエチルセルロース、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉、または低分子量のカルボキシメチル

50

セルロースナトリウムである、請求項11-14のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項16】

結合剤がポリビニルピロリドンまたは低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項15に記載の製剤。

【請求項17】

崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウム、架橋性ポリビニルピロリドン、架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウム、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉またはアルギン酸塩である、請求項11-16のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項18】

崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウム、架橋性ポリビニルピロリドンまたは架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項17に記載の製剤。 10

【請求項19】

製剤における希釈剤/担体の量が最終製剤の最大で40% (w/w)までである、請求項8-18のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項20】

希釈剤/担体の量が最大で30% (w/w)までである、請求項19に記載の製剤。

【請求項21】

希釈剤/担体の量が最大で20% (w/w)までである、請求項20に記載の製剤。

【請求項22】

希釈剤/担体の量が最大で10% (w/w)までである、請求項21に記載の製剤。 20

【請求項23】

添加剤が滑沢剤および/または流動促進剤の場合、追加の添加剤の量が最終製剤の最大で5% (w/w)までである、請求項8-22のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項24】

添加剤が結合剤および/または崩壊剤である場合、追加の添加剤の量が最終製剤の最大で10% (w/w)までである、請求項8-22のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項25】

非経口投与に適合させた、請求項1-5のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項26】

投与が皮下、静脈内、動脈内、経皮、経鼻、口内、皮内、筋肉内、脂肪腫内、腹腔内、直腸内、舌下、局所内、または吸入によるものである、請求項25に記載の製剤。 30

【請求項27】

希釈剤または担体が水性担体である、請求項1-5、25または26のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項28】

製剤が1以上の追加の医薬品添加物を含む、請求項1-5あるいは25-27のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項29】

添加剤が抗菌性保存剤、張力調節剤、pH調整剤、pH調節剤、界面活性剤、補助溶剤および/または酸化防止剤の群から選択される、(請求項27に記載の)請求項28に記載の製剤。 40

【請求項30】

張力調節剤が塩化ナトリウム、マンニトールまたはグルコースから選択される、請求項29に記載の製剤。

【請求項31】

pH調整剤が塩酸または水酸化ナトリウムである、請求項29または30に記載の製剤。

【請求項32】

pH調節剤が酒石酸、酢酸またはクエン酸である、請求項29-31のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項33】

補助溶剤がエタノール、ポリエチレングリコールまたはヒドロキシプロピル-β-シクロ 50

デキストリンである、請求項29-32のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項34】

活性成分がメタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、塩酸、または臭化水素酸の塩の形で提供される、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項35】

活性成分が4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルまたは2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、あるいはいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩である、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

10

【請求項36】

活性成分が4-(3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルまたは薬剤学的に受容できるその塩である、請求項35に記載の製剤。

【請求項37】

活性成分が4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]アミノ)ベンゾニトリルの塩の場合、それが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、安息香酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、安息香酸、塩酸または臭化水素酸の塩である、請求項36に記載の製剤。

20

【請求項38】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルまたは薬剤学的に受容できるその塩である、請求項35に記載の製剤。

【請求項39】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルである、請求項38に記載の製剤。

【請求項40】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルの塩である場合、それがL-リジン塩酸塩、パモ酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、安息香酸、塩酸、または臭化水素酸の塩である、請求項38に記載の製剤。

30

【請求項41】

塩がメタンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、または酢酸の塩である、請求項40に記載の製剤。

【請求項42】

塩がメタンスルホン酸塩である、請求項41に記載の製剤。

40

【請求項43】

本発明の製剤が、遊離塩基、p-トルエンスルホン酸塩、またはベンゼンスルホン酸塩のいずれかである、4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルおよび水性担体と共にエタノールを単一の追加の添加剤として含む場合、エタノール含有量が担体含有量の10% (w/w) あるいはそれ以下である、請求項1-5または25-37のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項44】

水溶液剤である、請求項1-5または25-43のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項45】

活性成分が水溶性である、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

50

【請求項 46】

水溶液剤中の活性成分の溶解性が少なくとも1mg/mLである、請求項45に記載の製剤。

【請求項 47】

溶解性が少なくとも2mg/mLである、請求項46に記載の製剤。

【請求項 48】

方法が活性成分を薬剤学的に受容できる希釈剤または担体と混合することを含む、前記請求項のいずれか一つに定義の製剤の製造方法。

【請求項 49】

活性成分および希釈剤/担体の湿式または乾式造粒法、および/または直接圧縮法/圧密法をさらに含む、請求項6-24のいずれか一つに記載の製剤の、請求項48に記載の製造方法。 10

【請求項 50】

活性成分が酸付加塩の形である場合、方法が、4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、または2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルへの酸の付加をさらに含む請求項25-47のいずれか一つに記載の製剤の、請求項48に記載の製造方法。

【請求項 51】

酸および塩基の片方または両方が希釈剤または担体と混合して提供される、請求項50に記載の方法。 20

【請求項 52】

希釈剤または担体が酸と塩基の混合物に添加される、請求項50に記載の方法。

【請求項 53】

患者への直接投与に適した、請求項1-5または25-47のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項 54】

投与前にさらなる希釈剤または担体を加えることによる請求項53に記載の製剤の調整に適した、活性成分の濃縮物および希釈剤または担体の形で提供される、請求項1-5または25-47のいずれか一つに定義の製剤。 30

【請求項 55】

請求項48または50-52のいずれか一つに定義の方法を含み、ついで適切であれば、得られた製剤を希釈剤または担体を除去することにより濃縮することを含む、請求項54に定義の製剤の製造方法。

【請求項 56】

希釈剤または担体の除去法が蒸留(減圧下または常圧で)を含む、請求項55に記載の方法。

【請求項 57】

請求項54に定義の製剤に希釈剤または担体を加えることを含む、請求項53に定義の製剤の製造方法。

【請求項 58】

請求項1に定義の活性成分を含む、請求項1-5、25-47、53または54のいずれか一つに記載の、即座に使用できる(ex tempore)製剤の製造における使用に適した、固体医薬組成物。 40

【請求項 59】

活性成分、請求項28-33のいずれか一つに記載の1以上の随意のさらなる医薬品添加物、および/または、随意には、10% (w/w)までの薬剤学的に受容できる希釈剤または担体を含む、請求項58に記載の組成物。

【請求項 60】

活性成分が4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}-アミノ)ベンゾ 50

ニトリル・ベンゼンスルホン酸塩、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルの形である場合、組成物が1以上のさらなる医薬品添加物あるいは最大で10% (w/w) までの希釈剤または担体を含む、請求項58または59に記載の組成物。

【請求項61】

薬剤学的に受容でき、即座に使用できる(ex tempore)液剤の製造に適切である、請求項58-60のいずれか一つに記載の組成物。

10

【請求項62】

液剤が水溶液剤である、請求項61に記載の組成物。

【請求項63】

希釈剤または担体の除去工程の間に固体組成物の製造を助けるさらなる医薬品添加物が存在する、請求項58-62のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項64】

さらなる医薬品添加物がマンニトールである、請求項63に記載の組成物。

【請求項65】

請求項1-5、25-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤から希釈剤または担体を除去することを含む、請求項58-64のいずれか一つに記載の組成物の製造法。

20

【請求項66】

希釈剤または担体が蒸留(減圧下あるいは常圧)、噴霧乾燥または凍結乾燥により除去される、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

希釈剤または担体が凍結乾燥により除去される、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

請求項65-67のいずれか一つに記載の方法により得られる組成物。

【請求項69】

請求項58-64のいずれか一つに定義の凍結乾燥組成物。

【請求項70】

医薬における使用のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤、あるいは請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

30

【請求項71】

不整脈の予防または治療における使用のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤、あるいは請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

【請求項72】

不整脈の予防または治療における使用のための医薬製造のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤の使用、または請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

【請求項73】

不整脈が心房性または心室性不整脈である、請求項72に記載の使用。

40

【請求項74】

不整脈が心房細動である、請求項72に記載の使用。

【請求項75】

不整脈が心房粗動である、請求項72に記載の使用。

【請求項76】

不整脈に罹患している、あるいは罹患しやすい人への請求項1-47または53のいずれか一つに定義の製剤の投与を含む、不整脈の予防または治療法。

【請求項77】

不整脈が心房性または心室性不整脈である、請求項76に記載の方法。

50

【請求項 78】

不整脈が心房性細動である、請求項76に記載の方法。

【請求項 79】

不整脈が心房性粗動である、請求項76に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心臓不斉脈の治療に有用な、特定の薬物のデリバリーを提供する、新規な医薬製剤に関する。

【背景技術】

10

【0002】

望ましい治療反応を引き起こすために必要な時間枠内で、十分な血漿中薬物濃度を得るために、経口および/または非経口投与に続く即時放出のための医薬活性化合物の製剤化が望ましい場合がしばしばある。

【0003】

例えば、急速な治療反応が必要とされる場合において(例えば、急性疾患の治療において)、あるいは、消化管への経口デリバリーが必要な時間枠内で十分な全身吸収を与えることができない時の非経口投与の場合において、即時放出がとりわけ望ましい。

【0004】

心臓不整脈の治療または予防に関して言えば、比較的短時間内で十分量の血漿中薬物の供給を確保して、例えば、心房細動(A F)から洞リズムへの急速な変換、あるいはA Fの再発を起こしやすい患者におけるA Fの再発の予防を可能にする、即時放出製剤が必要となる。

20

【0005】

即時放出製剤はまた、一般的には、放出調節剤よりも開発が容易であり、これはまた患者への投与に用いる投与量の変化に関してより高い柔軟性を提供できる。

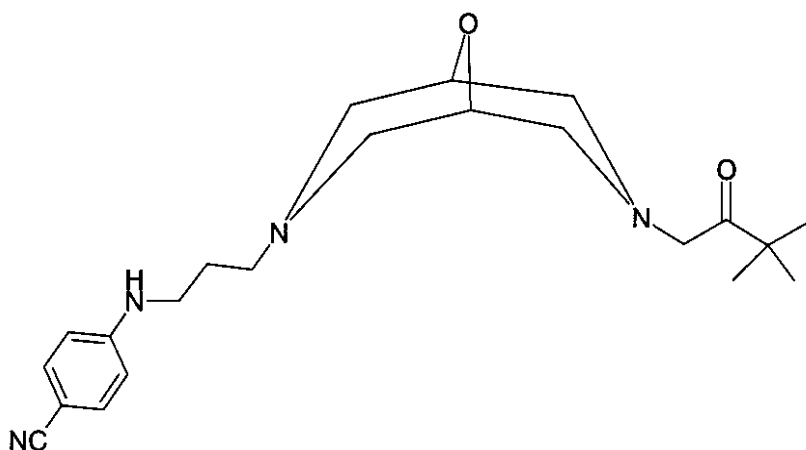
国際特許出願W0 01/28992は、以下を含む多くのオキサビスピジン化合物を開示している：

(a) 4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル} アミノ)ベンズニトリル：

30

【0006】

【化1】



40

【0007】

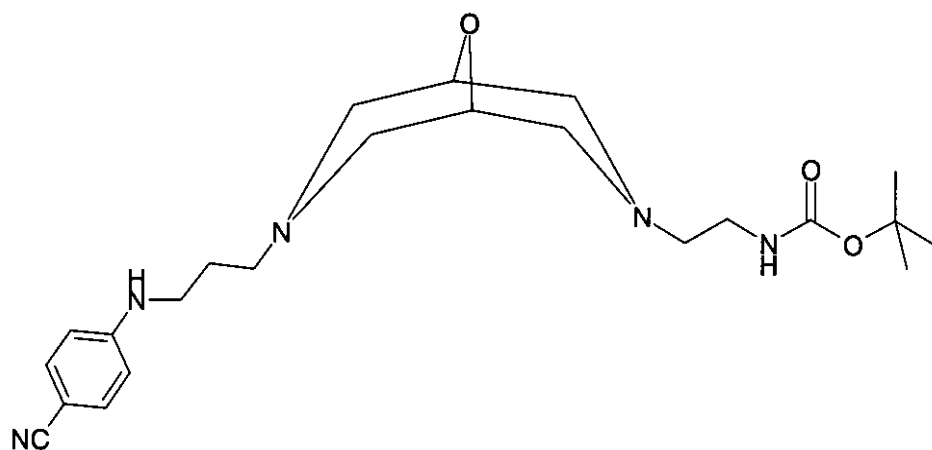
(以後、本化合物を化合物Aと呼ぶ)。化合物Aは遊離塩基およびベンゼンスルホン酸塩の両方の形でW0 01/28992 に具体的に開示されている；

(b) 2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザビスクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル：

【0008】

50

【化 2】



10

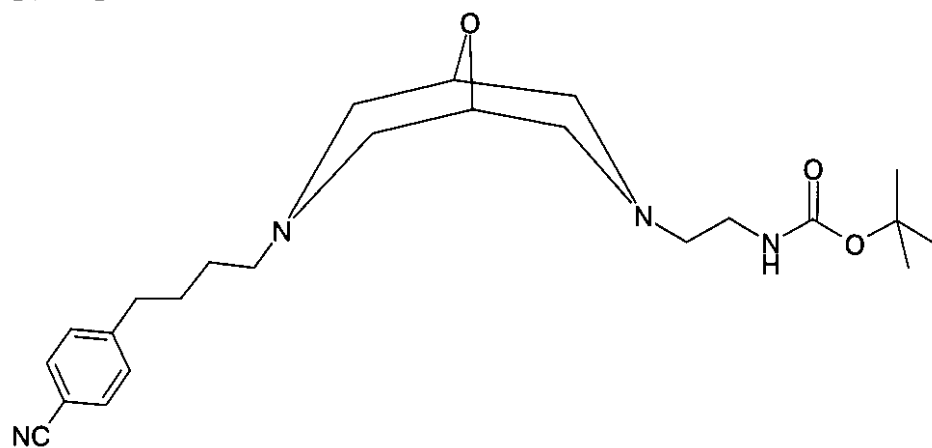
【0009】

(遊離塩基形であり、本化合物を以後化合物Bと呼ぶ)；

(c) 2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル：

【0010】

【化 3】



20

30

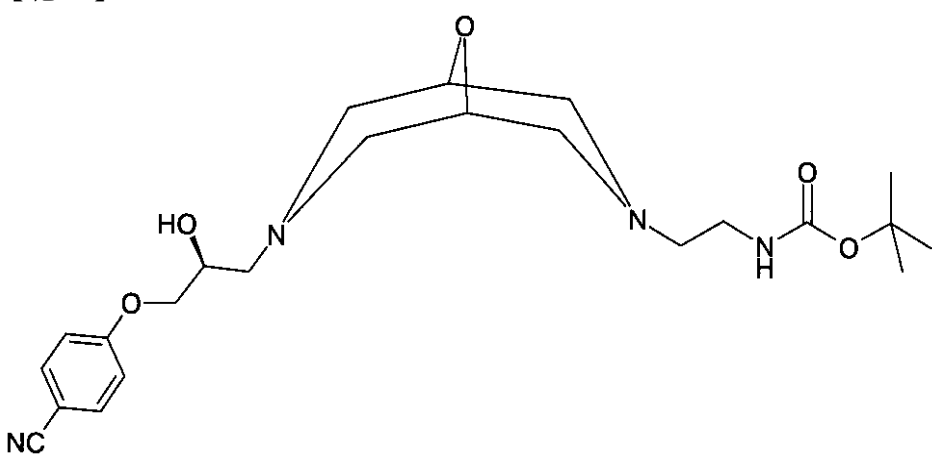
【0011】

(遊離塩基形であり、本化合物を以後化合物Cと呼ぶ)；そして

(d) 2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル：

【0012】

【化 4】



40

【0013】

50

(遊離塩基形であり、本化合物を以後化合物Dと呼ぶ)。

国際特許出願W0 01/28992の化合物は、心臓不整脈の治療に有用であると指摘されている。

【0014】

該明細書に開示されている化合物の製剤化方法およびその後の患者への投与方法に関して一般的な情報がW0 01/28992に提供されているが、具体的に化合物A、B、CまたはD、あるいはこれらのいずれかの化合物の塩を含む、即時放出医薬製剤についての記載は無い。

【0015】

我々は、化合物A、化合物B、化合物Cおよび化合物D、ならびに薬剤学的に受容できるそれらの塩を、即時放出剤形で提供することが有用であることを見出した。 10

我々はさらに、以下に記載するように、化合物A、B、CおよびD、ならびにそれらの塩が、保存中安定であり、容易に経口投与および非経口投与などができる医薬製剤として、容易に製剤化できることを見出した。

【発明の開示】

【0016】

本発明の一つの側面によれば、以下を含む即時放出製剤を提供する：

(a) 活性成分として、化合物A、化合物B、化合物C、または化合物D、あるいはこれらのいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩；および

(b) 薬剤学的に受容できる希釈剤または担体、
(かかる製剤を、以後、"本発明の製剤"と呼ぶ)。 20

【0017】

"即時放出"医薬製剤という用語は、薬物放出の開始および/または速度、および/または吸収が製剤操作によって、感知されるほどに遅延されず、また故意に遅延されない、いずれの製剤をも含むことが当業者により容易に理解されるであろう。この場合、薬物放出/吸収の開始および/または速度が感知される程度に遅延される事のない、薬剤学的に受容できる適切な希釈剤または担体により即時放出を提供することができる。したがって、この用語が、薬物の"持続"放出、"長時間遅延"放出、"徐"放性、または"遅延"放出を含む放出"調節"または放出"制御"を提供するために適合させた製剤を除くことを、当業者により理解されるであろう。 30

【0018】

ここにおいて、"放出"という用語は、消化管、体組織および/または体循環中への製剤からの薬物の供給(または供与)を含むと解することができる。

従って、本発明の製剤は、少なくとも投与の70%(例えば80%)の活性成分を、経口投与または非経口投与のいずれであっても、4時間以内に(例えば3時間以内に)、好ましくは2時間以内に、さらに好ましくは1.5時間以内に、そして特別には1時間以内に(例えば30分以内に)放出することができる。

【0019】

本発明の製剤は、例えば、M. E. Aulton in "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" (1988) (Churchill Livingstone) に記載の当業者に公知の種々の方法に基づき製剤化することができる(該文献における関連情報の開示を、本願に引用して援用する)。 40

【0020】

本発明の製剤は、例えば活性成分を含む即時放出錠剤またはカプセル剤の形の、あるいは液剤の形の経口投与に適したものであるか、あるいは標準法に基づき適合させたものであって良く、いずれの製剤形も当業者に公知であり、当該技術分野における公知の方法に基づき調製できる(以下を参照のこと)。

【0021】

例えば即時放出錠剤の形での本発明の経口製剤における使用のための適切な希釈剤/担体("賦形剤"と呼ぶこともできる)は、リン酸二水素カルシウム、リン酸水素カルシウム(リン 50

酸水素カルシウム・二水和物および無水リン酸水素カルシウムを含む)、リン酸カルシウム、ラクトース、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、マンニトール、ソルビトール、澱粉(トウモロコシ、ジャガイモ、米)、グルコース、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムなどを含む。好ましい希釈剤/担体は、リン酸水素カルシウムおよび微結晶セルロースを含む。

【0022】

例えば即時放出錠剤の形の本発明の製剤は、最終組成物の物理的および/または化学的性質の改善のために、および/または製造方法を容易にするために、かかる製剤における使用のための当業者に公知の1以上の追加の医薬品添加物をさらに含んだものであって良い。かかる医薬品添加物は経口薬物デリバリーのための即時放出製剤の製剤化において慣用され、以下の添加物の1以上を含む：1以上の以下の滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコールあるいは、好ましくは、ステアリルフマル酸ナトリウムなど；タルクまたはコロイダルシリカなどの流動促進剤；1以上の以下の結合剤：ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリエチレンオキシド、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低分子量のメチルセルロース(MC)、低分子量のヒドロキシプロピルセルロース(HP)、低分子量のヒドロキシエチルセルロース(HEC)、澱粉(トウモロコシ、ジャガイモ、米)、低分子量のカルボキシメチルセルロースナトリウムなど(好ましくはポリビニルピロリドンまたは低分子量のHPMC)；1以上の以下のpH調節剤：有機酸(例えばクエン酸など)またはそのアルカリ金属(例えばナトリウムなど)塩、マグネシウム酸化物、ならびに、アルカリおよびアルカリ土類金属(例えばナトリウム、カルシウム、カリウムなど)の硫酸塩、メタ重硫酸塩、プロピオン酸塩およびソルビン酸塩；1以上の以下の崩壊剤：デンプングリコール酸ナトリウム、架橋性ポリビニルピロリドン、架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウム、澱粉(トウモロコシ、ジャガイモ、米)、アルギン酸塩など；並びに着色剤、風味剤、張力調節剤、コーティング剤、防腐剤などを含むさらなる添加剤。

【0023】

前記のさらなる医薬品添加物の組み合わせも使用することができる。さらに、本発明の最終即時放出経口(例えば錠剤など)製剤に存在させることができる前記のさらなる医薬品添加物のいくつかは前記の機能の1以上を有することができることは当業者に理解されるであろう。

【0024】

代わりに、本発明の製剤は、非経口投与に適したものであって良く、または標準法に基づき非経口投与に好ましく適合させたものであって良い。"非経口"という用語は消化管への経口投与を含まないいずれの投与方法をも含むことを、当業者に理解されるであろう。従って、この用語は、皮下、静脈内、動脈内、経皮、鼻内、口内、皮内、筋肉内、脂肪腫内、腹腔内、直腸内、舌下、局所への投与、吸入による投与、あるいはその他の非経口経路による投与を含むことを理解することができる。

【0025】

非経口投与に用いる本発明の適切な製剤は、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、または化合物A、B、C、およびDの薬剤学的に受容できる塩が、水などの水性担体と共に存在するものを含む。

【0026】

水性担体を含む本発明の製剤は、例えば、抗菌性保存剤；張力調節剤(例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、グルコースなど)；pH調整剤(例えば、塩酸、水酸化ナトリウムなどを含む通常は無機酸および無機塩基など)；pH調節剤(例えば、酒石酸、酢酸、クエン酸などの干渉液)；界面活性剤(例えば、SolutolTMなど)；活性成分をさらに溶解するために役立てることができる補助溶剤(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなど)；および/または酸化防止剤などの、水性非経口製剤における使用のための当業者に公知の1以上の追加の医薬品添加物をさらに含むことができる。

【0027】

本発明の経口および非経口製剤に使用できるさらなる医薬品添加物の量は、含まれる活性成分の性質と量および含まれる希釈剤/担体(水性溶媒など)の量を含む多くの因子により決まるが、当該技術分野において公知の即時放出医薬製剤に一般的に使用される量に基づいたものであって良く、および/あるいは当業者により慣用法に従って決められたものであって良い。

【0028】

例えば、非経口投与に適切に用いることができる本発明の製剤は、水性溶媒を伴う活性成分の懸濁剤の形で提供することができ、あるいは、さらに好ましくは、そして非経口投与(とりわけ静脈内投与)に用いられる製剤の場合特に、水溶液剤(即ち水を溶媒として含む活性化合物の液剤)の形で提供することができる。ここにおいて、"水溶液剤"という用語は、5℃以上、大気圧で、少なくとも99%の活性成分が製剤中で溶液状態である製剤を含むと解することができ、そして"懸濁剤"という用語はこれに準じて解されなければならない(即ち、1%以上の活性成分がかかる条件下で溶液状態ではない)。

10

【0029】

製剤が化合物A、化合物A・p-トルエンスルホン酸塩、化合物Aベンゼンスルホン酸塩、および水性担体を含む場合、そして該製剤が前記で定義した追加の医薬品添加物を含まず、また単一の追加の添加剤としてのエタノールを含む場合、該製剤が前記で定義の担体中の活性成分の懸濁剤の形であるものを本発明の製剤の記載に含むことができる。

【0030】

製剤が化合物A、または化合物Aベンゼンスルホン酸塩、および水性担体を含み、エタノールを単一の追加添加剤として含む場合、エタノール含有量が担体の含有量の10%(w/w)あるいはそれ以下のものを本発明の製剤の記載に含むことができる。

20

【0031】

製剤が化合物Aのベンゼンスルホン酸塩および水性担体を含む場合、かかる担体の水分含有量が少なくとも90%(w/w)であるものを本発明の製剤の記載に含むことができる。活性成分が塩の形で提供される場合、好ましい塩は酸付加塩である。かかる塩の製造に使用できる適切な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸を含む。使用できる適切な有機酸は、低級アルキルスルホン酸類(例えば、ベンゼンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、および2-ヒドロキシエタンスルホン酸)、カルボン酸類(例えば、アスパラギン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸、酢酸、フマル酸、安息香酸、テレフタル酸、馬尿酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、パモ酸およびヒドロキシ安息香酸)、ヒドロキシ酸類(例えば、サリチル酸、グリコール酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸および酒石酸)そしてアミノ酸類(L-リジン、または一塩酸塩などのL-リジン塩酸塩)を含む。一価酸のみならず多価酸も使用することができる。

30

【0032】

化合物Aの好ましい酸付加塩は、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、安息香酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸(例えば、p-ヒドロキシベンゼンスルホン酸)、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸(例えば、パラトルエンスルホン酸)、ナフタレンスルホン酸(例えば、1, 5-ナフタレンスルホン酸)、およびメシチレンスルホン酸(例えば、2-メシチレンスルホン酸)に加えて、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、ならびに塩酸および臭化水素酸などのハロゲン化水素酸から形成させることができる。

40

【0033】

好ましい化合物Cの酸付加塩は、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、ならびに塩酸および臭化水素酸などのハロゲン化水素酸から形成させることができる。

【0034】

好ましい化合物Dの酸付加塩は、L-リジン一塩酸塩、パモ酸およびテレフタル酸に加え

50

て、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、ならびに塩酸および臭化水素酸などのハロゲン化水素酸から形成させることができる。

【0035】

従って、前記のpH調節剤(緩衝液)ならびにpH調節剤の一部もまた化合物A、B、CおよびDの提供に使用できることを当業者は理解できるであろう。

本発明の好ましい製剤は、活性成分が水溶性であるものを含む。

【0036】

"水溶性"は、前記の追加の医薬品添加物のいずれかの存在下で、あるいは非存在下で、標準法で測定する時、水などの水性溶液中での活性成分の溶解度が少なくとも1mg/mLであり、好ましくは少なくとも2mg/mLであり、さらに好ましくは少なくとも5mg/mLであり、そして特別には少なくとも10mg/mLであることを含む。 10

【0037】

従って、特に記載することができる、化合物A、B、C、およびDの薬剤学的に受容できる塩は、化合物A、B、CまたはDに加えた時に水溶性の塩を形成することができる、無機酸および有機酸との塩を含む。酸と化合物A、B、CおよびDと酸の間に形成することができる塩の水溶性は、とりわけ水溶性(酸自身の)、対イオンの親油性および酸の解離定数を含む酸の物理的および化学的性質により異なるであろうことは当業者により理解されるであろう。

【0038】

化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、および化合物A、B、CおよびDの薬剤学的に受容できる塩は、W0 01/28992に記載の方法と同様に、および/または以下に記載の方法と同様に、有機化学の慣用法を用いて製造することができる。 20

【0039】

塩を含んでなる非経口製剤などの本発明の製剤は、適切な予備製造された塩への希釈剤/担体の添加により製造できる。塩は、適切な塩基(化合物A、化合物B、化合物Cまたは化合物D)への適切な酸の添加を含む方法を用いて製造できる。

【0040】

例えば、酸または塩基のいずれかを適切な溶媒中の溶液の形で提供するか、あるいは酸を塩基に直接加え(該塩基は溶液であって良い)、ついで塩を分離するかあるいは(適切であれば)適切な溶媒を加えて塩の溶液または懸濁液を与える(必要に応じて)ことにより酸と塩基を反応させることができる。酸付加塩の形成において、適切な溶媒系は不均一系であっても均一系であっても良く、従って、酢酸アルキル類(例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチルなどの酢酸C₁₋₆アルキル)、低級(例えば直鎖または分枝鎖のC₁₋₆)アルキルアルコール類(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノールなどのC₁₋₄アルキルアルコール)、塩素化溶媒類(例えばジクロロメタン)、エーテル類(ジエチルエーテルなど)、低級脂肪族アルカン類(例えば、ペンタン、ヘプタン)および/または、好ましくは、水などの水性溶媒類を、1以上含むことができる。前記溶媒のいずれかの混合物も使用することができる。 30

【0041】

化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、またはこれらの化合物の薬剤学的に受容できる任意の塩を薬剤学的に受容できる希釈剤または担体に加えることを含む、本発明の製剤の調整方法がさらに提供される。"に添加する"という用語は、例えば、手動攪拌および/または機械攪拌を任意に用いて、一つの成分を他の成分に加えることを含む。 40

【0042】

即時放出錠剤の形の本発明の製剤は、例えば以下に記載するような、湿式または乾式造粒法、直接圧縮法/圧密法、乾燥、製粉、混合、打錠、コーティング、ならびにこれらの方法の組み合わせを含む、当業者に公知の標準法および標準装置を用いて、活性成分を希釈剤/担体に加えることにより製造することができる。

【0043】

本発明の非経口製剤にとっては、遊離塩基の形で活性成分を含む本発明の製剤は、適切な希釈剤/担体(例えば水を含む溶媒系など)に遊離塩基(化合物A、B、CまたはD)を加え 50

ることにより製造することが好ましい。活性成分を酸付加塩の形で含む本発明の製剤は、例えば溶液(例えば水溶液)の形で希釈剤/担体と共に提供されてもよい塩基(化合物A、化合物B、化合物Cまたは化合物D)に、酸(直接に、あるいは例えば適切な酸の溶液(例えば水溶液)の形で希釈剤/担体と共に)を加え、ついで必要に応じてさらなる希釈剤/担体/溶媒を加えることにより製造されることが好ましい。

【0044】

適切な追加の医薬品添加物は、本発明の製剤の製造における適切な段階で(即ち、活性成分に希釈剤/担体を添加する工程の前、最中、または後で)加えることができることを当業者は理解するであろう。例えば、水溶液の形の本発明の非経口製剤については、化合物A、B、CまたはDあるいはその塩と希釈剤/担体との混合物のpHは、例えば以下に記載するように、適切な緩衝液の添加により調節し、および/またはpH調整剤により調整することができる。

10

【0045】

好ましくは、本発明の製剤は、化合物Dまたは薬剤学的に受容できるその塩、あるいは化合物Aまたは薬剤学的に受容できるその塩を含む。本発明のとりわけ好ましい製剤は、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩の形で、または遊離塩基の形で化合物Dを含む。

【0046】

懸濁剤形の、あるいは特別には水溶液剤などの液剤形の本発明の製剤は(とりわけ最終的な非経口投与に適した製剤は)、さらなる調剤あるいは製剤を必要としない、適切な投与手段を用いた、患者に直接に投与する剤形を含む"すぐに使える(ready to use)"剤形で提供できる。

20

【0047】

しかしながら、かかる製剤(即ち、懸濁剤または液剤、とりわけ水溶液剤の形の製剤)は、活性成分の"濃縮物"および希釈剤/担体の形で提供できる。従って、この形の製剤(以後、"本発明の濃縮製剤"または"濃縮物"と呼ぶ)は、患者に投与する前にさらなる希釈剤/担体を添加することにより(そして、必要であればさらなる医薬品添加物を添加することにより)、本発明の対応する製剤の製造に使用することができる。例えば、水性濃縮剤、とりわけ非経口製剤に使用するための製剤は、投与前に、すぐに再構成および/または希釈できるように製造することができる。

30

【0048】

本発明の濃縮製剤は、希釈剤または担体を(そして、必要であれば追加の医薬品添加物を)前記のように活性成分に加えることにより、直接に製造できる。濃縮物は、前記のように例えば水溶液剤の形で、追加の医薬品添加物を含んだものであって良い本発明の製剤を製造し、ついで薬剤学的に受容できる希釈剤または担体(例えば、水性溶媒などの溶媒)を除去することによっても製造できる。溶媒は、例えば蒸発(減圧下、あるいは常圧で)など当業者に公知の種々の方法により除去できる。従って、すぐに使える形の本発明の製剤(例えば、非経口製剤)は、本発明の濃縮製剤に希釈剤または担体を(そして、必要であれば、さらなる医薬品添加物を)加えることにより提供することもできる。

【0049】

本発明の経口(例えば直接放出錠剤)製剤における希釈剤/担体の量は、例えば使用する活性成分の性質と量および製剤中に存在する他の構成成分(例えばさらなる医薬品添加物)の性質および量などの多くの因子により決まるが、一般的には、最終組成物の40%(w/w)までであり、好ましくは30%までであり、さらに好ましくは20%までであり、とりわけ10%(w/w)までである。かかる本発明の経口製剤における追加の医薬品添加物の量は、例えば使用する活性成分の性質と量ならびに製剤中に存在する任意の他の構成成分(例えば、希釈剤/担体および/または他のさらなる医薬品添加物)の性質と量などの因子によっても決まるが、滑沢剤および流動促進剤の量は一般的には最終組成物の5%(w/w)までであり、結合剤および崩壊剤の量は一般的には10%(w/w)までである。

40

【0050】

50

前記で定義した本発明の"すぐに使える"非経口製剤における希釈剤/担体の量は、例えば使用する活性成分の性質と量および製剤中に存在する他の構成成分のいずれか(例えばさらなる医薬品添加物)の性質と量などの多くの因子によって決まるが、一般的には、最終組成物の最低50%である。本発明の濃縮製剤において、希釈剤/担体の量は一般的には濃縮剤の最低10%(w/w)である(これらの希釈剤/担体含量の下限は一般的ではあるが、当該の希釈剤/担体における活性成分の溶解性が極めて高い場合においては、これらの下限はいつも適用できるとは限らないことに注意すべきである)。

【0051】

活性成分を含む組成物は、即座に使用できる(ex tempore)本発明の製剤(例えば、非経口投与のための水溶液剤などの液剤)の製造における使用に適した固形で提供することもできる。

10

【0052】

かかる組成物は、前記で定義したように1以上のさらなる医薬品添加物が任意に存在していても良い、そして前記で定義したように希釈剤および/または担体が10%(w/w)まで任意に存在していても良い、活性成分を含む固体であって良く、かかる組成物を以後、"本発明の固体組成物"と呼ぶ。

【0053】

本発明の固体組成物は、例えば水溶液剤などの液剤の形であって良い本発明の製剤または本発明の濃縮製剤から希釈剤/担体(例えば溶媒)を除去することにより製造できる。

従って、本発明の製剤または本発明の濃縮製剤から希釈剤/担体(例えば溶媒)の除去を含む、即座に使用できる(ex tempore)本発明の製剤(例えば水溶液剤などの液剤)の製造における使用に適した固体組成物の製造法を提供する。

20

【0054】

例えば、蒸発(減圧下であるいは常圧で)、凍結乾燥、あるいは活性成分の完全性を維持しながら溶媒(水など)を除去する任意の溶媒除去(乾燥)法など、当業者に公知の種々の方法により溶媒を除去できる。凍結乾燥が好ましい。

【0055】

従って、本発明のさらなる側面によれば、凍結乾燥した(freeze-dried あるいは lyophilized)本発明の固体組成物を提供する。

本発明の固体組成物の製造において、希釈剤/担体の除去の前の適切な段階において適切な追加の医薬品添加物を加えることができることを当業者は理解するであろう。例えば、水溶液の場合において、前記のようにpHを調節および/あるいは調整することができる。さらに、希釈剤/担体の除去の過程で本発明の固体組成物の形成の補助のために適切な追加の添加剤を加えることができる(例えば、マンニトール、ショ糖、グルコース、マンノースまたはトレハロースなど)。

30

【0056】

それぞれ遊離塩基の形である化合物A、B、CまたはDあるいは化合物Aのベンゼンスルホン酸塩を含む本発明の固体組成物は、1以上のさらなる医薬品添加物または10%(w/w)までの希釈剤/担体のいずれかを組成物中に含む形で提供されることが好ましい。

【0057】

従って、化合物A、B、CまたはDあるいはその塩の固体組成物は、結晶溶媒以外の溶媒(例えば水)含有量が10%よりは多くなく、例えば水などの非結合溶媒が2%未満のものを含む。

40

【0058】

本発明の製剤は、滅菌濾過または高圧蒸気滅菌などにより滅菌し、および/またはバイアル、カートリッジおよびプレフィルドシリンジなどの一次パッケージに詰めることができる。かかる段階工程は、本発明の固体組成物を乾燥して形成する前に行なうこともできる。

【0059】

投与する前に、乾燥した固体組成物は、例えば水、生理食塩水、グルコース溶液または任

50

意の他の適切な溶液中に再構成および/または希釈することができる。

本発明の製剤は、化合物 A、化合物 B、化合物 C および化合物 D、ならびにこれらの化合物のいずれかの塩の患者へのデリバリーに有用である。化合物 A、B、C および D、ならびに薬剤学的に受容できるこれらの塩は、心臓不整脈、とりわけ心房性および心室性不整脈(心房細動など(例えば、心房性粗動))の予防および治療に有用なので、本発明の製剤もまたかかる疾患の治療に有用であると期待される。

【0060】

従って、本発明の製剤(そして實際上、本発明の濃縮製剤および固体組成物)は、虚血性心疾患、突発性心臓発作、心筋梗塞、心不全、心臓手術、血栓塞栓性イベントを含む、不整脈が主要な役割を演じると考えられる心臓病の治療または予防に、あるいは心臓病に関連した徴候に、適用される。かかる製剤/濃縮製剤/固体組成物はまた、例えば、速い治療反応が必要とされる場合の治療(例えば、急性疾患の治療)、あるいは消化管への経口デリバリーが、必要とされる時間枠内で十分な全身吸収を提供できない時の非経口投与の場合の治療において、有用である。

10

【0061】

本発明のさらなる側面によれば、不整脈に罹患している、あるいは罹患しやすい人への本発明の製剤の投与を含む、かかる疾患の治療法が提供される。

不明確を避けるために言えば、"治療"は、疾患の治療処置と共に予防も含む。

【0062】

本発明の製剤は、化合物/塩が心臓不整脈に対して有効な化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D または薬剤学的に受容できるこれらのいずれかの化合物の塩の即時放出を提供できる利点を有する。

20

【0063】

本発明の製剤はまた、確率された医薬加工方法を用いて製造でき、食品または医薬品あるいは同様な法的地位にあるものに使用が認可された原料を使用できるという利点をも有する。

【0064】

本発明の製剤(経口または非経口)、濃縮製剤、および固体組成物における適切な活性成分の量は多くの因子によって決まるが、例えば構成成分の性質(遊離塩基/塩など)、調整されたまたは調整される予定の経口製剤あるいは最終的な"すぐに使える"非経口製剤に必要な投与量、および製剤の他の構成成分の性質と量によって決まる。しかしながら、化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D、または薬剤学的に受容できるそれらの塩の一般的な一日量は、一日に投与する投与回数にかかわらず、10-2000mg の範囲であり、例えば遊離塩基の30-1200mg (即ち、塩の場合、対イオンに由来する重量をいずれも除く)の範囲である。(例えば本発明の製剤などの、即時放出非経口製剤の場合、投与は持続性(例えば輸液を用いて)のものであって良いことを当業者は理解するであろう)。好ましい一日量は、50-1000mg の範囲である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0065】

実施例

40

本発明を以下の実施例を用いて説明する。

製造方法 A

化合物 A とそのベンゼンスルホン酸塩の製造方法

(i) 4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ベンゾニトリル

選択肢 1 4-フルオロベンゾニトリル(12.0g、99.1mmol)および3-アミノ-1-プロパノール(59.6g、793mmol)の混合物を、不活性雰囲気下、80℃で3時間攪拌して、ついで、水(150mL)を加えた。混合物を室温まで放冷し、ついでジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し減圧下で濃縮して、17g(97%)の副題化合物をオイルで得、これは放置すると結晶化した。

【0066】

50

選択肢2 4-フルオロベンゾニトリル(24. 6g、0. 203mol、アルドリッチ製99%)を3-アミノ-1-プロパノール(122. 0g、1. 625mol、8当量、アルドリッチ製99%)に加え、混合物を窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。この溶液を22℃まで放冷し、水(300mL)を加えた。この濁った溶液を塩化メチレンで2度(300mLおよび200mL)抽出し、塩化メチレン抽出物を合わせ水で洗浄した(300mL；有機層のGC分析は、約1. 0面積%のアミノプロパノールの残存を示した)。

【0067】

選択肢3 4-フルオロベンゾニトリル(30. 29g、247. 7mmol、1. 0当量)に3-アミノ-1-プロパノール(150mL、148. 8g、1981. 5mmol、8. 0当量)を加えた。混合物を室温(27℃)、窒素雰囲気下で全ての固形物が溶解するまで攪拌した。この溶液を77℃まで加熱し(油浴) 10、7時間この温度で加熱を続け、ついで周囲温度で終夜(14時間)攪拌を続けた。水(365mL)を加え、得られた濁った溶液をジクロロメタンで抽出した(365mL、ついで245mL)。有機層を合わせ、水(365mL)で洗浄した。生成物のDCM溶液は蒸留により乾燥した：溶媒(200mL)を除去し、新規のDCM(200mL)に置換した。溶媒をさらに除き(250mL)、全溶媒量を365mLにした。

【0068】

(ii) 4-メチルベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル

選択肢I 4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ベンゾニトリル (前記のステップ(i) (選択肢1)より；17g、96. 5mmol)の乾燥MeCN(195mL)冷却(0℃)溶液をトリエチルアミン(9. 8g、96. 5mmol)で処理し、ついで塩化p-トルエンスルホン(20. 2g、106mmol)で処理した 20。混合物を0℃で90分間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。水(200ml)を残渣に加え、水溶液をDCMで抽出した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をイソプロパノールからの結晶化により精製し、24. 6g(77%)の表題化合物を得た。

【0069】

選択肢II 粗製4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ベンゾニトリル (前記のステップ(i) (選択肢2)から)溶液を蒸留により300mLまで濃縮し、200mLの塩化メチレンをさらに加え、そして300mLまで再蒸留した(カール・フィッシャー法による溶媒中の水は0. 07%)。トリエチルアミン(20. 55g、0. 203mol)、ついで4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(248mg、2. 0mmol)を加え、得られた溶液を0℃に冷却した。冷却し、よく攪拌しながら約30分かけて塩化トシル(38. 70g、0. 203mol)の塩化メチレン(150mL)溶液を加え、温度を5℃まで上 30昇させた。反応液を窒素雰囲気下、3-5℃の範囲で23時間攪拌した(5時間後、トリエチルアミン塩酸塩の沈殿が生成した。20-23時間の時点で、残留シアノアルコールのさらなる変換がほとんど認められないことがTLCにより確認された。)。水(300mL)を加え、2層を15分間激しく攪拌した。有機溶液を35-40℃で蒸留により濃縮し、約60-70mLの容積にした。イソプロパノール(100mL)を5分間かけて加えた(この段階で、イソプロパノールの添加の前に一部の粒状沈殿物が生成した。イソプロパノールの添加により急速な結晶化が起こった)。減圧下で蒸留を続け、残りの塩化メチレンを除去した(さらに30mLが除去され、蒸留液中に塩化メチレンが存在しない事をGCにより確認した)。ゆっくり攪拌しながら約1時間かけて結晶スラリーを0-5℃に冷却し、1時間0-5℃に維持した。結晶を中型濾過器で濾過し、圧縮され湿った濾過ケーキを冷(0℃)イソプロパノール(80mL)で注意深く洗浄した。 40濾過ケーキを減圧下窒素気流中で終夜乾燥した。収率：52. 6%、78. 4モル%；HPLC：99. 64面積%。

【0070】

【化5】

元素分析値：実測値(計算値)：%C :61.60 (61.67)；%H :5.41 (5.49)；%N :8.44 (8.47)；%S :9.71(9.70)。

【0071】

(iii) N, N-ビス(2-オキシラニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

水(2. 5L、10倍量)、ついでエピクロロヒドリン(500mL、4当量)をベンゼンスルホンア 50

ミド (250 g、1当量)に加えた。反応剤を40℃に加熱した。反応温度を40-43℃の間に維持しながら水酸化ナトリウム水溶液 (275mLの水に130gを溶解)を加えた。これには約2時間かかった (水酸化ナトリウム添加速度は、前記の温度範囲に維持するためには、最後よりも最初の方がゆっくりであることを必要とする)。水酸化ナトリウム添加終了後、反応液を40℃で2時間攪拌して、ついで周囲温度で終夜攪拌した。過剰のエピクロロヒドリンを減圧蒸留 (約40mbar、内部温度30℃)により水共沸混合物としてエピクロロヒドリンが蒸留されなくなるまで除去した。ジクロロメタン (1L)を加え、混合物を15分間急速に攪拌した。2層を放置して分離させた (これには10分間かかったが、完全に透明な2層は終夜放置後得られた)。2層を分離し、ジクロロメタン溶液を以下のステップに用いた。

【0072】

10

【化6】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, J 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

【0073】

(iv) 5-ベンジル-3, 7-ジヒドロキシ-1-フェニルスルホニル-1, 5-ジアザシクロオクタン 前記ステップ(iii)からのジクロロメタン溶液にIMS(2. 5L、10倍量)を加えた。内部温度が70℃に達するまで溶液を蒸留した。約1250mLの溶媒を回収した。さらにIMS(2. 5L、10倍量)を加え、ついでベンジルアミン(120mL、0. 7当量)を一度に加えて(発熱は見られなかった)、反応液を還流条件下で6時間過熱した(2時間目のサンプリングポイント以後は変化なし)。ベンジルアミンをさらに加えて(15mL)、溶液をさらに2時間加熱した。IMSを溜去し(約3. 25L)、トリエンを加えた(2. 5L)。溶媒をさらに溜去し(約2. 4L)ついでトルエンをさらに加えた(1L)。上部温度は110℃に達した。110℃でさらに250mLの溶媒を回収した。計算上はこれにより110℃の2. 4Lのトルエン中に生成物が残ったことになる。この溶液を次のステップに用いた。

20

【0074】

【化7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m, ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) +CH(b)), 3.73 (2H, s, CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a))

30

【0075】

(精製原料から得たデータは、トランス-(a)、およびシス-ジオール(b)の1:1混合物を含むことを示した)。

(v) 3-ベンジル-7-(フェニルスルホニル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン 前記ステップ(iv)からのトルエン溶液を50℃に冷却した。無水メタンスルホン酸(0. 2L)を加えた。これにより、温度が50℃から64℃に上昇した。10分後にメタンスルホン酸を加えて(1L)、反応液を5時間110℃に加熱した。ついで反応液からトルエンを溜去して; 1. 23Lを回収した(内部温度をいずれの段階においても110℃以上にすべきではなく、そうしないと収率は減少することに留意する必要がある)。ついで反応液を50℃に冷却して、減圧下残りのトルエンを除去した。110℃に加熱し650mbarにしてさらに0. 53Lを除去した(もし、トルエンがより低温、低圧で除去できれば、そのほうが有益である)。ついで反応液を放置して30℃に冷却し、脱イオン水(250mL)を加えた。これにより温度は30℃から45℃に上昇した。温度を54℃以下に保ちながら、水をさらに(2. 5L)全部で30分かけて加えた。溶液を30℃に冷却して、次にジクロロメタン(2L)を加えた。外部を冷却し急速に攪拌しながら、内部温度を38℃以下に保てる速度で水酸化ナトリウム水溶液(10M、2L)を加えることにより、反応混合物を塩基性化した。これには80分間かかった。攪拌を止め、3分間で2

40

50

層が分離した。2層を分割した。ジクロロメタン溶液にIMS(2L)を加え、蒸留を開始した。上部温度が70℃に達するまで溶媒を回収した(2.44L)。計算上、これにより1.56LのIMS中の生成物を得た。ついで溶液を終夜ゆっくり攪拌しながら放置して周囲温度に冷却した。沈殿した固体生成物を濾過し、IMS(0.5L)で洗浄し、淡黄褐色の生成物を得、これを減圧下50℃で乾燥して、50.8g(3ステップで8.9%)を得た。この生成物の20gを還流条件下でアセトニトリル(100mL)に溶解し、黄白色溶液を得た。周囲温度に冷却後、生成した結晶を濾過により回収し、アセトニトリル(100mL)で洗浄した。生成物を減圧下40℃で1時間乾燥して17.5g(87%)の副題化合物を得た。

【0076】

【化8】

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

【0077】

(vi) 3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・2 HCl

固体の3-ベンジル-7-(フェニルスルホニル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(400g、前記ステップ(v)参照)に濃臭化水素酸(1.2L、3倍量)を加え、混合物を窒素雰囲気下で加熱還流した。固体は95℃で酸に溶解した。反応液を8時間加熱後、HPLC分析は反応が完了したことを示した。内容物を室温に冷却した。トルエン(1.2L、3倍量)を加え、混合物を15分間激しく攪拌した。攪拌を止め、2層を分離した。2層間にある少量の物質と共にトルエン層を除いた。酸性層を元の反応容器に戻し、水酸化ナトリウム(10M、1.4L、3.5倍量)を一度に加えた。内部温度は、30℃から80℃に上昇した。pHを検査し、14以上であることを確認した。トルエン(1.6L、4倍量)を加えて、温度が80℃から60℃に下がった。30分間激しく攪拌した後、2層を分離した。2層間にある少量の物質と共に水層を除いた。トルエン層を元の反応容器に戻し、2-プロパノール(4L、10倍量)を加えた。温度を40℃から45℃の間に調整した。温度を40℃から45℃の間に維持しながら濃塩酸(200mL)を45分かけて加えた。白色沈殿物が生成した。混合物を30分間攪拌して、ついで7℃に冷却した。濾過により生成物を回収し、2-プロパノール(0.8L、2倍量)で洗浄し、吸引により乾燥し、次いで真空オーブン中40℃で乾燥した。収率=297g(91%)。

20

【0078】

30

【化9】

¹H NMR (CD₃OD + 4 drops D₂O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

API MS: *m/z* = 219 [C₁₃H₁₈N₂O+H]⁺.

【0079】

(vii) 3, 3-ジメチル-1-[9-オキサ-7-(フェニルメチル)-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル]-2-ブタノン

水(500mL、5倍量)に続き1-クロロピナコロン(45.8mL、1当量)を炭酸水素ナトリウム(114.2g、4当量)に加えた。水中(300mL、3倍量)の3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・2 HCl(100.0g; 前記の(vi)参照)を二酸化炭素の生成を調節しながらゆっくり加えた(20分間)。反応混合物を65℃-70℃で4時間加熱した。周囲温度に冷却後、ジクロロメタン(400mL、4倍量)を加え、15分間攪拌後、2層を分離した。水層をジクロロメタン(400mL、4倍量)で洗浄し、有機抽出物を合わせた。この溶液を蒸留し、溶媒を回収した(550mL)。エタノール(1L)を加え、蒸留を続けた。溶媒をさらに回収した(600mL)。エタノール(1L)を加え、蒸留を続けた。溶媒をさらに回収し(500mL)した(上部温度は77℃に達した)。この溶液(計算上、1150mLのエタノールを含む)を次のステップに直接に用いた。

40

【0080】

50

【化 1 0】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (9H, s), 2.01-2.59 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 7.26 (2H, d, J 7.6), 7.33 (1H, dd, J 7.6, 7.6), 7.47 (2H, d, J 7.6).

【0 0 8 1】

(viii) 3, 3-ジメチル-1-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-2-ブタノン

前記のステップ(vii)により得たエタノール溶液に、パラジウム/カーボン(44g、61%湿触媒の0.4重量換算、ジョンソン・マッセイ製、Type 440L)を加えた。この混合物を4バルで水素化した。5時間後に反応が完了したことが認められた。触媒を濾過で除き、エタノール(200mL)で洗浄した。エタノール濾液を合わせ、以下のステップ(ix)において使用した／使用することができる。エタノール(計算値1.35L; 測定値1.65L)中に61.8gの表題化合物が存在することが溶液の分析により示された。生成物の一部を分離し、精製した。精製物に関して分析を行なった。

【0 0 8 2】

【化 1 1】

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.17 (9H, s), 2.69 (2H, dt, J 11.4, 2.4), 2.93 (2H, d, J 10.8), 3.02 (2H, d, J 13.8), 3.26 (2H, s), 3.32 (2H, dt, J 14.1), 3.61 (2H, br s).

【0 0 8 3】

この反応はベンジル化した出発物質に対して、さらに低い重量比の触媒を用いて行なうことができる。このことは、いくつかの異なった方法で実施することができ、例えば、異なる触媒を用いて(例えば、前記Type 440Lとは異なるタイプの金属を負荷したPd/CまたはRh/Cなど)および／または反応混合物の物質移動特性を改良することにより実施できる(当業者は、例えば、前記の反応に記載したものより大規模に水素化を実施することにより物質移動の改善が得られることを理解するであろう)。かかる方法を用いて、出発物質に対する触媒の重量比を4:10以下に減少させることができる(例えば、4:10および1:20の間)。

【0 0 8 4】

(ix) 化合物Aベンゼンスルホン酸塩・一水和物

方法 1

炭酸カリウム(56.6g、1.5当量)および4-メチルベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル(前記ステップ(ii)を参照、90.3g、1当量)を3, 3-ジメチル-1-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-2-ブタノン(前記ステップ(viii)参照; 1.65Lにおける定量値により61.8g)のエタノール溶液に加えた。反応液を80℃で4時間加熱した。定量により一部の反応剤が残っていることが確認されたので(8.3g)、さらに、メチルベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル(12.2g)を加え、得られた反応液を80℃で4時間加熱した。溶媒を蒸留し(1.35L)、ついで酢酸イソプロピル(2.5L)を加えた。溶媒(0.725L)を除去した。ここで内部温度が88℃にであった。溶媒を除去(0.825L)し、生成物を酢酸イソプロピル溶液(計算上は、2.04L)とした。34℃に冷却後、水(0.5L)を加えた。Pdと思われる黒色の懸濁が混合物中に存在した。水層のpHは11であった。温度を25℃以下にしながら水酸化ナトリウム(1M、0.31L)を加え、混合物を5分間激しく攪拌した。水層のpHは12であった。2層を分離し、水層を除去した。水(0.5L)をさらに加え、2層を分離した。水層を除去した。残ったエステル溶液を濾過して、懸濁粒子を除去し、ついで濾液を正確に2Lに追加調整した。この溶液を2つの1L部分に分割した。

【0 0 8 5】

(高いパラジウム含有量を有する副題化合物の産生を避けるために、以下の処理を行なうことができる: Deloxan(登録商標)樹脂(12.5g、25重量%)を遊離塩基の溶液(1L)に加え

、この混合物を激しく攪拌しながら還流条件下で5時間加熱した。ついで溶液を室温に冷却し、二日間攪拌した。樹脂を濾過により除去した。)ベンゼンスルホン酸塩を製造するために必要なベンゼンスルホン酸量を算出するために定量を行なった。

【0086】

ベンゼンスルホン酸(20.04g、1当量、酸が純粋な一水和物として計算)の酢酸イソプロピル(200mL)溶液を遊離塩基の溶液(1L)に、激しく攪拌しながら5分かけて(できればよりゆっくり加えるのが好ましい)加えると、黄白色沈殿が生じた。温度が18℃から22℃に上昇した。10分後、混合物を10℃に冷却し、生成物を濾過により回収した。生成物を酢酸イソプロピル(250mL)で洗浄し、フィルタ-上で吸引して乾燥し、ついで40℃で2日間、減圧下で乾燥し、59.0g(3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・2HClから計算して61%)を得た。

10

【0087】

(遊離塩基のエタノール溶液にベンゼンスルホン酸の70% (w/w)水溶液を加えることにより、粗製ベンゼンスルホン酸塩を代わりに製造することができる。)

粗製副標題化合物は一水和物として分離される。

【0088】

エタノール(500mL)および水(250mL)を粗製副題化合物(50.0g)に加えた。この溶液を75℃に加熱した。55℃で全ての物質が溶解した。この溶液を5分間75℃に維持し、ついで1時間5℃に冷却した。18℃で沈殿が開始した。冷溶液を濾過し、濾液をエタノール：水(2：1；150mL)で洗浄し、フィルター上で吸引して乾燥し、ついで40℃減圧下で乾燥して純粋な副題化合物を得た(41.2g、82%)。

20

【0089】

(この再結晶は、反応容器に適合させるために、例えば以下のように、必要であればさらに多くの溶媒量を用いて行なうことができる)

エタノール：水 2：1、45倍量(回収率62%を与えた)

エタノール：水 6：1、35倍量(回収率70%を与えた))。

副題化合物は再結晶後に一水和物として単離された(単結晶X線回折により決定された)。

【0090】

方法2

30

(a) ベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル

4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ベンズニトリル(前記ステップ(i)選択肢3より得たもの、43.65g、247.7mmol、1.0当量に相当)のジクロロメタン溶液(360mLの全溶液量)に、順次、トリエチルアミン(52mL、37.60g、371.55mmol、1.5当量)およびトリエチルアミン塩酸塩(11.89g、123.85mmol、0.5当量)を一度に加えた。黄色溶液を-20℃に冷却し(アセトン/ドライアイス浴または冷却板を用いて)、塩化ベンゼンスルホン(32mL、43.74g、247.7mmol、1.0当量)のジクロロメタン(220mL、シアノアルコールに対して5倍量)溶液で、均圧滴下ロートを用いて処理した。内部温度が-14℃を超えないようにして溶液を少しずつ加えた。添加完了に25分を要した。ついでこの混合物を-15から-10℃の間で35分間攪拌した。水(365mL)を加え、温度が10℃に上昇した。混合物を0℃に冷却し直し、15分間激しく攪拌した。有機層(容積570mL)を回収し、大気圧で蒸留してDCMを除去した(450mL、ポット温度40-42℃、蒸留器上部温度38-39℃)。エタノール(250mL)を加え、溶液を放置して30℃以下にし、減圧に切り替えた。溶媒をさらに除去し(40mLを回収、圧力5・2キロパスカル(52ミリバール)、ポット温度および蒸留器上部温度は21-23℃)、生成物が徐々に溶液中に析出した。この時点で蒸留を止め、エタノール(50mL)をさらに加えた。この混合物を40℃に熱し(50℃の熱した水浴で)全ての固形物を溶解し、滴下ロートを介して、水(90mL)をゆっくり加えた。溶液を室温で(20℃で)終夜(15時間)ゆっくり攪拌し、この時点までに一部の生成物が晶出した。混合物を-5℃に冷却し(氷/メタノール浴)、この温度で20分間攪拌し、濾過により黄白色固体を回収した。固体をエタノール/水混合物(エタノール42mL、水8mL)で洗浄し、30分間吸引して乾燥し、真空オープン中で恒

40

50

量に達するまで乾燥した(40℃、72時間)。得られた粗生成物の量は、47.42g(149.9mmol、60%)であった。エタノール(160mL、8倍量)を粗生成物(20.00g、63.22mmol、1.0当量)に加えた。混合物を窒素雰囲気下で攪拌し熱水浴を用いて40℃に加熱した。この温度に達したときすべての固形物は溶解し、透明な黄色溶液を得た。内部温度を38-41℃の範囲に維持しながら10分間かけて水(60mL、3倍量)を滴下して加えた。水浴をはずし、溶液を40分間放冷して25℃にし、このときまでに結晶化が開始していた。混合物を10分間かけて-5℃に冷却し、ついでこの温度をさらに10分間維持した。黄白色固体を濾過により回収し、10分間吸引して乾燥し、ついで恒量に達するまでに真空オーブン中で乾燥した(40℃、15時間)。得られた副題化合物の重量は18.51g(58.51mmol、93%(粗生成物より))であった。

10

【0091】

(b) 化合物Aベンゼンスルホン酸塩・一水和物

3, 3-ジメチル-1-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-2-ブタノン(34.97g相当量(定量により確認)、154.5mmol、1.0当量；前記(viii)参照)のエタノール溶液(総量770mL、アミンに対して約20倍量)にベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル(49.05g、154.52mmol、1.0当量；前記のステップ(a)を参照)を一度に加えた。得られた混合物を74℃で6時間加熱し、ついで室温(20℃)で65時間攪拌した(週末中；当業者はこの反応がこのような長期間の室温の攪拌をしなくとも反応が成功するであろうことを理解するであろう)。エタノール(370mL)を除去し、水(200mL)を加えた(これにより2:1のエタノール：水混合物(総量600mL)を得た)。水を加えることにより、ポット温度は80℃から61℃に下がった。溶液をゆっくり攪拌しながら70℃に再加熱し、ついで終夜(19時間)自然冷却して周囲温度にした。この段階で固体が観察された。混合物を0℃に冷却し、ついでこの温度で15分間攪拌し、次に濾過によりオフホワイト固体を回収した。固体をエタノール：水の2:1冷却混合物で洗浄し、1.25時間吸引して乾燥し、ついでオーブンで乾燥した(40℃、20時間)。得られた粗生成物の重量は57.91g(103.3mmol、60%)であった。

20

【0092】

粗生成物の純度は98.47%であり(HPLC分析により測定した)、再結晶して(以下の方法を用いて)副題化合物を99.75%(収率84%)の純度で得た。

再結晶法：

エタノール(562mL)および水(281mL)を前記の粗生成物(56.2g)に加えた。この溶液を75℃に加熱した。全ての物質が55℃で溶解した。この溶液を75℃で5分間維持し、ついで1.5時間かけて5℃に冷却した。沈殿生成が35℃で開始した。冷却溶液を濾過し、回収した沈殿物をエタノール：水(2:1、168mL)で洗浄した。固形物をフィルター上で吸引して乾燥し、ついで40℃減圧下で乾燥して生成物(47.1g、84%)を得た。

30

【0093】

(x) 化合物A(遊離塩基)方法I

粗製ベンゼンスルホン酸塩(50.0g、1.0当量、前記ステップ(ix)；方法Iより)を水酸化ナトリウム水溶液(1M、500mL)に加え、ジクロロメタン(1.0L、20倍量)で洗浄した。混合した混合物を15分間攪拌した。ついで2層を分離し、上部の水層と共に少量の2層間物質を残した。エタノール(500mL、10倍量)をジクロロメタン溶液に加え、ついで溶媒を蒸留により除去した(1.25L)。蒸留器上部の温度は78℃になった。溶液を放冷して還流温度より下げ、エタノール(250mL、5倍量)を加えた。溶媒を除去した(250mL)。この温溶液をエタノールで希釈し、890mL、17.8倍量(100%遊離塩基に変換されたと仮定して25倍量)にした。加熱還流後、溶液をゆっくり冷却した。5℃で表題化合物の結晶の種を加えた。結晶化が始まり、混合物を5℃で30分間攪拌した。生成物を濾過により回収し、エタノール(2X50mL、2X1倍量)で洗浄した。ついで生成物を真空オーブン中、40℃で60時間乾燥し、オフホワイト粉末(26.3g；74%)を得た。

40

【0094】

【化12】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.82 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.47 (2H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.36-3.33 (4H, m), 3.26 (2H, t), 3.12 (2H, d), 2.90 (2H, d), 2.28-2.21 (2H, m), 1.06 (9H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.07, 26.38, 41.52, 43.52, 56.17, 56.47, 63.17, 68.46, 96.61, 111.64, 121.03, 133.43.

MS (ES): m/z = 385.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0095】

10

方法II

4- $\{[3-(9\text{-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ}[3.3.1]\text{ノン-3-イル})\text{プロピル}]\text{アミノ}\}$ ベンゾニトリル (以下の製造方法B(I)(vi)参照; 5.73g, 0.02mol)、 K_2CO_3 (11.05g, 0.08mol)のMeCN(300mL)混合物を、1-クロロピナコロン(4.44g, 0.032mol)で処理した。混合物を終夜50°Cで攪拌し、ついでDCMおよびMeCNを加え、混合物を濾過した。次に濾過ケーキをDCMおよびMeCNで洗浄し、濾液から溶媒を溜去した。得られた残渣を、酢酸エチル：メタノール：アンモニア性メタノール(95：5：0から95：0：5)の勾配溶離を用いるシリカクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(5.8g, 73.9%)を得た。

【0096】

製造方法B(I)

20

化合物Bの製造方法(方法I)

(i) 2-プロモエチルカルバミン酸tert-ブチル

炭酸水素ナトリウム(6.15g, 0.073mol)およびジt-ブチルジカーボネート(11.18g, 0.051mol)を H_2O (50mL)およびジクロロメタン(150mL)の混合物に溶解し、ついで0°Cに冷却した。2-プロモエチルアミン臭化水素酸塩(10.0g, 0.049mol)を固体のままゆっくり加え、ついで反応液を25°Cで終夜攪拌した。ジクロロメタン層を分離し、水(200mL)で洗浄し、そして硫酸水素カリウム溶液(150mL, pH=3.5)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。粗製オイルにジクロロメタンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーを行い、7.87g(72%)の副題化合物を透明な無色オイルで得た。

【0097】

30

【化13】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (bs, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

API-MS: ($\text{M}+1\text{-C}_5\text{H}_8\text{O}_2$) 126 m/z

【0098】

(ii) 3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・2HCl

これは、前記の製造法A(vi)で記載したものの代替製造法である。3Lの三頸フラスコに、マグネティックスターラー、温度計および還流冷却器を装備した。臭化水素酸水溶液(48%、0.76L、4.51mol)を固体の3-ベンジル-7-(フェニルスルホニル)-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(190g, 0.53mol、前記製造法A(v)参照)に加え、混合物を窒素雰囲気下で加熱還流した。固形物は90°Cで溶解した。混合物を12時間加熱後、GC分析により反応が完了したことを確認した。内容物を室温に冷却した。トルエン(0.6L)を加え、混合物を数分間攪拌した。2層を分離した。水層を元の反応容器に戻し、水酸化ナトリウム水溶液(10M、0.85L、8.5mol)を一度に加えた。内部温度は80°Cに上昇し、混合物は強い塩基性を示した。内部温度が55°Cに下降した時、トルエン(0.8L)を加えた。30分間激しく攪拌した後、トルエン層を分離し、元の反応容器に戻した。2-プロパノール(1.9L)を加え内部温度を40°Cから50°Cの間に調整した。温度を40°Cから50°Cの間に維持できる速度で濃塩酸を加えた(酸性になるまで)。白色沈殿物が生成した。混合物を30分間攪拌し、ついで7°Cに冷却した。白色粉末を濾過により回収し、2-プロパノール(0.4L)で洗浄し、10分間試料に空気を通過させて吸引することにより乾燥し、次にさらに40°Cの真空オーブ

50

ンで乾燥した。収率：130g(84%)。

【0099】

(iii) 7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル・塩酸塩

5Lの三頸フラスコにオーバーヘッドスターラー、温度計および窒素導入管を装備した。水(1. 4L)、ジクロロメタン(1. 4L)、炭酸水素ナトリウム(150g、1. 79mol)および3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・2HCl (130g、0. 447mol、前記ステップ(ii)より)を順に全て入れた。混合物を10分間急速攪拌し、ついでジ-tert-ブチルジカーボネート(0. 113L、0. 491mol)をゆっくり加えた。混合物を室温で3時間急速に攪拌した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮して160gのオフホワイト固体を得た。このオフホワイト固体をオーバーヘッドスターラー、温度計および滴下ロートを備えた3Lの三頸フラスコに加えた。酢酸エチル(0. 6L)を加えて得られた透明な溶液を-10℃まで冷却した。pHが4以下になるまで、HClのジオキサン溶液(4M)を滴下して加えた。塩酸塩が沈殿し、混合物をさらに1時間攪拌した。生成物を濾過により回収し、酢酸エチル(0.1L)で洗浄し、終夜真空オーブンで乾燥した。白色結晶生成物の重量は、146g(収率92%)であった。

【0100】

(iv) 9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル・塩酸塩
前記ステップ(iii)からの塩酸塩(146g、0. 411mol)および20%Pd(OH)₂-C (7. 5g)をパール(Parr)水素化装置ボトルに添加した。メタノール(0. 5L)を加え、3. 5パールの水素雰囲気下でボトルを激しく振盪した。反応をGC分析によりモニターし、1時間後に完了したことが確認された。触媒を濾過し、濾液を濃縮してオフホワイトの結晶性生成物を得た。この粗生成物を熱アセトニトリル(1. 2L)に溶解し、ついで熱いうちに濾過した。濾液を酢酸エチル(1. 2L)で希釈した。この透明な溶液を室温で終夜放置した。一番晶を回収し減圧下乾燥して、52gの副題化合物を白色固体として得た。濾液を濃縮して溶媒をほとんど除去し、ついで熱アセトニトリル(0. 4L)に溶解し、酢酸エチル(0. 4L)で希釈した。溶液を10℃に冷却後、二番晶(38g)を得た。GC分析および¹H NMRにより両方の結晶が同等であることが確認された。あわせた収量：90g(83%)。

【0101】

(v) 7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル

9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル・塩酸塩(前記のステップ(iv)参照；1. 1g、4. 15mmol)をMeCN(46mL)、水(2. 5mL)およびK₂CO₃(3. 5g、25mmol)と混合した。混合物を4h攪拌し、CHCl₃を加え、混合物をセライト(登録商標)を通過させて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して0. 933gの遊離塩基を得た。ついでこれを4-メチルベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル(前記製造方法A(ii)参照；2. 1g、6. 2mmol)およびK₂CO₃(0. 86g、6. 2mmol)のMeCN(18mL)溶液に加えた。得られた混合物を60℃で終夜攪拌して、次に減圧下で濃縮した。残渣をDCM(250mL)および1M NaOH(50mL)で処理した。2層を分離し、DCM層をNaHCO₃水溶液で2度洗浄し、ついで乾燥(Na₂SO₄)し減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、トルエン：酢酸エチル：トリエチルアミン(2：1：0から1000：1000：1)を用いる勾配溶離を用いて、1. 47g(91%)の副題化合物を得た。

【0102】

(vi) 4-{[3-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル]アミノ}ベンゾニトリル

以下の製造方法C(v)およびD(iii)に記載の方法と類似の方法を用い、7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(前記のステップ(v)から)を用いて、96%の収率で副題化合物を得た。

【0103】

(vii) 化合物B

2-ブロモエチルカルバミン酸tert-ブチル(4. 21g、0. 019mol；前記ステップ(i) 参照)のDMF(65mL)溶液に、4-{[3-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル]アミノ}ベンゾニトリル(前記ステップ(vi)参照、4. 48g、0. 016mol) およびトリエチルアミン(3. 27mL、0. 024mol)を加えた。混合物を35℃で終夜攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(80mL)に溶解し、飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄した。水層をジクロロメタン(1x150mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。この粗製赤褐色オイルを用いてクロロホルム：メタノール：濃アンモニア水(9：1：0. 02)を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィー(X2)を行い、3. 75g(56%)の表題化合物を得た。

【0104】

10

【化14】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.64-6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 2H),

3.94 (bs, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.01 (bs, 4H), 2.47-2.59 (m, 8H), 1.90 (bs, 2H), 1.39 (s, 9H)

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 158.5, 134.7, 121.9, 113.2, 97.7, 80.3, 69.2, 58.8, 58.1,

57.5, 57.3, 41.9, 38.3, 28.9, 26.2.

API-MS: ($M+1$) = 430 m/z

【0105】

20

製造方法B(II)

化合物Bの製造方法(方法II)

(i) [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

選択肢1

(a) トシル酸2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル

N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(20g、120mmol)、トリエチルアミン(18. 80g、186mmol)および塩化トリメチルアンモニウム(1. 18g、12. 4mmol)のジクロロメタン(120mL)混合物に0℃で30分かけて塩化p-トルエンスルホン(28. 40g、148mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、ついで濾過し、ジクロロメタン(100mL)で洗浄した。ついで濾液を10%クエン酸(3X100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ついで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、オイルを得た。オイルを酢酸エチル(40mL)に溶解し、ついでイソヘキサン(160mL)をゆっくり加えた。得られたスラリーを室温で17時間攪拌し、ついで濾過した。回収した固体をイソヘキサン(240mL)で洗浄し、副題化合物を無色粉末(25g、64%)として得た。

30

【0106】

【化15】

融点 64-66℃.

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 2.45 (3H, s), 3.38 (2H, q), 4.07 (2H, t), 4.83

(1H, bs) 7.34 (2H, d), 7.87 (2H, d).

MS : m/z = 216 ($M\text{H}^+$ (316)-Boc).

【0107】

(b) [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・二塩酸塩(前記製造方法A(vi)参照；10g、34mmol)の水(25mL)溶液を、炭酸水素ナトリウム(10g、119mmol)の水(10mL)溶液にゆっくり加えた。水(5mL)をさらに加え、混合物を室温で10分間攪拌した。トシル酸2

50

-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル(前記ステップ(a)参照; 11. 92g、37mmol)のトルエン(40mL)溶液を加えた。この混合物を65-70℃で7時間加熱し、ついで室温で終夜撹拌した。反応液を50℃に再加熱し、2層を分離した。水層を50℃でトルエン(40mL)を用いて抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム(25mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で溜去しオイルと固体の混合物(13g、>100%)を得た。油性固体の一部分(5g、138mmol)に酢酸エチル(50mL)およびクエン酸(10%、25mL)を加えた。水層を分離し、有機層を再度クエン酸(10%、20mL)で洗浄した。水層をあわせ、固体の炭酸水素ナトリウムを加えて中性にした。水層を酢酸エチル(2X50mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を減圧下で溶媒を溜去し、副題化合物を無色半固体で得、これは冷蔵庫に保存すると完全に固化した(4. 68g、93%)。

10

【0108】

【化16】

融点 58-60°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.38-2.57 (4H, m), 2.6-2.68 (2H, m) 2.75-2.85

(4H, m), 3.22 (2H, q), 3.26 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.17 (1H, bs) 7.2-7.4 (5H, m).

MS: m/z = 362 (MH⁺).

【0109】

選択肢2

20

(a) 3-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]プロピオンアミド

3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・二塩酸塩(前記製造方法A(vi)参照; 5g、17mmol)のエタノール(50mL)溶液に、トリエチルアミン(3. 60g、35. 7mmol)をゆっくり加えた。この混合物にアクリルアミド(1. 34g、18mmol)を加え、ついでこれを還流条件下で7時間過熱した。ついで反応混合物を減圧下で濃縮した。水(50mL)および水酸化ナトリウム(1M、150mL)を残渣に加え、混合物を酢酸エチル(2X200mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し減圧下で濃縮して、無色固体を得た。これを酢酸エチル(50mL)より再結晶して副題化合物(3. 80g、76%)を得た。

【0110】

30

【化17】

融点 157-159°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.39 (2H, t), 2.42-2.61 (6H, m), 2.82-2.95 (4H, m), 3.39

(2H, s), 3.91 (2H, bs), 5.07 (1H, bs), 7.18-7.21 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 9.5 (1H, bs).

MS: m/z = 290 (MH⁺).

【0111】

(b) [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

3-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]プロピオンアミド(前記ステップ(a)参照; 5g、12mmol)をカリウムtert-ブトキシドのtert-ブタノール溶液(1M、81mL)およびtert-ブタノール(20mL)に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド(6. 0g、33mmol)を少量ずつ1分間で加えた。ついで混合物を60-65℃に30分間加熱した。反応液を放置して室温に戻し、次に水(100mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(2X50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過(濾過ケーキを酢酸エチル(50mL)で洗浄した)し、ついで濾液を減圧下で濃縮して副題化合物を褐色オイル(6. 5g、>100%)として得た。

【0112】

【化18】

50

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.4-2.58 (4H, m), 2.58-2.7 (2H, m) 2.75-2.91 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.28 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.19 (1H, bs) 7.2-7.42 (5H, m).

MS: m/z = 316 (MH⁺).

【0113】

選択肢3

(a) 3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン

全ての分量および当量は、使用した3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・二塩酸塩の量を基準にして計算した(前記製造方法A(vi)参照)。トルエン(420mL、7倍量)および水酸化ナトリウム溶液(2M、420mL、7倍量、4当量)を3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン・二塩酸塩(60.07g、206.03mmol、1.0当量、前記製造方法A(vi)参照)。混合物を窒素雰囲気下で攪拌し、60℃に加熱し、この温度で30分間維持すると、この時点までに透明な2層が生成していた。下層の水層を除去し、副題化合物(遊離塩基)のトルエン溶液の水分を大気圧で共沸除去(除去した溶媒の総量=430mL; 加えたトルエンの総量=430mL)し、ついで240mLの容量(4倍量)に濃縮した。この段階におけるカール・フィッシャー分析は、溶液中に0.06%の水が存在することを示した。副題化合物の乾燥溶液(計算値: 44.98g、206.03mmol、1.0当量)をそのまま次のステップに用いた。

【0114】

(b) 2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル

N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(50.11 g、310.2 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(250mL、5倍量)溶液にトリエチルアミン(65mL、465.3mmol、1.5当量)を一度に加えた。溶液を-10℃に冷却し、トリメチルアミン塩酸塩(14.84g、155.1mmol、0.5当量)を一度に加えた。得られた混合物をさらに-15℃に冷却し、5分間攪拌し、ついで内部温度を-10℃以下に維持しながら、28分間かけて、塩化メシチレンスルホン(74.74g、341.2mmol、1.1当量)のジクロロメタン(250mL、5倍量)溶液で処理した。添加が完了した時点で沈殿が生成していたが、混合物を-10℃でさらに30分間攪拌した。水(400mL、8倍量)を加え、全ての沈殿物を溶解した。混合物を5分間急速攪拌し、ついで2層を分離した。ジクロロメタンからイソプロパノールへの溶媒の置換は、減圧下で蒸留することにより行なった。溶媒を除去(450mL)し、イソプロパノール(450mL)に置換した(最初の圧力は450ミリバール(沸点24℃)であり、最後の圧力は110ミリバール(沸点36℃)であった)。蒸留の最後に、溶媒(150mL)を除去し、容量を350mL(用いたN-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチルの量に換算して7倍量)に減らした。溶液を25℃に冷却し、ついで水(175mL)を攪拌しながらゆっくり加えると、溶液が徐々にくもって来た。この段階で固形物は沈殿しなかった。水(125mL)をさらに加え、約75mL加えた時点で固体の沈殿物が生成しはじめた。内部温度が25℃から31℃に上昇した。混合物をゆっくり攪拌し、7℃に冷却した。固形物を濾過により回収し、イソプロパノール: 水(1: 1、150mL)で洗浄し、40℃、減圧下で21時間乾燥し、副題化合物を白色結晶性固体(92.54g、87%)で得た。

【0115】

【化19】

融点 73.5℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

【0116】

(c) [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル・2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩

2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル(70.93g、206.03mmol、1.0当量、前記ステップ(b)参照)の湿トルエン溶液(28℃、240mL、4倍量)を、3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(44.98g、206.03mmol、1.0当量)のトルエン溶液(240mL、4倍量)(前記ステップ(a)参照)に加えた。得られた溶液を窒素雰囲気下、68℃で8時間急速撹拌した。反応液を周囲温度で84時間撹拌を続けた。粘度の高い白色沈殿物が黄白色溶液中に生成していた。混合物を+9℃に冷却し、副題化合物を濾過により回収した。反応容器をトルエン(100mL)で洗浄し、フィルターに加えた。濾過ケーキをトルエン(150mL)で洗浄した。白色固体生成物を15分間吸引して乾燥し、ついで40℃、23時間減圧下で恒量に達するまで乾燥した。得られた副題化合物の収量は79.61g、141.7mmol、69%であった。あわせた濾液と洗浄液(670mL)を水酸化ナトリウム水溶液(2M、200mL、3.3倍量)で洗浄した。混合物を60℃に加熱し、急速撹拌しながら20分間この温度に維持した。ついで2層を分離した。トルエン溶液を減圧蒸留(650-700ミリバールで沸点50-54℃、最終120ミリバールで沸点46℃)で200mLまで濃縮した。蒸留が進行するにしたがって、溶液が副題化合物の生成により濁ってきた。3-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナンの最初の量の20%が濾液中に残存すると推定されたので、追加の2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル(14.20g、41.21mmol、0.2当量)を一度に加えた(トルエン溶液ではなくて固体で添加した)。急速に回転しながら67℃で8時間濁った溶液を過熱し、ついで周囲温度で11時間撹拌を続けた。混合物を+8℃に冷却し、副題化合物を濾過により回収した。反応容器をさらにトルエン(2X30mL)で洗浄し、フィルターに添加した。白色固体生成物を15分間吸引して乾燥し、ついで減圧下、40℃で7時間恒量に達するまで乾燥した。副題化合物の収量は23.25g、41.39mmol、20%であった。副題化合物(白色固体)のあわせた収量は102.86g、183.11mmol、89%であった。

【0117】

【化20】

融点 190-190.5℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m),

2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74

(2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m)

【0118】

(ii) [2-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

方法1: [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(前記ステップ(i)選択肢1参照; 1g、2.77mmol)のエタノール(10mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(0.058g、0.069mmol)および5% Pd/C(0.250g、ジョンソン・マッセイ、Type440ペースト)を加えた。ついで混合物を500kPa(5バール)で18時間水素化した。反応混合物をセライト(商標登録)を通過させて濾過し、次にエタノール(20mL)で洗浄した。溶液を減圧下で濃縮してオイルを得た。これをジクロロメタン(20mL)に溶解し水酸化ナトリウム(1M、10mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し副題化合物を黄色固体(0.67g、87%)で得た。

【0119】

【化21】

融点 91-93°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.58-2.65 (2H, m) 2.95-3.06 (4H, m), 3.2-3.38 (4H, m), 3.64 (2H, bs), 4.65 (1H, bs).

MS: $m/z = 272$ (MH^+).

【0120】

方法2: [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル・2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩(320g、1.0モル当量、1.0相対量/重量、前記ステップ(i)選択肢3参照)、トルエン(640mL、2.0倍量)および水酸化ナトリウム水溶液(1M、1.6L、5.0倍量)を合わせて15分間攪拌し、ついで2層を分離した。[2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを含む有機層をエタノール(690mL、2.16倍量)および水(130mL、0.4倍量)で希釈した。クエン酸(32.83g、0.3モル当量)および5% Pd/C(20.8g、61%水湿潤触媒0.065重量相当、ジョンソン・マッセイtype 440L)を加えた。ついで混合物を4バールの水素圧で24時間水素化した。X: DCM(1:1v/v、Xは、クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水(80:18:2v/v)の移動層によるシリカプレートを用いたTLCにより反応をモニターした。紫外光(254nm)および過マンガン酸カリウム水溶液による染色により視覚化した。これにより、出発物質の完全な消失および副題化合物の生成を確認した。反応混合物を、ケイソウ土を通過させて濾過し、エタノール(590mL、1.84倍量)で洗浄した。得られた副題化合物の溶液(154.85g、100%と推定)を次の反応に直接に用いた。

【0121】

方法3: [2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル・2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩(50g、1.0モル当量、1.0相対量/重量、前記ステップ(i)、選択肢3参照)、トルエン(100mL、2.0倍量)および水酸化ナトリウム水溶液(1M、100L、2.0倍量)を合わせて20分間攪拌し、ついで30°Cで10分間攪拌し、そして2層を分離した。[2-(7-ベンジル-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを含む有機層をエタノール(100mL、2.0倍量)で希釈した。これにクエン酸(5.14g、0.3モル当量)の水(5mL、0.1倍量)溶液を加え、ついで、5% Pd/C(1.50g、61%水湿潤触媒の0.03重量相当、ジョンソン・マッセイtype440L)を加えた。X: DCM 1:1 v/v(Xはクロロホルム:メタノール:濃アンモニア水(80:18:2 v/v)の移動層によるシリカプレートを用いるTLCにより反応をモニターした。紫外光(254nm)および過マンガン酸カリウム水溶液による染色により視覚化した。これにより、出発物質の消失と副題化合物の生成を確認した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液(10M、8mL、0.9モル当量)を用いて塩基性化し、ケイソウ土を通過させて濾過した。濾過ケーキをエタノール(100mL、2.0倍量)で洗浄した。得られた副題化合物の溶液(24.15g、100%と推定)を次の反応に直接に用いた。

【0122】

(iii) 化合物B

方法I

4-メチルベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル (前記製造方法A(ii)参照; 0.30g、0.92mmol)および炭酸カリウム(0.2g、1.38mmol)を、[2-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(前記ステップ(ii)方法1参照; 0.250g、0.92mmol)のエタノール(5mL)溶液に加えた。反応混合物を70°Cで10時間加熱し、ついで減圧下で混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル(20mL)および水酸化ナトリウム(1M、10mL)の間で分配した。水層を酢酸エチル(20mL)で再抽出した。有機層を合わせ減圧下で濃縮して黄色固体(0.290g)を得た。固体を酢酸エチル(10mL)に溶解し、この溶液をクエン酸(0.250g)の水(10mL)溶液で洗浄した。水層を分離し、水酸化ナトリウム(1M、10mL)で塩基性化し酢酸エチル(2X10mL)で抽出した。有機層を全てあわせ、硫

10

20

30

40

50

酸マグネシウムで乾燥し次いで濾過した(濾過した固体を酢酸エチル(10mL)で洗浄した)。濾液を減圧下で濃縮し、黄色固体を得た(0.160g)。これを酢酸エチル(0.2mL)に懸濁し、ついで濾過して表題化合物(0.050g、12%)を得た。

【0123】

【化22】

融点 113-115°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 1.32 (9H, s), 1.7 (2H, qt), 2.20 (2H, t), 2.22-2.3 (4H, m), 2.38-3.1 (2H, m) 2.8-2.85 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.19 (2H, q), 3.79 (2H, bs), 6.47 (1H, t), 6.66 (2H, d), 6.69 (1H, t), 7.41 (2H, d).

10

MS: $m/z = 430$ (MH^+).

【0124】

方法II

前記ステップ(ii)(方法3)で得た[2-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(推定値24.15g、1.0モル当量、1.0重量/容量)をトルエン(約100mL)、エタノール(約200mL)および水(約14mL)の混合物に溶かした溶液に無水炭酸カリウム(18.58g、1.5モル当量)を加えた。固体のベンゼンスルホン酸3-(4-シアノアニリノ)プロピル(28.17g、1.0モル当量、前記製造方法A(ix)、方法2、ステップ(a)参照)を加え、あわせた混合物を70°Cで6時間加熱した。移動層にX:DCM 1:1 v/v (ここでXはクロロホルム:メタノール:濃アンモニア水 80:18:2 v/v である)を用い、シリカプレートを用いたTLCにより反応をモニターした。紫外光(254nm)および過マンガン酸カリウム水溶液を用いた染色により視覚化した。これにより出発物質の完全な消失と表題化合物の生成を確認した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン(200mL)および水(200mL)の間で分配した。2層を分離し、有機層を減圧下で濃縮して黄色固体(38.6g)を得た。この粗生成物を60°Cでイソプロパノール(190mL、5.0倍量)に溶解し、熱溶液を濾過した。濾液を攪拌し、放置して室温になるまで冷却した。白色固体が晶出した。混合物を室温から約8°Cに冷却した。生成物を濾過により回収し、イソプロパノール(50mL、2.0倍量)で洗浄した。湿った生成物を40°Cで減圧下、恒量に達するまで乾燥し、表題化合物を白色結晶性固体(30.96g、81%)で得た。

20

30

【0125】

【化23】

融点 113.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 1.40 (9H, s), 1.81-1.90 (2H, m), 2.35-2.54 (8H, m), 2.93 (4H, t) 3.18-3.27 (4H, m), 3.87 (2H, bs), 6.66 (2H, d), 7.39 (2H, d)

MS: $m/z = (\text{MH}^+, 430)$

【0126】

製造方法C

40

化合物Cの製造方法

(i) 4-(4-シアノフェニル)ブト-3-イン-1-オール

炭酸カリウム(376.5g、2.5モル当量)を1, 2-ジメトキシエタン(DME、1.2L、6倍量)および水(1.2L、6倍量)の混合物に溶解した。パラジウム/カーボン(20g、0.01モル当量、ジョンソン・マッセイ type 87L 10%、水60%)、トリフェニルホスフィン(11.5g、0.04モル当量)およびヨウ化銅(I)(4.2g、0.02モル当量)を加えた。ついで4-プロモベンゾニトリル(200g、1モル当量)を加え、DME(200mL、1倍量)および水(200mL、1倍量)の混合物で洗いいれた。この混合物を窒素雰囲気下で最小限30分間、急速に攪拌した。ブト-3-イン-1-オール(92.1mL、1.1モル当量)のDME(200mL、1倍量)溶液および水(200mL、1倍量)を5分間で滴下して加えた。ついで、あわせた混合物を80°Cで3時間加熱した。臭化アリ-

50

ルの消失と副題化合物の生成の反応をHPLCによりモニターした。出発物質が消失した時点で反応液を25℃に冷却し、ケイソウ土を通過させて濾過した。濾過ケーキを別個にトルエン(1.6L、8倍量)で洗浄した。DME：水混合物を減圧下で部分的に濃縮し大部分のDMEを除去した。ついでこれを、トルエン洗浄液を用いて分配した。トルエン層を減圧下で濃縮し、副題化合物のアルキンを黄色固体で得、これを終夜、40℃の真空オーブン中で乾燥した。収量は182.88g、97%であった。

【0127】

【化24】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.599-7.575 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH), 7.501-7.476 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, CH), 3.880-3.813 (q, 2H, CH₂), 2.751-2.705 (t, 2H, CH₂), 1.791-1.746 (t, 1H, OH)

10

融点 79.6-80.5℃

【0128】

(ii) 4-(4-ヒドロキシブチル)ベンゾニトリル

4-(4-シアノフェニル)ブト-3-イン-1-オール (40g、1重量相当、前記ステップ(i)参照)のエタノール(200mL、5倍量)溶液およびパラジウム/カーボン(20g、0.5重量相当、10%のジョンソン・マッセイ type 487、60%の水)を5バールの水素圧で5時間、急速攪拌した。出発物質の消失および副題化合物の生成の反応をHPLCによりモニターした。反応液を、ケイソウ土を通過させて濾過し、エタノール(80mL、2倍量)で洗浄した。エタノール溶液を減圧下で濃縮し、副題化合物のアルコールを黄褐色オイルとして得た。収量は36.2g、88.5%であった。

20

【0129】

【化25】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.550-7.578 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.271-7.298 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.646-3.688 (t, 2H), 2.683-2.733 (t, 2H), 1.553-1.752 (m, 4H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 148.04 (C), 132.16 (C), 119.1 (C), 109.64 (C), 62.46 (C), 35.77 (C), 32.08 (C), 27.12 (C).

30

【0130】

(iii) トルエンスルホン酸4-(4-シアノフェニル)ブチル

4-(4-ヒドロキシブチル)ベンゾニトリル(前記ステップ(ii)参照)に、塩化トルエンスルホニルを加えることにより副題化合物を製造した。

【0131】

(iv) 7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル

2Lの三頸フラスコにマグネティックスターラー、温度計および還流冷却器を備え付けた。フラスコにトルエンスルホン酸4-(4-シアノフェニル)ブチル(72g、0.218モル、前記ステップ(iii)参照)のジメチルホルムアミド(0.55L)溶液を添加した。9-オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル・塩酸塩(48.2、0.182モル、前記製造方法B(I)(iv)参照)を加え、ついで炭酸カリウム(62.9g、0.455モル)を加えた。不均一混合物を85℃で22時間攪拌した。TLC分析は出発物質の完全な消失を示した。反応混合物を室温に冷却し、水(0.5L)で希釈した。混合物を酢酸エチル(3X0.4L)で抽出し、有機分画をあわせた。水(2X200mL)およびブライン(200mL)で洗浄後、有機層を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濾過し減圧下濃縮した。粗製褐色オイル、を3:2ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、34g(収率48%)の副題化合物をオフホワイト固体として得た。

40

【0132】

50

(v) 4-[4-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)ブチル]ベンゾニトリル
 2Lの三頸フラスコにマグネティックスターラー、温度計および滴下ロートを備え付けた。フラスコに7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]-ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(34g、88mmol、前記ステップ(iv)より)およびジクロロメタン(440mL)を添加した。トリフルオロ酢酸(132mL)を室温でゆっくり加えた。溶液を3時間攪拌し、この時点でTLC分析は出発物質の完全な消失を示した。内容物を単頸フラスコに移し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(500mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を分離しジクロロメタン(2X200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮して25. 8g(収率100g)の副題化合物をオフホワイト固体として得た。粗生成物をさらに精製せずに次のステップに用いた。 10

【0133】

(vi) 化合物C

3Lの3頸フラスコにマグネティックスターラー、温度計および還流冷却器を備え付けた。フラスコに未精製の4-[4-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)ブチル]ベンゾニトリル(25. 8g、88mmol、前記ステップ(V)より)、ジクロロメタン(0. 88L)および2-ブロモエチルカルバミン酸tert-ブチル(前記製造方法B(I)(i)参照、27. 7g、123mmol)を添加した。ついでトリエチルアミン(0. 0197L、0. 141モル)を加えた。この透明な溶液を窒素雰囲気下で12時間還流し、ついで室温に冷却した。反応の進行をTLC分析によりモニターし、この時点で反応が完了していることが確認された。反応混合物を分液ロートに移し、水(200mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(200mL)、水(200mL)、およびブライン(200mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた黄色で粘性のあるオイルに、最初に9:1 ジクロロメタン/メタノールで、ついで9:1:0. 02 ジクロロメタン/メタノール/28%水酸化アンモニウム水溶液で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを行い、表題化合物(25. 1g、収率66%)をオフホワイト固体として得た。9:1:0. 05 ジクロロメタン/メタノール/28%水酸化アンモニウム水溶液で溶離して得たクロマトグラフィーの前半の分画(5. 1g)は、極性のより低い少量の不純物を有することが(TLC分析により)見出されたが、後半の分画(20g)はTLC分析によりワンスポットを示した。前半の分画(5. 1g)を他の表題化合物のロットとあわせ(7. 1g、微量の不純物を含む)、最初に19:1 ジクロロメタン/メタノールでついで9:1ジクロロメタンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを行い、黄白色粉末(5. 5g)を得た。この粉末をジクロロメタン(200mL)に溶解した。得られた溶液を25%水酸化ナトリウム水溶液(50mL)、水(50mL)およびブライン(40mL)で順次洗浄した。ついでこの物質を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮し、表題化合物をオフホワイト粉末(5g)で得た。20gの分画をジクロロメタン(500mL)に溶解した。有機層を25%水酸化ナトリウム水溶液、水(100mL)およびブライン(100mL)で順次洗浄した。ついでこの物質を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物をオフホワイト粉末(19g)として得た。複数のロットを混ぜ合わせた。 20 30

【0134】

製造方法D

化合物Dの製造方法

(i) 4-[(2S)-オキシラニルメトキシ]ベンゾニトリル

p-シアノフェノール(238g)のMeCN(2. 0L)溶液を攪拌しながら、炭酸カリウム(414g)および(R)-(-)-エピクロロヒドリン(800mL)を加え、不活性雰囲気下で2h還流した。温溶液を濾過し濾液を濃縮して、透明オイルを得、これをジイソプロピルエーテルから結晶化して90%の収率で生成物を得た。

【0135】

(ii) 7-[[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル]

マグネティックスターラーおよび温度計を備えた3Lの3頸フラスコに、遊離塩基の9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸(53. 7g、0. 235モル、塩酸塩より 50

得た、前記製造方法B(I)(iv)参照)、4-[(2S)-オキシラニルメトキシ]ベンゾニトリル(41.2g、0.235モル、前記ステップ(i)参照)、および2-プロパノール/水の10:1(v/v)溶液(0.94L)を加えた。混合物を60℃で20時間攪拌し、この間に出発物質が徐々に消費された(TLC分析による試験)。混合物を冷却し、減圧下で濃縮して100g(収率>100%)の副題化合物を白色固体として得た。この未精製物質を次のステップに用いた。

【0136】

(iii) 4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル]オキシ}ベンゾニトリル

マグネティックスターラー、温度計および滴下ロートを備えた3頸フラスコに未精製の7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(100g、前記ステップ(ii)より)およびジクロロメタン(1.15L)を加えた。室温でトリフルオロ酢酸(0.352L)をゆっくり加え、得られた溶液を3時間攪拌し、この時点でTLC分析は反応の完了を示した。内容物を単頸フラスコに移し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(1.2L)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムを用いて洗浄した。水層を分離し、ジクロロメタン(2X0.2L)で抽出した。有機層を合わせブライン(0.25L)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮して、73g(収率>100%)の副題化合物をオフホワイト固体として得た。未精製の物質を次のステップに用いた。

【0137】

(iv) 化合物D

方法I: 2Lの3頸フラスコに、マグネティックスターラー、温度計および還流冷却器を備え付けた。フラスコに、未精製の4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル]オキシ}ベンゾニトリル(73g、前記ステップ(iii)より)、ジクロロメタン(0.7L)および2-ブromoエチルカルバミン酸tert-ブチル(前記製造方法B(I)(i)参照、74g、0.330モル)を加えた。ついでトリエチルアミン(52mL、0.359モル)を加えた。透明な溶液を16時間攪拌し、ついで室温に冷却した。反応混合物を分液ロートに移し、水(100mL)およびブライン(100mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し減圧下で濃縮した。得られた黄色で粘性の高いオイルを、最初に9:1ジクロロメタン/メタノール、ついで9:1:0.02ジクロロメタ/メタノール/28%水酸化アンモニウム水溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトのフォーム状固体(40g)を得た。固体をジクロロメタン(200mL)に溶解し20%水酸化ナトリウム水溶液(100mL)および水(100mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物をオフホワイト固体(35.4g、3工程で収率67%)を得た。

【0138】

方法II: [2-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(前記製造方法B(II)(ii)方法I参照; 0.43g、1.6モル)にイソプロパノール(5mL)および水(0.5mL)を加え、4-[(2S)-オキシラニルメトキシ]ベンゾニトリル(0.280g、1.6mmol、前記ステップ(i)参照)を加えた。混合物を66℃で19時間加熱した(反応は2時間で完結した)。溶媒を減圧下で溜去し表題化合物をオフホワイト固体(0.71g、100%)で得た。

【0139】

【化26】

10

20

30

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 1.35 (9H, s), 2.12-2.59 (7H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.78-2.9 (4H, m), 3.2 (2H, q), 3.78 (2H, m), 4-4.1 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 5.3 (1H, bs), 6.61 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.76 (2H, d).

MS: $m/z = 447$ (MH^+).

【0140】

方法III: 前記製造方法B(II)(ii)、方法2で製造した[2-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノン-3イル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(154.85g、1.0モル当量、1.0重量/容量)をトルエン(約640mL)、エタノール(約1280mL)および水(約130mL)の混合物に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(10M、51mL、0.9モル当量)で塩基性化した。固体の4-[(2S)-オキシラニルメトキシ]ベンゾニトリル(99.80g、1.0モル当量; 前記ステップ(i)参照)を加え、あわせた混合物を70°Cで4時間加熱した。X: DCM 1:1 v/v (ここでXはクロロホルム: メタノール: 濃アンモニア水 80:18:2 v/vである)によるシリカプレートを用いるTLCにより反応をモニターした。紫外光(254nm)および過マンガン酸カリウム水溶液により視覚化した。これにより出発物質の完全な消失と表題化合物の生成を確認した。反応混合物を冷却し、ケイソウ土を通過させて濾過し、エタノール(620mL、4.0倍量)を通過させて洗浄した。これにより表題化合物の溶液を得た(推定量254.38g、100%として計算、2.4L、1.0重量/容量を反応後処理に用いる)。これを減圧蒸留用のフラスコに加えた。このフラスコの脇に目盛り線をつけた。50°C-35°C、320ミリバール-100ミリバールで溶媒(1250mL)を除去した。ついで目盛り線に達するまで4-メチルペンタン-2-オール(1500mL)を加えた。50°C-35°C、320ミリバール-100ミリバールで溶媒(1250mL)を除去した。目盛り線に達するまで4-メチルペンタン-2-オール(1500mL)をさらに加えた。62°C-76°C、100ミリバール-90ミリバールで溶媒(1250mL)を除去した。混合物を合わせ25°C以下に冷却し水酸化ナトリウム水溶液(2M、1.27L、5.0倍量)を加えた。2層を分離し、ケイソウ土を通過させて有機層を濾過し透明な溶液(1.2L)を得た。この溶液を減圧蒸留用の汚れないフラスコに加えた。溶媒(450mL)を、52°C-55°C、90ミリバール-35ミリバールで除去した。計算上、生成物はこの時点で2倍量の4-メチルペンタン-2-オールに溶解されていた。ジ-n-ブチルエーテル(1.27L、5倍量)を加え、溶液を徐々に室温に冷却し、これにより沈殿が生成した。混合物を室温から約10°Cに冷却した。生成物を濾過により回収し、前もって混合したジ-n-ブチルエーテル(320mL、1.25倍量)および4-メチルペンタン-2-オール(130mL、0.50倍量)の溶液により洗浄した。湿った生成物を55°C、減圧下で恒量に達するまで乾燥し、表題化合物を白色固体(193.6g、76%)として得た。

【0141】

【化27】

融点 99-101°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

【0142】

化合物Dの結晶化

化合物D(前記の方法と同様に製造した(特に前記の製造方法D(iv)方法III参照); 14.29g)、イソプロパノール(28mL)およびジイソプロピルエーテル(140mL)の混合物を80°Cに加熱した。溶液を熱時濾過して透明にし、ついで80°Cに再加熱した。ついで溶液を放置して室温まで冷却し、この際に沈殿の生成が開始した。2時間攪拌後、沈殿を濾過により回収し、イソプロパノール: イソプロピルエーテル(1:6、70mL)で洗浄し、ついでフィルター上

10

20

30

40

50

で吸引して乾燥した。湿った生成物を終夜70℃、減圧下で乾燥し化合物Dの結晶を白色固体(10.1g、70%)で得た。

【0143】

【化28】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38(3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d)

【0144】

化合物Dのメタンスルホン酸塩の製造方法

表題の塩を以下の方法により製造した：

10

(a) 化合物D(前述と類似の方法を用いて製造した)をメタノールに溶解し、メタンスルホン酸を加える；そして

(b) 化合物Dを酢酸エチルに溶解し、メタンスルホン酸を酢酸エチル溶液として加え、ついで結晶の種を加える、そしていずれの場合でも、標準的な後処理と分離を行なう。

【0145】

実施例1-10

水性製剤

実施例1

【0146】

【表1】

20

化合物A	60 μmol
酒石酸	60 μmol
水酸化ナトリウムで pH4 にする	適量
水	1.0mL にする

【0147】

化合物Aを等モル量の酒石酸中に溶解することにより製剤を調整した。水を最終量の約90%まで加えた。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH4に調整した。水を加えて最終容量にした。

30

14日間の毒性試験において、この組成物をラットに経口投与した。420 $\mu\text{mol/kg}$ の投与により、1時間後に5.4-8.4 $\mu\text{M}(=\mu\text{mol/L})$ の範囲の血漿濃度が得られた。

実施例2

【0148】

【表2】

化合物A	10.4 μmol
酒石酸	15.4 μmol
塩化ナトリウム	9mg
水酸化ナトリウムで pH4 に調節	適量
水	1.0mL にする

40

【0149】

化合物Aを等モル量の酒石酸に溶解して製剤を調整した。塩化ナトリウムと共に残りの酒石酸を水に加えることにより酒石酸緩衝液を調整した。緩衝液のpHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH4に調節した(緩衝液を製造するこの手順は以下の特定の実施例に

50

においても使用したが、各詳細については再掲していない)。緩衝液(5mL)を最終容量の約90%まで加えた。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH4に調節した。酒石酸緩衝液(5mM、pH4)をさらに加えて最終容量にした。

VTI(血管組織刺激性)試験において、この組成物をイヌの皮下に5日間投与した。

実施例3

【0150】

【表3】

化合物A	5 μ mol	
酢酸	10 μ mol	10
塩化ナトリウム	9mg	
水酸化ナトリウムでpH5に調節	適量	
水	1.0mLにする	

【0151】

等モル量の酢酸に化合物Aを溶解して製剤を調整した。酢酸緩衝液(5mM、pH5、塩化ナトリウムを含む)を加えて、最終容量の約90%にした。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH5に調整した。酢酸緩衝液(5mM、pH5)を加えて最終容量にした。

20

実施例4

【0152】

【表4】

化合物A ベンゼンスルホン酸塩	45 μ mol	
ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)	5mg	
水	1.0mLにする	

【0153】

活性化合物をHPMCの5mg/mL水溶液に分散し、ついで混合して活性化合物の懸濁剤を調整した。

30

14日間毒性試験において、この組成物をラットに経口投与した。450 μ mol/kgの投与により1時間後に8-12 μ M(= μ mol/L)の範囲の血漿濃度を与えた。

実施例5

【0154】

【表5】

化合物A ベンゼンスルホン酸塩	70 μ mol	
ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン/水(40/60 w/w %)	1.0mLにする	40

【0155】

(40/60 w/w %)ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン/水・賦形剤に塩を溶解した。この賦形剤における塩の溶解性は、水単独と比較してほぼ40倍高かった。

実施例6

【0156】

【表6】

化合物Aベンゼンスルホン酸塩

8 μ mol

ポリエチレングリコール 400/エタノール/Solutol(登録商標)/水

(40/10/5/45 w/w %)

1. 0mLにする

【0157】

PEG400、エタノールおよび界面活性剤Solutol(登録商標)(BASF; 12-0H-ステアリン酸のポリエチレングリコールエステルを含む)に塩を溶解した。水を加えて最終容量にした。ベンゼンスルホン酸塩の溶解性は、水単独においてよりもこの賦形剤において約4倍高かった。

10

実施例7

【0158】

【表7】

化合物D

20 μ mol

酒石酸

25 μ mol

水酸化ナトリウムでpH4に調節

適量

水

1. 0mLにする

20

【0159】

化合物Dを等モル量の酒石酸に溶解して製剤を調整した。酒石酸緩衝液(5mM、pH4)を加えて最終容量の約90%にした。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH4に調節した。酒石酸緩衝液(5mM、pH4)を加えて最終容量にした。

5日間の投与量決定試験において、この組成物をイヌに経口投与した。40 μ mol/kgの投与により、30分後に4.8-8.7 μ M(= μ mol/M)の範囲の血漿濃度を与えた。

実施例8

【0160】

【表8】

化合物D

10. 4 μ M

クエン酸

15. 4mol

塩化ナトリウム

9. 0mg

水酸化ナトリウムでpH6に調節

適量

水

1. 0mLにする

30

【0161】

化合物Dを等モル量のクエン酸に溶解して製剤を調整した。クエン酸緩衝液(5mM、pH6)を加えて最終容量の約90%にした。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH6に調節した。クエン酸緩衝液(5mM、pH6)を加えて最終容量にした。

VTI試験において、この組成物をイヌに5日間皮下投与した。

40

実施例9

【0162】

【表9】

化合物D	10 μ mol
クエン酸	15 μ mol
塩化ナトリウム	9.0mg
水酸化ナトリウムで pH5 に調節	適量
水	1.0mL にする

【0163】

10

化合物Dを等モル量のクエン酸に溶解して製剤を調整した。クエン酸緩衝液(5mM、pH5)を加えて最終容量の約90%にした。pHを検査し、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH5に調節した。クエン酸緩衝液(5mM、pH5)を加えて最終容量にした。

実施例10

【0164】

【表10】

化合物D メタンスルホン酸塩	10mg
塩化ナトリウム	9mg
水	1 mL にする

20

【0165】

最初に塩化ナトリウムを水に溶解し、ついで得られた生理食塩水に化合物Dメタンスルホン酸塩を溶解して製剤を調整した。

実施例11凍結乾燥組成物

前記実施例1-10の1以上に記載の方法に従って、以下の製剤を製造した。

【0166】

【表11】

30

(a)			
化合物A	10mg		
酒石酸	3.9mg		
マンニトール	10mg		
水酸化ナトリウムでpH4にする	適量		
水	1 mLにする		
(b)			
化合物A	10mg		10
塩酸	0.95mg		
マンニトール	10mg		
水酸化ナトリウムでpH4にする	適量		
水	1 mLにする		
(c)			
化合物D	10mg		
酢酸	1.34mg		
マンニトール	10mg		20
水酸化ナトリウムでpH6にする	適量		
水	1 mLにする		
(d)			
化合物D	10mg		
クエン酸	4.3mg		
マンニトール	10mg		
水酸化ナトリウムでpH6にする	適量		
水	1 mLにする		30
(e)			
化合物D メタンスルホン酸塩	10mg		
マンニトール	10mg		
水	1 mLにする		

【0167】

塩形成の前あるいは後にマンニトールを加える。例えば、0.22 μ mメンブランフィルターを通過させて溶液を滅菌濾過することもできる。溶液(滅菌または未滅菌)を適切な容器(例えば、バイアル)に充填し、製剤を、標準装置を用いて凍結乾燥する。窒素雰囲気下、凍結乾燥装置中でバイアルを密封することもできる。

化合物BおよびCならびにそれらの塩を含む水性製剤、および凍結乾燥組成物は、前記の実施例に記載の方法に従って製造される。

【0168】

実施例12-16

即時放出錠剤

錠剤製造方法

錠剤は、標準的な打錠機(Kilian SP300)を用い、標準方法に基づいて製造した。適切な場合には、標準法を用いて、医薬および他の医薬品添加物の混合物を乾式混合(例えば乳鉢中で)あるいは湿式または乾式顆粒化した。

試験方法

錠剤の崩壊時間は、米国薬局方XXIV崩壊試験方法(1941ページに記載)を用いて決定した。崩壊時間は、その時間内に錠剤が水中で完全に崩壊する時間として測定した。

【0169】

実施例12

96.3mgのリン酸水素カルシウム、7.7mgのデンプングリコール酸ナトリウム、7.7mgのHPMC 6cpsおよび3.8mgのステアシルフマル酸ナトリウムを250mgの化合物D(遊離塩基)と共に乾式混合した。錠剤(打ち抜き径10mm)は単一打ち抜き機(Kilian SP300)を用いて圧縮した。最終錠剤重量は約365mgであった。崩壊時間は水中(37℃)で90秒であった。

【0170】

実施例13

100mgの微結晶セルロースPH102SCG(特別工程等級; FMC International)、100mgの微結晶セルロースPH101(FMC International)、30mgのデンプングリコール酸ナトリウム、10mgのポリビニルピロリドンK90(概算分子量1,000,000; BASF)および10mgのステアシルフマル酸ナトリウムを250mgの化合物D(遊離塩基)と共に乾式混合した。錠剤(打ち抜き径10mm)は単一打ち抜き機(Kilian SP300)を用いて圧縮した。最終錠剤重量は約500mgであった。崩壊時間は水中(37℃)で6分15秒であった。

【0171】

実施例14

43.75mgの微結晶セルロースPH102(FMC International)、15.63mgのポリビニルピロリドン(架橋性)および3.13mgのステアシルフマル酸ナトリウムを250mgの化合物D(遊離塩基)と共に乾式混合した。錠剤(打ち抜き径10mm)を単一打ち抜き機(Kilian SP300)を用いて圧縮した。最終錠剤重量は約312mgであった。崩壊時間は、水中(37℃)で20秒以下であった。

【0172】

実施例15

28.13mgのリン酸水素カルシウム、15.63mgの微結晶セルロースPH102、15.63mgのポリビニルピロリドン(架橋性)および3.13mgのステアシルフマル酸ナトリウムを250mgの化合物D(遊離塩基)と共に乾式混合した。錠剤(打ち抜き径10mm)を単一打ち抜き機(Kilian SP300)を用いて圧縮した。最終錠剤重量は約312mgであった。崩壊時間は、水中(37℃)で20秒以下であった。

【0173】

実施例16

54.9mgの微結晶セルロースPH102SCG、30.5mgのクロスカルメロースナトリウム(架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウム; FMC International)、30.5mgのポリビニルピロリドンK30(概略分子量50,000; BASF)および6.1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを500mgの化合物D(遊離塩基)と共に乾式混合した。錠剤(打ち抜き径12mm)を単一打ち抜き機(Kilian SP300)で圧縮した。最終錠剤重量は約610mgであった。崩壊時間は、水中(37℃)で60秒であった。

【0174】

略語

API=大気圧イオン化(MS関連) br=広い(NMR関連) d=二重線(NMR関連) DCM=ジクロロメタン DMF=N,N-ジメチルホルムアミド DMSO=ジメチルスルホキシド dd=二重線の二重線(NMR関連) Et=エチル eq.=当量 GC=ガスクロマトグラフィー h=時間 HCl=塩酸 HPLC=高速液体クロマトグラフィー IMS=工業用変性アルコール IPA=イソプロピルアルコール KF=カール・フィッシャー m=多重線(NMR関連) Me=メチル MeCN=アセトニトリル min.=分 m.p.=融点 MS=質量分析法 Pd/C=パラジウム/カーボン q=四重線(NMR関連) rt=室温 s=一重線 t=三重線(NMR関連) TLC=薄層クロマトグラフィー UV=紫外

接頭辞のn-, s-, i-, t-およびtert-は通常の意味を有し、ノルマル、セカンダリー、イソ、およびターシャリーを意味する。

10

20

30

40

50

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083689 A1(51) International Patent Classification: C07D 498/08,
A61K 31/5386, A61P 9/06SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00726

(22) International Filing Date: 12 April 2002 (12.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0101329-1 12 April 2001 (12.04.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOVDAL,
Christina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal,
S-431 83 Mölndal (SE). LUNDGREN, Anna [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG,

Declaration under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/083689 A1

(54) Title: 3,7-DIAZABICYCLO [3.3.1] FORMULATIONS AS ANTI-ARRHYTHMIC COMPOUNDS

(57) Abstract: There is provided immediate release pharmaceutical formulations comprising, as active ingredient, 4-((3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-[7-[3-(4-cyanophenyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate, *tert*-butyl 2-[7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate or *tert*-butyl 2-[7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl-carbamate, or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. There is further provided solid pharmaceutical compositions comprising an above-stated active ingredient, which compositions are suitable for the preparation of immediate release pharmaceutical formulations, and which compositions may be prepared for example by freeze-drying. The formulations and compositions are useful in the prophylaxis and/or treatment of cardiac arrhythmias.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

3,7-diazabicyclo [3.3.1] formulations as anti-arrhythmic compounds**Field of the Invention**

This invention relates to novel pharmaceutical formulations that provide for delivery of particular drugs, which drugs are useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

Background and Prior Art

It is often desirable to formulate pharmaceutically-active compounds for immediate release following oral and/or parenteral administration with a view to providing a sufficient concentration of drug in plasma within the time-frame required to give rise to a desired therapeutic response.

Immediate release may be particularly desirable in cases where, for example, a rapid therapeutic response is required (e.g. in the treatment of acute problems), or, in the case of parenteral administration, when peroral delivery to the gastrointestinal tract is incapable of providing sufficient systemic uptake within the required time-frame.

In the case of the treatment or prophylaxis of cardiac arrhythmias, immediate release formulations may be necessary to ensure that a sufficient amount of drug is provided in plasma within a relatively short period of time to enable, for example, rapid conversion of atrial fibrillation (AF) to sinus rhythm, or prevention of relapse into AF in vulnerable patients.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

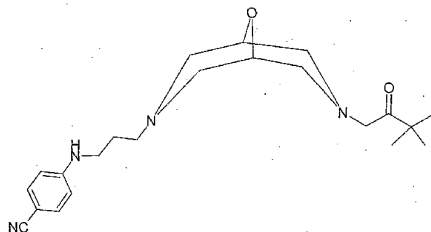
2

Immediate release formulations are also typically simpler to develop than modified release formulations, and may also provide more flexibility in relation to the variation of doses that are to be administered to patients.

- 5 International patent application WO 01/28992 discloses a number of oxabispidine compounds, including:

(a) 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl} amino)benzonitrile:

10

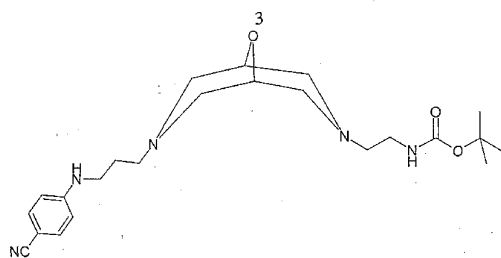


- which compound is referred to hereinafter as Compound A. Compound A is specifically disclosed in WO 01/28992, both in the form of the free base and
15 in the form of a benzenesulphonate salt;

(b) *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl} ethylcarbamate:

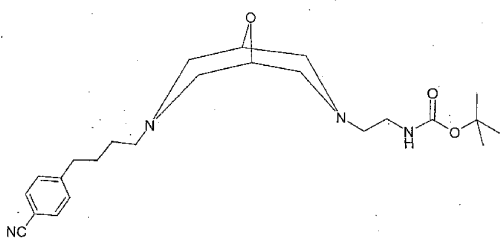
WO 02/083689

PCT/SE02/00726



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as
Compound B;

(c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:

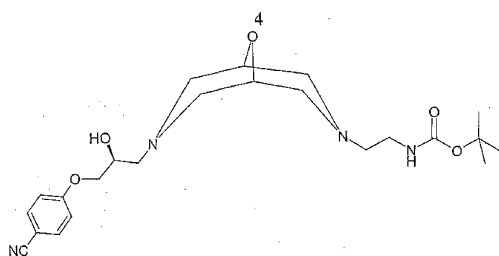


in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as
Compound C; and

(d) *tert*-butyl 2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-
3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:

WO 02/083689

PCT/SE02/00726



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound D.

5

The compounds of international patent application WO 01/28992 are indicated as being useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

Although general information is provided in WO 01/28992 in relation to how the compounds disclosed therein may be formulated and thereafter administered to patients, no mention is made of immediate release pharmaceutical formulations including, specifically, Compound A, B, C or D, nor salts of any of these compounds.

We have found that it may be advantageous to provide Compound A, Compound B, Compound C and Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, in an immediate release dosage form.

We have further found that Compounds A, B, C and D, and salts thereof, may be readily formulated as pharmaceutical formulations, as described hereinafter, which may be stable during storage and easy to administer, e.g. for oral and parenteral administration.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

5

Disclosure of the Invention

According to a first aspect of the invention, there is provided an immediate-release pharmaceutical formulation comprising:

- 5 (a) as active ingredient, Compound A, Compound B, Compound C, or Compound D, or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds; and
- (b) a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier,
- which formulations are referred to hereinafter as "the formulations of the
- 10 invention".

The term "immediate release" pharmaceutical formulation will be well understood by the skilled person to include any formulation in which the onset and/or rate of release, and/or absorption, of drug, is neither appreciably, nor

15 intentionally, retarded by galenic manipulations. In the present case, immediate release may be provided for by way of an appropriate pharmaceutically-acceptable diluent or carrier, which diluent or carrier does not prolong, to an appreciable extent, the onset and/or rate of drug release/absorption. Thus, the term will be understood by those skilled in the

20 art to exclude formulations which are adapted to provide for "modified" or "controlled" release, including a "sustained", "prolonged", "extended" or "delayed" release of drug.

In this context, the term "release" may be understood to include provision

25 (or presentation) of drug from the formulation to the gastrointestinal tract, to body tissues and/or into systemic circulation.

Thus, formulations of the invention may release at least 70% (e.g. 80%) of active ingredient within 4 hours, such as within 3 hours, preferably 2 hours,

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

6

more preferably within 1.5 hours, and especially within an hour (such as within 30 minutes), of administration, whether this be oral or parenteral.

The formulations of the invention may be formulated in accordance with a variety of techniques known to those skilled in the art, for example as described by M. E. Aulton in "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*" (1988) (Churchill Livingstone), the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference.

Formulations of the invention may be, or may be adapted in accordance with standard techniques to be, suitable for peroral administration, for example in the form of immediate release tablets or capsules, or as liquid dosage forms, comprising active ingredient, both of which formulation types are well known to the skilled person and may be prepared in accordance with techniques known in the art (see below).

Suitable diluents/carriers (which may also be termed "fillers") for use in peroral formulations of the invention, for example those in the form of immediate release tablets, include monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (including dibasic calcium phosphate dihydrate and dibasic calcium phosphate anhydrate), tribasic calcium phosphate, lactose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, starch (maize, potato, rice), glucose, calcium lactate, calcium carbonate and the like. Preferred diluents/carriers include dibasic calcium phosphate and microcrystalline cellulose.

Formulations of the invention in the form of for example immediate release tablets may further comprise one or more additional excipients known to those skilled in the art for use in such formulations, to improve the physical

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

7

- and/or chemical properties of the final composition, and/or to facilitate the process of manufacture. Such excipients are conventional in the formulation of immediate release formulations for peroral drug delivery, and include one or more of the following: one or more of the following lubricants:
- 5 magnesium stearate, stearic acid, calcium stearate, stearyl alcohol or, preferably, sodium stearyl fumarate and the like; glidants, such as talc or a colloidal silica; one or more of the following binders: polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol (PEG), a polyethylene oxide, a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) of a low molecular weight,
- 10 a methylcellulose (MC) of a low molecular weight, a hydroxypropylcellulose (HPC) of a low molecular weight, a hydroxyethylcellulose (HEC) of a low molecular weight, starch (maize, potato, rice), a sodium carboxymethyl cellulose of a low molecular weight and the like (preferably polyvinylpyrrolidone or a HPMC of a low
- 15 molecular weight); one or more of the following pH controlling agents: organic acids (e.g. citric acid and the like) or alkali metal (e.g. sodium) salts thereof, oxides of magnesium, as well as alkali, and alkaline earth, metal (e.g. sodium, calcium, potassium and the like) sulphates, metabisulphates, propionates and sorbates; one more of the following disintegrants: sodium
- 20 starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, starch (maize, potato, rice), alginates and the like; as well as further excipients, including colourants, flavourings, tonicity-modifying agents, coating agents, preservatives, etc.
- 25 Combinations of the above-stated further excipients may be employed. Further, it will be appreciated by the skilled person that some of the above mentioned further excipients, which may be present in a final immediate release oral (e.g. tablet) formulation of the invention, may have more than one of the above-stated functions.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

8

Alternatively, formulations of the invention may be, or may preferably be adapted in accordance with standard techniques to be, suitable for parenteral administration. The term "parenteral" will be understood by those skilled in the art to include any mode of administration that does not comprise peroral administration to the gastrointestinal tract. The term may thus be understood to include administration subcutaneously, intravenously, intraarterially, transdermally, intranasally, intrabuccally, intracutaneously, intramuscularly, intralipomateously, intraperitoneally, rectally, sublingually, topically, by inhalation, or by any other parenteral route.

Suitable formulations of the invention that are to be administered parenterally include those in which Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D, are presented together with an aqueous carrier, such as water.

Formulations of the invention comprising aqueous carriers may further comprise one or more additional excipients known to those skilled in the art for use in aqueous parenteral formulations, such as antimicrobial preservatives; tonicity modifiers (such as sodium chloride, mannitol, glucose and the like); pH adjusting agents (such as common inorganic acids and bases, including hydrochloric acid, sodium hydroxide and the like); pH controlling agents (i.e. buffers, such as tartaric acid, acetic acid, citric acid and the like); surfactants (e.g. SolutolTM); cosolvents, which may serve to further solubilise active ingredient (such as ethanol, polyethylene glycols, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and the like); and/or antioxidants.

The amount of further excipients that may be employed in the peroral and parenteral formulations of the invention depends upon many factors,

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

9

including the nature and amount of active ingredient that is included, and the amount of diluent/carrier (aqueous solvent or otherwise) that is included, but may be in line with those amounts that are typically employed in immediate release pharmaceutical formulations that are known in the art, and/or may be
5 determined routinely by the skilled person.

Formulations of the invention that may be, for example, suitable for parenteral administration, may be provided in the form of suspensions of active ingredient in association with an aqueous solvent or, more preferably, and
10 especially when the formulation is to be administered parenterally (particularly intravenously), aqueous solutions (i.e. solutions of active compound including water as a solvent). In this context, the term "aqueous solution" may be understood to include formulations in which at least 99% of active ingredient is in solution at above 5°C and atmospheric pressure, and the
15 term "suspension" should be construed accordingly (i.e. more than 1% of active ingredient is not in solution under such conditions).

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which, when the formulation comprises Compound A, Compound A, *para*-
20 toluenesulphonic acid salt, Compound A, benzenesulphonic acid salt, and an aqueous carrier, which formulation comprises either no additional excipients as hereinbefore defined, or ethanol as the sole additional excipient, then the formulation is in the form of a suspension of active ingredient in the carrier as hereinbefore defined.

25

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which, when the formulation comprises Compound A, or Compound A, benzenesulphonic acid salt, an aqueous carrier, and ethanol as sole additional

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

10

excipient, then the ethanol content is no more than 10% (w/w) of the content of the carrier.

Formulations of the invention that may be mentioned include those in which,
5 when the formulation comprises Compound A, benzenesulphonic acid salt and an aqueous carrier, then the water content of that carrier is at least 90% (w/w).

When active ingredient is provided in the form of a salt, preferred salts are
10 acid addition salts. Suitable inorganic acids that may be employed in the preparation of such salts include hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid and phosphoric acid. Suitable organic acids that may be employed include lower alkyl sulphonic acids (such as benzenesulphonic acid, a hydroxybenzenesulphonic acid, a toluenesulphonic acid, a
15 naphthalenesulphonic acid, a naphthalenedisulphonic acid, a mesitylenesulphonic acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid and 2-hydroxyethane sulphonic acid), carboxylic acids (such as aspartic acid, maleic acid, succinic acid, malonic acid, acetic acid, fumaric acid, benzoic acid, terephthalic acid, hippuric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, pamoic
20 acid and hydroxybenzoic acid), hydroxy acids (such as salicylic acid, glycolic acid, malic acid, ascorbic acid, citric acid, gluconic acid, lactic acid and tartaric acid) and amino acids (such as L-lysine, or L-lysine hydrochloride, such as monohydrochloride). Mono as well as polyvalent acids may be used.

25

Preferred acid addition salts of Compound A may be formed from 1-hydroxy-2-naphthoic acid, benzoic acid, a hydroxybenzenesulphonic (e.g. *para*-hydroxybenzenesulphonic) acid, benzenesulphonic acid, a toluenesulphonic (e.g. *para*-toluenesulphonic) acid, a naphthalenesulphonic (e.g. 1,5-

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

11

naphthalenesulphonic) acid, a naphthalenedisulphonic (e.g. a 1,5-naphthalenedisulphonic) acid and a mesitylenesulphonic (e.g. 2-mesitylenesulphonic) acid, as well as from methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Preferred acid addition salts of Compound C may be formed from toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Preferred acid addition salts of Compound D may be formed from L-lysine monohydrochloride, pamoic acid and terephthalic acid, as well as from methanesulphonic acid, tartaric acid, succinic acid, citric acid, acetic acid, hippuric acid, and hydrohalic acids, such as hydrochloric acid and hydrobromic acid.

Thus, the skilled person will appreciate that some of the pH controlling agents (buffers) and pH adjusting agents mentioned hereinbefore may also be employed to provide salts of Compounds A, B, C and D.

Preferred formulations of the invention include those in which active ingredient is water soluble.

By "water soluble", we include that the solubility of active ingredient in aqueous solutions, for example water, with or without the presence of any of the additional excipients mentioned hereinbefore, as measured by standard techniques, is at least 1 mg/mL, preferably at least 2 mg/mL, more preferably at least 5 mg/mL and especially at least 10 mg/mL.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

12

Thus, pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D which may be particularly mentioned include those of inorganic and organic acids, which acids may form water-soluble salts when added to Compounds A, B, C or D. It will be appreciated by the skilled person that water solubility of salts that may be formed between acids and Compound A, Compound B, Compound C and Compound D may depend upon the physical and chemical properties of the acid, including *inter alia* the water solubility (of the acid itself), lipophilicity of the counter-ion and the acid's dissociation constant.

10

Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts of Compounds A, B, C and D, may be made by way of routine techniques in organic chemistry, by analogy with techniques described in WO 01/28992 and/or as described hereinafter.

15

Formulations of the invention, such as parenteral formulations, comprising salts may be prepared by addition of diluent/carrier to the appropriate pre-prepared salt. Salts may be prepared by way of a process which involves the addition of an appropriate acid to the appropriate base (Compound A, Compound B, Compound C or Compound D). Acid and base may be reacted together in this way for example by providing either of the acid or the base in the form of a solution in an appropriate solvent, or by adding acid directly to base (which base is optionally in solution), followed by isolation of the salt or (if appropriate) addition of an appropriate solvent to provide a solution, or suspension, of salt (if and as required). In the formation of acid addition salts, suitable solvent systems may be heterogeneous or homogeneous and may thus comprise one or more organic solvents, such as alkyl acetates (e.g. linear or branched C₁₋₆ alkyl acetates, such as ethyl acetate, *iso*-propyl acetate and butyl acetate), lower (e.g. linear

20

25

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

13

or branched C₁₋₆ alkyl alcohols (e.g. C₁₋₄ alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, *iso*-propanol and butanol), chlorinated solvents (e.g. dichloromethane), ethers (such as diethyl ether), lower aliphatic alkanes (e.g. pentane, heptane) and/or, preferably, aqueous solvents, such as water.

5 Mixtures of any of the above-mentioned solvents may be used.

There is further provided a process for the preparation of a formulation of the invention, which process comprises bringing Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or a pharmaceutically-acceptable salt of any
10 of these compounds, into association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. The term "bringing into association with" includes, for example, adding one ingredient to the other, optionally with manual and/or mechanical mixing.

15 Formulations of the invention that are in the form of immediate release tablets may be prepared by bringing active ingredient into association with diluent/carrier using standard techniques, and using standard equipment, known to the skilled person, including wet or dry granulation, direct compression/compaction, drying, milling, mixing, tableting and coating, as
20 well as combinations of these processes, for example as described hereinafter.

For parenteral formulations of the invention, it is preferred that the formulations of the invention comprising active ingredient in the form of
25 free base are prepared by adding free base (Compound A, B, C or D) to an appropriate diluent/carrier (e.g. solvent system comprising water). It is preferred that such formulations of the invention comprising active ingredient in the form of an acid addition salt are prepared by addition of acid (either directly or in association with a diluent/carrier, such as in the

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

14

form of a solution (such as an aqueous solution) of appropriate acid) to base (Compound A, Compound B, Compound C or Compound D), which base may, for example be provided in association with a diluent/carrier, such as in the form of a solution (such as an aqueous solution), followed by addition
5 of further diluent/carrier/solvent, if and as appropriate.

The skilled person will appreciate that appropriate additional excipients may be added at a suitable stage in the preparation of the formulation of the invention (i.e. before, during or after the process of bringing active
10 ingredient into association with diluent/carrier). For example, for parenteral formulations of the invention in the form of aqueous solutions, the pH of the mixture of Compound A, B, C or D or salt thereof and diluent/carrier may be controlled by addition of an appropriate buffer and/or adjusted by way of a pH adjusting agent; for example as described hereinafter.

15

Preferably, the formulations of the invention comprise Compound D or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or Compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly preferred formulations of the invention include Compound D in the form of a
20 methanesulphonate salt, tartrate salt, citrate salt, acetate salt, or in the form of the free base.

Formulations of the invention (particularly those suitable for eventual parenteral administration) in the form of a suspension, or particularly a
25 solution, such as an aqueous solution, may be provided in "ready-to-use" form, by which we include in a form that is suitable for administration directly to a patient, with the aid of a suitable dosing means, without further preparative or formulative work being necessary.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

15

However, such formulations (i.e. those in the form of a suspension or solution, particularly an aqueous solution) may also be provided in the form of a "concentrate" of active ingredient and diluent/carrier. Formulations in this form, hereinafter referred to as "concentrated formulations of the invention" or "concentrates", may thus be employed in the preparation of a corresponding formulation of the invention suitable for e.g. parenteral administration by addition of further diluent/carrier (and, if appropriate, further excipients), prior to administration to a patient. For example, aqueous concentrates, particularly for use in parenteral formulations, may be prepared ready for reconstitution and/or dilution (e.g. by addition of water, physiological saline, glucose solution or any other suitable solution) prior to administration.

Concentrated formulations of the invention may be prepared directly by bringing diluent or carrier (and, if appropriate, additional excipients) into association with the active ingredient as described hereinbefore. Concentrates may also be prepared by preparation of a formulation of the invention in the form of e.g. an aqueous solution, as hereinbefore described, which may include additional excipients, followed by removal of pharmaceutically-acceptable diluent or carrier (e.g. solvent, such as aqueous solvent). Solvents may be removed by way of a variety of techniques known to those skilled in the art, for example evaporation (under reduced pressure or otherwise). Thus, formulations of the invention (e.g. parenteral formulations) in ready-to-use form may also be provided by addition of diluent or carrier (and, if appropriate, further excipients) to a concentrated formulation of the invention.

The amount of diluent/carrier in an oral (e.g. immediate release tablet) formulation of the invention depends upon many factors, such as the nature

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

16

and amount of the active ingredient that is employed and the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. further excipients) that are present in the formulation, but is typically up to 40% (w/w), preferably up to 30%, more preferably up to 20%, and particularly up to 10% (w/w) of the final composition. The amount of additional excipients in such an oral formulation of the invention also depends upon factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed, as well as the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. diluents/carriers and/or other further excipients) that are present in the formulation, but, for lubricants and glidants is typically up to 5% (w/w), and for binders and disintegrants is typically up to 10% (w/w) of the final composition.

The amount of diluent/carrier in a "ready-to-use" parenteral formulation of the invention as defined above depends upon many factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed and the nature, and amounts, of any other constituents (e.g. further excipients) that are present in the formulation, but is typically at least 50% (w/w) of the final composition. In concentrated formulations of the invention, the amount of diluent/carrier is typically at least 10% (w/w) of the concentrate. (It is to be noted, however, that although these lower limits for diluent/carrier content are typical, they may not always be applicable, for example in cases where the solubility of active ingredient in the relevant diluent/carrier is particularly high.)

Compositions including active ingredient may also be provided in solid form suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (e.g. a solution, such as an aqueous solution, for example for parenteral administration) *ex tempore*.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

17

Such compositions may be in the form of a solid comprising active ingredient, optionally in the presence of one or more further excipients as hereinbefore defined and, optionally, up to 10% (w/w) of diluent and/or carrier as hereinbefore defined, which compositions are hereinafter referred to as "the solid compositions of the invention".

Solid compositions of the invention may be made by removal of diluent/carrier (e.g. solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention, which may for example be in the form of a solution, such as an aqueous solution.

There is thus provided a process for the formation of a solid composition suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (e.g. a solution, such as an aqueous solution) *ex tempore*, which process comprises removal of diluent/carrier (e.g. solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention.

Solvent may be removed by way of a variety of techniques known to those skilled in the art, for example evaporation (under reduced pressure or otherwise), freeze-drying, or any solvent removal (drying) process that removes solvent (such as water) while maintaining the integrity of the active ingredient. Freeze-drying is preferred.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a freeze-dried (lyophilised) solid composition of the invention.

In the preparation of solid compositions of the invention, the skilled person will appreciate that appropriate additional excipients may be added at a suitable stage prior to removal of diluent/carrier. For example, in the case

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

18

of aqueous solutions, pH may be controlled and/or adjusted as hereinbefore described. Furthermore, an appropriate additional excipient may be added with a view to aiding the formation of a solid composition of the invention during the process of diluent/carrier removal (e.g. mannitol, sucrose, glucose, mannose or trehalose).

It is preferred that solid compositions of the invention comprising Compounds A, B, C or D each in the form of the free base, or Compound A, benzenesulphonic acid salt are provided in a form in which either one or more further excipients, or up to 10% (w/w) diluent/carrier, are also included in the composition.

Solid compositions of Compounds A, B, C or D, or salts thereof, thus include those in which the solvent (e.g. water) content, other than solvents of crystallisation is no more than 10%, such as less than 2% unbound solvent, such as water.

Formulations of the invention may be sterilised, for example by sterile filtration or autoclavation, and/or filled into primary packages, such as vials, cartridges and pre-filled syringes. Such processing steps may also take place prior to drying to form a solid composition of the invention.

Before administration, the dried solid composition may be reconstituted and/or diluted in, for instance, water, physiological saline, glucose solution or any other suitable solution.

The formulations of the invention are useful in the delivery of Compound A, Compound B, Compound C and Compound D, and pharmaceutically-acceptable salts of any of these compounds, to patients. As Compounds A, B,

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

19

C and D, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, are useful in both the prophylaxis and the treatment of cardiac arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias (such as atrial fibrillation (e.g. atrial flutter)), the formulations of the invention are also expected to be useful in the treatment of
5 such disorders.

The formulations (and indeed the concentrated formulations and solid compositions) of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in
10 which arrhythmias are believed to play a major role, including ischaemic heart disease, sudden heart attack, myocardial infarction, heart failure, cardiac surgery and thromboembolic events. Such formulations/concentrated formulations/solid compositions are also useful in such treatment where, for example, a rapid therapeutic response is required (e.g. in the treatment of
15 acute problems), or, in the case of parenteral administration, when peroral delivery to the gastrointestinal tract is incapable of providing sufficient systemic uptake within the required time-frame.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of
20 treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a formulation of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

For the avoidance of doubt, by "treatment" we include the therapeutic
25 treatment, as well as the prophylaxis, of a condition.

Formulations of the invention have the advantage that they may provide an immediate release of Compound A, Compound B, Compound C, Compound

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

20

D or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these compounds, which compound/salts are effective against cardiac arrhythmias.

Formulations of the invention may also have the advantage that they may be prepared using established pharmaceutical processing methods and employ materials that are approved for use in foods or pharmaceuticals or of like regulatory status.

Suitable amounts of active ingredient in formulations (oral or parenteral), concentrated formulations, and solid compositions, of the invention depend upon many factors, such as the nature of that ingredient (free base/salt etc), the dose that is required in an oral formulation or in a final "ready to use" parenteral formulation that is, or is to be, prepared, and the nature, and amounts, of other constituents of the formulation. However, typical daily doses of Compound A, Compound B, Compound C, Compound D, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, are in the range 10 to 2000 mg, e.g. 30 to 1200 mg of free base (i.e., in the case of a salt, excluding any weight resulting from the presence of a counter ion), irrespective of the number of individual doses that are administered during the course of that day. (The skilled person will appreciate that in the case of immediate release parenteral formulations, such as those of the invention, administration may be continuous (e.g. by way of infusion).) Preferred daily doses are in the range 50 to 1000 mg.

Examples

The invention is illustrated by way of the following Examples.

Preparation APreparation of Compound A and Benzenesulphonate Salt Thereof(i) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitrile

5 Alternative 1 A mixture of 4-fluorobenzonitrile (12.0 g, 99.1 mmol) and 3-amino-1-propanol (59.6 g, 793 mmol) was stirred at 80°C under an inert atmosphere for 3 hours before water (150 mL) was added. The mixture was allowed to cool to room temperature, and was then extracted with diethyl ether. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and
10 concentrated *in vacuo* to yield 17 g (97%) of the sub-title compound as an oil that crystallised upon standing.

Alternative 2 4-Fluorobenzonitrile (24.6 g, 0.203 mol, Aldrich 99%) was added to 3-amino-1-propanol (122.0 g, 1.625 mol, 8 equiv., Aldrich 99%) and the mixture heated to 80°C for 5 hours, under nitrogen. The solution
15 was allowed to cool to 22°C and water (300 mL) was added. The cloudy solution was extracted twice with methylene chloride (300 mL and 200 mL) and the combined methylene chloride extracts were washed with water (300 mL; GC analysis of organic layer gave ~1.0 area% aminopropanol remaining).

20 Alternative 3 To 4-fluorobenzonitrile (30.29 g, 247.7 mmol, 1.0 eq), was added 3-amino-1-propanol (150 mL, 148.8 g, 1981.5 mmol, 8.0 eq). The mixture was stirred under nitrogen at room temperature (27°C) until all of the solid had dissolved. The solution was heated (oil bath) to 77°C and kept at this temperature for 7 hours, before being stirred at ambient temperature
25 overnight (14 hours). Water (365 mL) was added, and the resultant cloudy solution was extracted with dichloromethane (365 mL, then 245 mL). The combined organic layers were washed with water (365 mL). The DCM solution of the product was dried by distillation: solvent (200 mL) was

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

22

removed and replaced with fresh DCM (200 mL). More solvent (250 mL) was removed to bring the total solvent volume to 365 mL.

(ii) 3-(4-Cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulfonate

5 Alternative I A cooled (0°C) solution of 4-[(3-hydroxypropyl)-amino]benzonitrile (from step (i) (Alternative 1) above; 17 g, 96.5 mmol) in dry MeCN (195 mL) was treated with triethylamine (9.8 g, 96.5 mmol) and then *p*-toluenesulfonyl chloride (20.2 g, 106 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 90 minutes before being concentrated *in vacuo*. Water
10 (200 mL) was added to the residue, and the aqueous solution was extracted with DCM. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by crystallisation from *iso*-propanol to yield 24.6 g (77%) of the title compound.

Alternative II The solution of the crude 4-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzonitrile (from step (i) (Alternative 2) above) was concentrated to a
15 volume of 300 mL by distillation and a further 200 mL methylene chloride added and re-distilled to 300 mL (solution water by Karl-Fischer 0.07%). Triethylamine (20.55 g, 0.203 mol), followed by 4-(*N,N*-dimethyl-amino)pyridine (248 mg, 2.0 mmol) was added and the solution was cooled
20 to 0°C. A solution of tosyl chloride (38.70 g, 0.203 mol) in methylene chloride (150 mL) added over *ca.* 30 minutes with cooling and good agitation, allowing the temperature to rise to 5°C. The reaction was stirred for 23 hours in the range 3 to 5°C under nitrogen. (After 5 hours, triethylamine hydrochloride precipitation occurred. TLC showed very little
25 if any further conversion of residual cyano alcohol at 20-23 hours.) Water (300 mL) was added and the layers vigorously agitated for 15 min. The organic solution was concentrated by distillation at 35 to 40°C to a volume of *ca.* 60 to 70 mL. *iso*-Propanol (100 mL) was added over 5 minutes. (At this stage, some granular precipitation of product occurred prior to addition

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

23

of *iso*-propanol. Crystallization occurred rapidly upon addition of *iso*-propanol.) Distillation was continued using vacuum to remove the last of the methylene chloride. (A further ~30 mL was removed and the distillate was checked by GC for the absence of methylene chloride.) The crystal
5 slurry was cooled to 0 to 5°C over *ca.* 1 hour with slow agitation and held for one hour at 0-5°C. The crystals were filtered on a medium sinter and the compacted damp filter cake carefully washed with cold (0°C) *iso*-propanol (80 mL). The filter cake was dried under vacuum and a stream of nitrogen overnight. Yield : 52.6 g, 78.4 mole% ; HPLC : 99.64 area%.

10

Microanalysis : found (theory) : %C :61.60 (61.67); %H :5.41 (5.49); %N : 8.44 (8.47); %S : 9.71(9.70).

(iii) *N,N*-Bis(2-oxiranylmethyl)benzenesulphonamide

15 Water (2.5 L, 10 vol.) followed by epichlorohydrin (500 mL, 4 eq.) were added to benzenesulphonamide (250 g, 1 eq.). The reactants were heated to 40°C. Aqueous sodium hydroxide (130 g in 275 mL of water) was added such that the temperature of the reaction remained between 40°C and 43°C. This took approximately 2 hours. (The rate of sodium hydroxide addition
20 needs to be slower at the start of the addition than at the end in order to keep within the temperature range stated.) After the addition of sodium hydroxide was complete, the reaction was stirred at 40°C for 2 hours, then at ambient temperature overnight. The excess epichlorohydrin was removed as a water azeotrope by vacuum distillation (*ca.* 40 mbar, internal temp
25 30°C), until no more epichlorohydrin distilled. Dichloromethane (1L) was added and the mixture stirred rapidly for 15 minutes. The phases were allowed to separate (this took 10 minutes although totally clear phases are obtained after standing overnight). The phases were separated and the dichloromethane solution used in the subsequent step below.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

24

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, *J* 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

- 5 (iv) 5-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-phenylsulphonyl-1,5-diazacyclooctane
 IMS (2.5 L, 10 vol) was added to the dichloromethane solution from step
 (iii) above. The solution was distilled until the internal temperature reached
 70°C. Approximately 1250 mL of solvent was collected. More IMS
 (2.5 L, 10 vol) was added followed by benzylamine (120 mL, 0.7 eq.) in one
 10 portion (no exotherm seen), and the reaction was heated at reflux for 6 hours
 (no change from 2 hour sampling point). More benzylamine was added (15
 mL) and the solution was heated for a further 2 hours. The IMS was
 distilled off (ca. 3.25 L) and toluene was added (2.5 L). More solvent was
 distilled (ca. 2.4 L) and then further toluene added (1 L). The head
 15 temperature was now 110°C. A further 250 mL of solvent was collected at
 110°C. Theoretically, this left the product in ca. 2.4 L of toluene at 110°C.
 This solution was used in the next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m,
 ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3.73 (2H, s,
 20 CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54
 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd,
 CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83
 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a))

(Data taken from purified material comprising a 1:1 mixture of *trans*- (a),
 25 and *cis*-diol (b))

(v) 3-Benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The toluene solution from the previous step (iv) above was cooled to 50°C.
 Anhydrous methanesulphonic acid (0.2 L) was added. This caused a

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

25

temperature rise from 50°C to 64°C. After 10 minutes, methanesulphonic acid was added (1 L) and the reaction heated to 110°C for 5 hours. Toluene was then distilled from the reaction; 1.23 L was collected. (Note that the internal temperature should not be allowed higher than 110°C at any stage otherwise the yield will be decreased.) The reaction was then cooled to 50°C and a vacuum applied to remove the rest of the toluene. Heating to 110°C and 650 mbar allowed a further 0.53 L to be removed. (If the toluene can be removed at a lower temperature and pressure then that is beneficial.) The reaction was then left to cool to 30°C and deionised water (250 mL) was added. This caused the temperature to rise from 30°C to 45°C. More water (2.15 L) was added over a total time of 30 minutes such that the temperature was less than 54°C. The solution was cooled to 30°C and then dichloromethane (2 L) was added. With external cooling and rapid stirring, the reaction mixture was basified by adding aqueous sodium hydroxide (10 M, 2 L) at a rate that kept the internal temperature below 38°C. This took 80 minutes. The stirring was stopped and the phases separated in 3 minutes. The layers were partitioned. IMS (2 L) was added to the dichloromethane solution and distillation started. Solvent (2.44 L) was collected until the head temperature reached 70°C. Theoretically, this left the product in 1.56 L of IMS. The solution was then allowed to cool to ambient temperature overnight with slow stirring. The solid product that precipitated was filtered and washed with IMS (0.5 L) to give a fawn-coloured product that, on drying at 50°C, in vacuum, gave 50.8 g (8.9% over 3 steps). 20.0 g of this product was dissolved in acetonitrile (100 mL) at reflux to give a pale yellow solution. After cooling to ambient temperature, the crystals that formed were collected by filtration and washed with acetonitrile (100 mL). The product was dried *in vacuo* at 40°C for 1 hour to give 17.5 g (87%) of sub-title compound.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

26

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

(vi) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl

- 5 Concentrated hydrobromic acid (1.2 L, 3 rel. vol.) was added to solid 3-benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (400 g, see step (v) above) and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere. The solid dissolved in the acid at 95°C. After heating the reaction for 8 hours, HPLC analysis showed that the reaction was complete.
- 10 The contents were cooled to room temperature. Toluene (1.2 L, 3 rel. vol.) was added and the mixture stirred vigorously for 15 minutes. Stirring was stopped and the phases were partitioned. The toluene phase was discarded along with a small amount of interfacial material. The acidic phase was returned to the original reaction vessel and
- 15 sodium hydroxide (10 M, 1.4 L, 3.5 rel. vol.) was added in one portion. The internal temperature rose from 30°C to 80°C. The pH was checked to ensure it was >14. Toluene (1.6 L, 4 rel. vol.) was added and the temperature fell from 80°C to 60°C. After vigorous stirring for 30 minutes, the phases were partitioned. The aqueous layer was discarded along with a
- 20 small amount of interfacial material. The toluene phase was returned to the original reaction vessel, and 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.) was added. The temperature was adjusted to between 40°C and 45°C. Concentrated hydrochloric acid (200 mL) was added over 45 minutes such that the temperature remained at between 40°C and 45°C. A white precipitate
- 25 formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C. The product was collected by filtration, washed with 2-propanol (0.8 L, 2 rel vol.), dried by suction and then further dried in a vacuum oven at 40°C. Yield = 297 g (91%).

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

27

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + 4$ drops D_2O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

API MS: $m/z = 219$ [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$.

5 (vii) 3,3-Dimethyl-1-[9-oxa-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-butanone

Water (500 mL, 5 vol.) followed by 1-chloropinacolone (45.8 mL, 1 eq.) were added to sodium bicarbonate (114.2 g, 4 eq.). A solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl (100.0 g; see step (vi) above) 10 in water (300 mL, 3 vol.) was added slowly, so that the evolution of carbon dioxide was controlled (20 mins.). The reaction mixture was heated at 65 to 70°C for 4 hours. After cooling to ambient temperature, dichloromethane (400 mL, 4 vol.) was added and, after stirring for 15 minutes, the phases were separated. The aqueous phase was washed with dichloromethane (400 15 mL, 4 vol.) and the organic extracts combined. The solution was distilled and solvent collected (550 mL). Ethanol (1 L) was added and the distillation continued. Further solvent was collected (600 mL). Ethanol (1 L) was added and the distillation continued. Further solvent was collected (500 mL) (the head temperature was now 77°C). This solution 20 (theoretically containing 1150 mL of ethanol) was used directly in the next step.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.21 (9H, s), 2.01-2.59 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 7.26 (2H, d, J 7.6), 7.33 (1H, dd, J 7.6, 7.6), 7.47 (2H, d, J 7.6).

25

(viii) 3,3-Dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone

Palladium on charcoal (44 g, 0.4 wt. eq. of 61% wet catalyst, Johnson Matthey Type 440L) was added to the ethanol solution from the previous step (vii) above. The mixture was hydrogenated at 4 bar. The reaction was

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

28

considered complete after 5 hours. The catalyst was removed by filtration and washed with ethanol (200 mL). The combined ethanol filtrates were/may be used in step (ix) below. Solution assay gave 61.8 g of title product in ethanol (theoretically 1.35 L; measured 1.65 L). A portion of the product was isolated and purified. Analysis was performed on the purified product.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.17 (9H, s), 2.69 (2H, dt, *J* 11.4, 2.4), 2.93 (2H, d, *J* 10.8), 3.02 (2H, d, *J* 13.8), 3.26 (2H, s), 3.32 (2H, dt, *J* 14.1), 3.61 (2H, br s).

10

This reaction may also be performed using a lower weight ratio of catalyst to benzylated starting material. This may be achieved in several different ways, for example by using different catalysts (such as Pd/C with a metal loading different from that in the Type 440L catalyst employed above, or Rh/C) and/or by improving the mass transfer properties of the reaction mixture (the skilled person will appreciate that improved mass transfer may be obtained, for example, by performing the hydrogenation on a scale larger than that described in the above reaction). Using such techniques, the weight ratio of catalyst to starting material may be reduced below 4:10 (e.g. between 4:10 and 1:20).

20

(ix) Compound A, benzenesulphonic acid salt monohydrate

Method 1

Potassium carbonate (56.6 g, 1.5 equiv) and 3-(4-cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulphonate (see step (ii) above, 90.3 g, 1 equiv) were added to an ethanol solution of 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone (see step (viii) above; 61.8 g from assay in 1.65 L). The reaction was heated at 80°C for 4 hours. An assay showed some reactant

25

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

29
remained (8.3 g), so more 3-(4-cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulphonate (12.2 g) was added, and the resultant was heated at 80°C for 4 hours. Solvent (1.35 L) was distilled, then *iso*-propyl acetate (2.5 L) added. Solvent (2.51 L) was removed. *iso*-Propyl acetate (2.5 L) was added. Solvent (0.725 L) was removed. The internal temperature was now at 88°C. Solvent (0.825 L) was removed, leaving the product as an *iso*-propyl acetate solution (theoretically in 2.04 L). After cooling to 34°C, water (0.5 L) was added. There was a black suspension, possibly of Pd, in the mixture. The pH of the aqueous phase was 11. Sodium hydroxide (1 M, 0.31 L) was added, so that the temperature was less than 25°C, and the mixture was stirred vigorously for 5 minutes. The pH of the aqueous phase was 12. The phases were separated and the aqueous phase discarded. More water (0.5 L) was added, and the phases were separated. The aqueous phase was discarded. The remaining ester solution was filtered to remove suspended particles, and the filtrate was then made up to exactly 2 L. The solution was then split into 2 x 1 L portions.

(In order to avoid producing sub-title product comprising a high palladium content, the following treatment may be performed: Deloxan® resin (12.5 g, 25 wt%) was added to the solution of the free base (1 L), and the mixture heated at reflux with vigorous stirring for 5 hours. The solution was then cooled to room temperature, and was stirred for 2 days. The resin was removed by filtration.)

An assay was performed to calculate the required amount of benzenesulphonic acid, to make the benzenesulphonate salt.

A solution of benzenesulphonic acid (20.04 g, 1 eq., assuming acid was pure monohydrate) in isopropyl acetate (200 mL) was added over 5 minutes

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

30

(better to add slower if possible) with vigorous stirring to the solution of the free base (1 L) and a pale yellow precipitate formed. The temperature rose from 18°C to 22°C. After 10 minutes, the mixture was cooled to 10°C and the product collected by filtration. The product was washed with *iso*-propyl acetate (250 mL), sucked dry on the filter then dried under vacuum at 40°C for 2 days to give 59.0 g (61% from 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2HCl).

(The crude benzenesulphonate salt was alternatively prepared by the addition of a 70% (w/w) aqueous solution of benzenesulphonic acid to an ethanolic solution of the free base.)

The crude sub-title product is isolated as a monohydrate.

Ethanol (500 mL) and water (250 mL) were added to crude sub-title compound (50.0 g). The solution was heated to 75°C. Material was all dissolved at 55°C. The solution was held at 75°C for 5 minutes, then cooled to 5°C over 1 hour. Precipitation started at 18°C. The cold solution was filtered and the filtrate washed with ethanol:water (2:1; 150 mL), sucked dry on the filter, and then dried *in vacuo* at 40°C to give pure sub-title product (41.2 g, 82%).

(This recrystallisation may be carried out with greater volumes of solvent if necessary to fit the reaction vessels e.g.

EtOH : water 2:1, 45 vol. (gave 62% recovery)

EtOH : water 6:1, 35 vol. (gave 70% recovery).)

The sub-title product was isolated as the monohydrate following the recrystallisation (as determined by single crystal X-ray diffraction).

Method 2(a) 3-(4-Cyanoanilino)propyl benzenesulfonate

To the solution of 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrile (from step (i))

5 Alternative 3 above, assumed 43.65 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (360 mL total solution volume) was added, sequentially, triethylamine (52 mL, 37.60 g, 371.55 mmol, 1.5 eq) and trimethylamine hydrochloride (11.89 g, 123.85 mmol, 0.5 eq) in one portion. The yellow solution was cooled to -20°C (using an acetone/dry ice bath or a cold plate),

10 and treated with a solution of benzenesulfonyl chloride (32 mL, 43.74 g, 247.7 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (220 mL, 5 vols with respect to the cyanoalcohol) *via* a pressure equalising dropping funnel. The solution was added portionwise such that the internal temperature did not exceed -14°C. The addition took 25 minutes to complete. The mixture was then stirred for

15 35 minutes at between -15 and -10°C. Water (365 mL) was added and the temperature rose to 10°C. The mixture was cooled back to 0°C and stirred vigorously for 15 minutes. The organic layer (volume 570 mL) was collected and distilled at atmospheric pressure to remove DCM (450 mL, pot temperature 40-42°C, still-head temperature 38-39°C). Ethanol (250

20 mL) was added, and the solution was allowed to cool to below 30°C before turning on the vacuum. More solvent was removed (40 mL was collected, pressure 5.2 kPa (52 mbar), pot and still-head temperatures were 21-23°C), and the product gradually came out of solution. The distillation was stopped at this point, and more ethanol (50 mL) was added. The mixture was

25 warmed (hot water bath at 50°C) to 40°C to dissolve all the solid, and water (90 mL) was added slowly *via* a dropping funnel. The solution was stirred slowly at room temperature (20°C) overnight (15 hours), by which time some product had crystallised out. The mixture was cooled to -5°C (ice/methanol bath) and stirred at this temperature for 20 minutes before

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

32

collecting the pale yellow solid by filtration. The solid was washed with an ethanol/water mixture (42 mL EtOH, 8 mL H₂O), and suction dried for 30 minutes before drying to constant weight in the vacuum oven (40°C, 72 hours). The mass of crude product obtained was 47.42 g (149.9 mmole, 60%). Ethanol (160 mL, 8 vols) was added to the crude product (20.00 g, 63.22 mmol, 1.0 eq). The mixture was stirred under nitrogen and warmed to 40°C using a hot water bath. On reaching this temperature, all of the solid had dissolved to give a clear, yellow solution. Water (60 mL, 3 vols) was added dropwise over a period of 10 minutes, whilst the internal temperature was maintained in the range 38-41°C. The water bath was removed, and the solution was allowed to cool to 25°C over 40 minutes, by which time crystallisation had begun. The mixture was cooled to -5°C over 10 minutes, then held at this temperature for a further 10 minutes. The pale yellow solid was collected by filtration, suction dried for 10 minutes, then dried to constant weight in a vacuum oven (40°C, 15 hours). The mass of sub-title compound obtained was 18.51 g (58.51 mmol, 93% (from the crude product)).

(b) Compound A, benzenesulphonic acid salt monohydrate

To an ethanol solution (total volume 770 mL, approx. 20 vols with respect to the amine) of 3,3-dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanone (assumed 34.97 g (verified by assay), 154.5 mmol, 1.0 eq; see step (viii) above) was added 3-(4-cyanoanilino)propyl benzenesulfonate (49.05 g, 154.52 mmol, 1.0 eq; see step (a) above) in one portion. The resultant mixture was heated at 74°C for 6 hours, then stirred at room temperature (20°C) for 65 hours (over the weekend; the skilled person will appreciate that the reaction will also succeed without this prolonged stirring at room temperature). Ethanol (370 mL) was removed, and water (200 mL) was added (this gave a 2:1 EtOH:H₂O mixture, total volume 600 mL). Upon

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

33

adding the water, the pot temperature fell from 80°C to 61°C. The solution was re-heated to 70°C, then allowed to cool naturally to ambient temperature overnight (19 hours), whilst stirring slowly. A solid was observed at this stage. The mixture was cooled to 0°C and then stirred at this temperature for 15 minutes before collecting the off-white solid by filtration. The solid was washed with a cold 2:1 mixture of ethanol:water (150 mL), suction dried for 1.25 hours, then oven-dried (40°C, 20 hours). The mass of crude product obtained was 57.91 g (103.3 mmol, 60%).

- 10 The crude product was found to be 98.47% pure (as determined by HPLC analysis), and was recrystallised (using the procedure detailed below) to give the sub-title compound in a purity of 99.75% (84% recovery).

Recrystallisation procedure:

- 15 Ethanol (562 mL) and water (281 mL) were added to the crude product obtained above (56.2 g). The solution was heated to 75°C. All material dissolved at 55°C. The solution was held at 75°C for 5 minutes, before being cooled to 5°C over 1.5 hours. Precipitation started at 35°C. The cold solution was filtered and the collected precipitate was washed with ethanol :
20 water (2:1, 168 mL). The solid material was sucked dry on the filter, before being dried *in vacuo* at 40°C to give product (47.1 g, 84%).

(x) Compound A (free base)

- 25 Method I

Crude benzenesulphonate salt (50.0 g, 1.0 equiv, from step (ix) above; Method 1) was added to aqueous sodium hydroxide (1M, 500 mL) washing in with dichloromethane (1.0 L, 20 vol). The combined mixture was stirred for 15 minutes. The layers were then separated and a small amount of

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

34

interfacial material was left with the upper aqueous layer. Ethanol (500 mL, 10 vol) was added to the dichloromethane solution and then solvent was removed by distillation (1.25 L). The still head temperature was now at 78°C. The solution was allowed to cool to below reflux and ethanol (250 mL, 5 vol.) was added. Solvent was removed (250 mL). This warm solution was diluted with ethanol to 890 mL, 17.8 vol. (25 vol. assuming 100% conversion to free base). After heating to reflux the solution was cooled slowly. At 5°C a seed of title compound was added. Crystallisation began and the mixture was stirred at 5°C for 30 minutes. The product was collected by filtration and washed with ethanol (2 x 50 mL, 2 x 1 vol.). The product was then dried in a vacuum oven at 40°C for 60 hours to give an off-white powder (26.3 g; 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.82 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.47 (2H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.36-3.33 (4H, m), 3.26 (2H, t), 3.12 (2H, d), 2.90 (2H, d), 2.28-2.21 (2H, m), 1.06 (9H, s).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 24.07, 26.38, 41.52, 43.52, 56.17, 56.47, 63.17, 68.46, 96.61, 111.64, 121.03, 133.43.

MS (ES): *m/z* = 385.1 (M+H)⁺

20 Method II

A mixture of 4-[[3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino]-benzonitrile (see Preparation B(I)(vi) below; 5.73 g, 0.02 mol), K₂CO₃ (11.05 g, 0.08 mol) in MeCN (300 mL) was treated with 1-chloropinacolone (4.44 g, 0.032 mol). The mixture was stirred at 50°C overnight before DCM was added and the mixture filtered. The filter cake was then washed with a mixture of DCM and MeCN before the solvent was evaporated from the filtrate. The resulting residue was purified by chromatography on silica, eluting with a gradient of ethyl acetate : methanol : ammoniacal methanol (95:5:0 to 95:0:5), to give the title compound (5.8 g, 73.9%).

Preparation B(I)Preparation of Compound B (Method I)5 (i) tert-Butyl 2-bromoethylcarbamate

Sodium bicarbonate (6.15 g, 0.073 mol) and di-*t*-butyl dicarbonate (11.18 g, 0.051 mol) were dissolved in a mixture of H₂O (50 mL) and dichloromethane (150 mL), then cooled to 0°C. 2-Bromoethylamine hydrobromide (10.0 g, 0.049 mol) was added slowly as a solid, and the
10 reaction was stirred overnight at 25°C. The dichloromethane layer was separated, washed with H₂O (200 mL) and washed with a solution of potassium hydrogensulphate (150 mL, pH = 3.5). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude oil was chromatographed on silica gel, eluting with dichloromethane to afford 7.87
15 g (72%) of the sub-title compound as a clear, colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (bs, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

API-MS: (M+1-C₅H₉O₂) 126 m/z

20 (ii) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl

This is an alternative preparation to that described in Preparation A(vi) above. A 3L, three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. Aqueous hydrobromic acid (48%, 0.76 L, 4.51 mol) was added to solid 3-benzyl-7-(phenylsulphonyl)-9-oxa-
25 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (190 g, 0.53 mol, see Preparation A(v) above) and the mixture was heated to reflux under nitrogen. The solid dissolved at 90°C. After heating the mixture for 12 hours, GC analysis showed that the reaction was complete. The contents were cooled to room temperature. Toluene (0.6L) was added and the mixture was stirred for a

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

36

few minutes. The phases were separated. The aqueous phase was returned to the original reaction vessel and aqueous sodium hydroxide (10M, 0.85 L, 8.5 mol) was added in one portion. The internal temperature rose to 80°C and the mixture was strongly basic. Toluene (0.8 L) was added when the internal temperature dropped to 55°C. After stirring vigorously for 30 minutes, the toluene phase was separated and returned to the original reaction vessel. 2-Propanol (1.9 L) was added and the internal temperature was adjusted to between 40°C and 50°C. Concentrated hydrochloric acid was added (until acidic) at such a rate to maintain the temperature between 40°C and 50°C. A white precipitate formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C. The white powder was collected by filtration, washed with 2-propanol (0.4 L), dried by pulling air through the sample for ten minutes, and then further dried in a vacuum oven at 40°C. Yield: 130 g (84%).

15

(iii) tert-Butyl 7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride

A 5L, three-necked flask was equipped with an overhead stirrer, a thermometer and a nitrogen bubbler. Water (1.4 L), dichloromethane (1.4 L), sodium bicarbonate (150 g, 1.79 mol) and 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane x 2 HCl (130 g, 0.447 mol, from step (ii) above) were all charged in order. The mixture was stirred rapidly for ten minutes and then di-tert-butyl dicarbonate (0.113 L, 0.491 mol) was added slowly. The mixture was stirred rapidly for three hours at room temperature. The organic layer was separated, dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford 160 g of an off-white solid. The off-white solid was charged into a 3L, three-necked flask equipped with an overhead stirrer, a thermometer and an addition funnel. Ethyl acetate (0.6 L) was charged and the clear solution was cooled to -10°C. A solution of HCl in dioxane (4 M)

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

37

was added dropwise until the pH was less than 4. The hydrochloride salt precipitated and the mixture was stirred for an additional hour. The product was collected by filtration, washed with ethyl acetate (0.1 L), and dried overnight in a vacuum oven. The white crystalline product weighed 146 g (92% yield).

(iv) *tert*-Butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride

Hydrochloride salt from step (iii) above (146 g, 0.411 mol) and 20% Pd(OH)₂-C (7.5 g) were charged to a Parr hydrogenator bottle. Methanol (0.5 L) was added and the bottle was shaken vigorously under an atmosphere of hydrogen at 3.5 bar. The reaction was monitored by GC analysis and was found to be complete after one hour. The catalyst was filtered and the filtrate was concentrated to afford an off-white crystalline product. The crude product was dissolved in hot acetonitrile (1.2 L), and then filtered while hot. The filtrate was diluted with ethyl acetate (1.2 L). The clear solution was allowed to stand overnight at room temperature. The first crop of crystals was collected and dried under vacuum to afford 52 g of sub-title compound as a white solid. The filtrate was concentrated to near dryness, then dissolved in hot acetonitrile (0.4 L), and diluted with ethyl acetate (0.4 L). A second crop of crystals (38 g) was obtained after cooling the solution to 10°C. Both crops were found to be comparable by GC analysis and ¹H NMR analyses. Combined yield: 90 g (83%).

(v) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The hydrochloride salt of *tert*-butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (see step (iv) above; 1.1 g, 4.15 mmol) was mixed with MeCN (46 mL), water (2.5 mL) and K₂CO₃ (3.5 g, 25 mmol). The mixture was

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

38

stirred for 4 h before CHCl_3 was added and the mixture was filtered through Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give 0.933 g of the free base. This was then mixed with 3-(4-cyanoanilino)propyl 4-methylbenzenesulphonate (see Preparation A(ii) above; 2.1 g, 6.2 mmol) and K_2CO_3 (0.86 g, 6.2 mmol) in MeCN (18 mL). The resulting mixture was stirred overnight at 60°C before being concentrated *in vacuo*. The residue was treated with DCM (250 mL) and 1 M NaOH (50 mL). The layers were separated and the DCM layer washed twice with aqueous NaHCO_3 , before being dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography, eluting with a gradient of toluene : ethyl acetate : triethylamine (2:1:0 to 1000:1000:1), to give 1.47 g (91%) of the sub-title compound.

(vi) 4-{{[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzo-
nitrile

The sub-title compound was obtained in 96% yield using an analogous procedure to those described in Preparations C(v) and D(iii) below, using *tert*-butyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (from step (v) above).

20

(vii) Compound B

To a solution of *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (4.21 g, 0.019 mol; see step (i) above) in DMF (65 mL) was added 4-{{[3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzonitrile (see step (vi) above, 4.48 g, 0.016 mol) and triethylamine (3.27 mL, 0.024 mol). The mixture was stirred overnight at 35°C and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (80 mL) and washed with saturated sodium chloride. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (1 x 150 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

39

concentrated *in vacuo*. The crude red-brown oil was chromatographed (x2) on silica gel eluting with chloroform:methanol:conc. NH₄OH (9:1:0.02) to afford 3.75 g (56%) of the title compound.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.64-6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.94 (bs, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.01 (bs, 4H), 2.47-2.59 (m, 8H), 1.90 (bs, 2H), 1.39 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 158.5, 134.7, 121.9, 113.2, 97.7, 80.3, 69.2, 58.8, 58.1, 57.5, 57.3, 41.9, 38.3, 28.9, 26.2.

API-MS: (M+1) = 430 m/z

10

Preparation B(II)

Preparation of Compound B (Method II)

(i) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester

15

Alternative 1

(a) 2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)ethyl tosylate

20 A solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (28.40 g, 148 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added dropwise over 30 minutes at 0°C to a mixture of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (20 g, 120 mmol), triethylamine (18.80 g, 186 mmol) and trimethylammonium chloride (1.18 g, 12.4 mmol) in dichloromethane (120 mL). The mixture was stirred
25 at 0°C for 1 hour then filtered, washing with dichloromethane (100 mL). The filtrate was washed with 10% citric acid (3 x 100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried with magnesium sulfate and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give an oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (40 mL) and then *iso*-hexane

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

40

(160 mL) was added slowly. The resultant slurry was stirred at room temperature for 17 hours and then filtered. The collected solid was washed with *iso*-hexane (240 mL) to yield the sub-title compound as a colourless powder (25 g, 64%).

5 m.p. 64-66°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 2.45 (3H, s), 3.38 (2H, q), 4.07 (2H, t), 4.83 (1H, bs) 7.34 (2H, d), 7.87 (2H, d).

MS : m/z = 216 (MH^+ (316)-Boc).

10 (b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester

A solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see Preparation A(vi) above; 10 g, 34 mmol) in water (25 mL) was added slowly to a solution of sodium bicarbonate (10 g, 119 mmol) in water 10 mL). More water (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A solution of 2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl tosylate (see step (a) above; 11.92 g, 37 mmol) in toluene (40 mL) was added. This mixture was then heated at 65-70°C for 7 hours before stirring at room temperature overnight. The reaction was reheated to 50°C and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with toluene (40 mL) at 50°C. The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate (25 mL). The solvents were evaporated under reduced pressure to yield a mixture of oil and solid (13 g, >100%). Ethyl acetate (50 mL) and citric acid (10%, 25 mL) were added to a portion of the oily solid (5 g, 138 mmol). The aqueous layer was separated and the organic layer washed again with citric acid (10%, 20 mL). The aqueous layers were combined and treated with solid sodium bicarbonate until neutral. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL), dried over magnesium sulfate and filtered. The

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

41

filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure to give the sub-
title compound as a colourless semi-solid, which solidified fully when
stored in the refrigerator (4.68 g, 93%).

m.p. 58-60°C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.38-2.57 (4H, m), 2.6-2.68
(2H, m), 2.75-2.85 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.26 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.17
(1H, bs), 7.2-7.4 (5H, m).

MS: m/z = 362 (MH^+).

10 Alternative 2

(a) 3-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]propionamide

Triethylamine (3.60 g, 35.7 mmol) was added slowly to a solution of
3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see
15 Preparation A(vi) above; 5 g, 17 mmol) in ethanol (50 mL). Acrylamide
(1.34 g, 18 mmol) was added to this mixture, which was then heated at
reflux for 7 hours. The reaction mixture was then concentrated under
reduced pressure. Water (50 mL) and sodium hydroxide (1 M, 150 mL)
were added to the residue and the mixture extracted with ethyl acetate
20 (2 x 200 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium
sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless
solid. This was recrystallised from ethyl acetate (50 mL) to give the sub-
title compound (3.80 g, 76%).

m.p. 157-159°C.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.39 (2H, t), 2.42-2.61 (6H, m), 2.82-2.95
(4H, m), 3.39 (2H, s), 3.91 (2H, bs), 5.07 (1H, bs), 7.18-7.21 (2H, m), 7.25-
7.39 (3H, m), 9.5 (1H, bs).

MS: m/z = 290 (MH^+).

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

42

(b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester

N-Bromosuccinimide (6.0 g, 33 mmol) was added in portions over 1 minute to a solution of 3-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl-propionamide (see step (a) above; 5 g, 12 mmol) in potassium *tert*-butoxide in *tert*-butanol (1 M, 81 mL) and *tert*-butanol (20 mL). The mixture was then heated at 60-65°C for 30 minutes. The reaction was allowed to come to room temperature and then water (100 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered (washing the filter cake with ethyl acetate (50 mL)) and then the filtrate concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound as a brown oil (6.5 g, >100%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.4-2.58 (4H, m), 2.58-2.7 (2H, m) 2.75-2.91 (4H, m), 3.22 (2H, q), 3.28 (2H, s), 3.83 (2H, bs), 6.19 (1H, bs) 7.2-7.42 (5H, m).

MS: m/z = 316 (MH⁺).

Alternative 3

20

(a) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

All volumes and equivalents are measured with respect to the amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see Preparation A(vi) above) used. Toluene (420 mL, 7 vols) and aqueous sodium hydroxide solution (2M, 420 mL, 7 vols, 4.0 eq) were added to 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (60.07 g, 206.03 mmole, 1.0 eq., see Preparation A(vi) above). The mixture was stirred under nitrogen, heated to 60°C and held at this temperature for 30 minutes by which time two clear layers had formed. The lower, aqueous

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

43

layer was removed, and the toluene solution of sub-title compound (free base) was azeodried at atmospheric pressure (total volume of solvent removed = 430 mL; total volume of toluene added = 430 mL), then concentrated to a volume of 240 mL (4 vols). Karl Fischer analysis at this stage showed 0.06% water in the solution. The dried solution of sub-title compound (theoretically 44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq) was used as such in a subsequent step.

(b) 2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate

Triethylamine (65 mL, 465.3 mmole, 1.5 eq) was added in one portion to a solution of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (50.11 g, 310.2 mmole, 1.0 eq) in dichloromethane (250 mL, 5 vols). The solution was cooled to -10°C and trimethylamine hydrochloride (14.84 g, 155.1 mmole, 0.5 eq) was added in one portion. The resultant mixture was cooled further to -15°C, stirred for 5 minutes, then treated with a solution of mesitylenesulfonyl chloride (74.74 g, 341.2 mmole, 1.1 eq) in dichloromethane (250 mL, 5 vols), over 28 minutes such that the internal temperature remained below -10°C. Once the addition was complete a precipitate had formed and the mixture was stirred at -10°C for a further 30 minutes. Water (400 mL, 8 vols) was added and all of the precipitate dissolved. The mixture was stirred rapidly for 5 minutes, and then the two layers were separated. A solvent swap from dichloromethane to *iso*-propanol was carried out by distillation at reduced pressure. Solvent was removed (450 mL) and replaced with *iso*-propanol (450 mL) (initial pressure was 450 mbar, b.p. 24°C; final pressure was 110 mbar, b.p. 36°C). At the end of the distillation, solvent (150 mL) was removed to bring the volume down to 350 mL (7 vols with respect to the amount of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate used). The solution was cooled to 25°C, then water (175 mL) was added slowly with stirring, causing the solution

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

44

gradually to turn cloudy. No solid had precipitated at this stage. More water (125 mL) was added, and a solid precipitate started to form after about 75 mL had been added. The internal temperature rose from 25°C to 31°C. The mixture was stirred slowly and cooled to 7°C. The solid was collected
5 by filtration, washed with *iso*-propanol:water (1:1, 150 mL) and dried *in vacuo* at 40°C for 21 hours to give the sub-title compound as a white crystalline solid (92.54 g, 87%).

m.p. 73.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40
10 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

(c) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid
tert-butyl ester, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

A warm (28°C) solution of 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-
15 trimethylbenzenesulfonate (70.93 g, 206.03 mmole, 1.0 eq, see step (b) above) in toluene (240 mL, 4 vols) was added to a solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq.) in toluene (240 mL, 4 vols) (see step (a) above). The resultant solution was stirred rapidly under nitrogen, with heating at 68°C for 8 hours. The
20 reaction was left to stir at ambient temperature for 84 hours. A thick, white solid precipitate had formed in a pale yellow solution. The mixture was cooled to +9°C, and sub-title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with toluene (100 mL) and added to the filter. The filter cake was washed with toluene (150 mL). The white solid product
25 was suction dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 23 hours. The yield of sub-title compound obtained was 79.61 g, 141.7 mmole, 69%. The combined filtrate and washings (670 mL) were washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 200 mL, 3.3 vols).

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

45

The mixture was heated to 60°C, and held at this temperature for 20 minutes with rapid stirring. The two layers were then separated. The toluene solution was concentrated to 200 mL by vacuum distillation (bp 50-54°C at 650-700 mbar; bp 46°C at 120 mbar at the end). As the distillation progressed, the solution became cloudy due to the formation of sub-title compound. It was assumed that 20% of the original amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane remained in the filtrate, and so extra 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (14.20 g, 41.21 mmole, 0.2 eq) was added in one portion (charged as a solid rather than as a solution in toluene). The cloudy solution was heated at 67°C for 8 hours with rapid stirring, and then left to stir at ambient temperature for 11 hours. The mixture was cooled to +8°C, and sub-title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with more toluene (2 x 30 mL), and added to the filter. The white solid product was suction dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 7 hours. The yield of sub-title compound was 23.25 g, 41.39 mmole, 20%. The combined yield of sub-title compound (a white solid) was 102.86 g, 183.11 mmole, 89%.

m.p. 190-190.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m)

(ii) [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester

Method 1: Sodium bicarbonate (0.058 g, 0.069 mmol) and 5% Pd/C (0.250 g, Johnson Matthey Type 440 paste) were added to a solution of [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

46

ester (see step (i), Alternative 1 above; 1 g, 2.77 mmol) in ethanol (10 mL). The mixture was then hydrogenated at 500 kPa (5 bar) for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Celite® and then washed with ethanol (20 mL). The solution was concentrated under reduced pressure to give an oil. This was dissolved in dichloromethane (20 mL) and washed with sodium hydroxide (1 M, 10 mL). The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound as a yellow solid (0.67 g, 87%).

10 m.p. 91-93°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.25 (2H, t), 2.58-2.65 (2H, m), 2.95-3.06 (4H, m), 3.2-3.38 (4H, m), 3.64 (2H, bs), 4.65 (1H, bs).

MS: m/z = 272 (MH⁺).

15 Method 2: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (320 g, 1.0 mol eq, 1.0 rel vol/wt, see step (i), Alternative 3 above), toluene (640 mL, 2.0 vol) and aqueous sodium hydroxide (1M, 1.6 L, 5.0 vol) were stirred together for 15 minutes and the layers were then separated. The organic layer, containing [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester, was diluted with ethanol (690 mL, 2.16 vol) and water (130 mL, 0.4 vol). Citric acid (32.83g, 0.3 mol eq) and 5% Pd/C (20.8 g, 0.065 wt eq of 61% water wet catalyst, Johnson Matthey type 440L) were added. The combined mixture was then hydrogenated under 4 bar of hydrogen pressure for 24 hours. The reaction was monitored by TLC, using a silica plate with mobile phase X:DCM (1:1 v/v; X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

47

and the appearance of the sub-title compound. The reaction mixture was filtered through kieselguhr and was washed with ethanol (590 mL, 1.84 vol). The resulting solution of sub-title compound (assumed 154.85 g, 100%) was used directly in a subsequent reaction.

5

Method 3: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (50 g, 1.0 mol eq., 1.0 rel vol/wt, see step (i), Alternative 3 above), toluene (100 mL, 2.0 vol) and aqueous sodium hydroxide (1M, 100 L, 2.0 vol) were stirred together for 20 minutes, then at 30°C for 10 minutes, and the layers were then separated. The organic layer, containing [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester, was diluted with ethanol (100 mL, 2.0 vol.). To this was added a solution of citric acid (5.14 g, 0.3 mol eq) in water (5 mL, 0.1 vol), followed by 5% Pd/C (1.50 g, 0.03 wt eq of 61% water wet catalyst, Johnson Matthey type 440L). The combined mixture was then hydrogenated under 4 bar of hydrogen pressure for 24 hours. The reaction was monitored by TLC, using a silica plate with mobile phase X:DCM 1:1 v/v, (X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the sub-title compound. The reaction mixture was basified with aqueous sodium hydroxide (10M, 8 mL, 0.9 mol eq), then filtered through kieselguhr. The filter-cake was washed with ethanol (100 mL, 2.0 vol). The resulting solution of sub-title compound (assumed 24.15 g, 100%) was used directly in a subsequent reaction.

(iii) Compound BMethod I

3-(4-Cyanoanilino)propyl-4-methylbenzenesulfonate (see Preparation A(ii) above; 0.30 g, 0.92 mmol) and potassium carbonate (0.2 g, 1.38 mmol) were added to a solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (see step (ii), Method I above; 0.250 g, 0.92 mmol) in ethanol (5 mL). The reaction mixture was heated to 70°C for 10 hours before concentrating the mixture under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and sodium hydroxide (1 M, 10 mL). The aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic phases were concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (0.290 g). The solid was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and this solution washed with a solution of citric acid (0.250 g) in water (10 mL). The aqueous phase was separated, basified with sodium hydroxide (1 M, 10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). All organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and then filtered (washing filtered solids with ethyl acetate (10 mL)). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid (0.160 g). This was slurried in ethyl acetate (0.2 mL) and then filtered to give title compound (0.050 g, 12%).

m.p 113-115°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (9H, s), 1.7 (2H, qt), 2.20 (2H, t), 2.22-2.3 (4H, m), 2.38-3.1 (2H, m) 2.8-2.85 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.19 (2H, q), 3.79 (2H, bs), 6.47 (1H, t), 6.66 (2H, d), 6.69 (1H, t), 7.41 (2H, d).

MS: m/z = 430 (MH⁺).

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

49

Method II

To the solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester generated in step (ii) (Method 3) above (assumed 24.15 g, 1.0 mol eq., 1.0 wt./vol.) in a mixture of toluene (approx. 100 mL);
5 ethanol (approx. 200 mL) and water (approx. 14 mL), was added anhydrous potassium carbonate (18.58 g, 1.5 mol eq.). Solid 3-(4-cyanoanilino)propyl benzenesulfonate (28.17 g, 1.0 mol eq., see Preparation A(ix), Method 2, step (a) above) was added and the combined mixture was heated to 70°C for six hours. The reaction was monitored by TLC using a silica plate with
10 mobile phase X:DCM 1:1 v/v (in which X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the title compound. The reaction mixture was cooled,
15 and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between toluene (200 mL) and water (200 mL). The layers were separated, and the organic phase was concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid (38.6 g). This crude material was dissolved in *iso*-propanol (190 mL, 5.0 rel. vol.) at 60°C, and the hot solution was filtered. The filtrate was stirred, and
20 left to cool to room temperature. A white solid crystallised. The mixture was cooled from room temperature to approximately 8°C. The product was collected by filtration and was washed with *iso*-propanol (50 mL, 2.0 vol.). The damp product was dried *in vacuo* at 40°C to constant weight to give the title compound as a white crystalline solid (30.96 g, 81%).
25 m.p. 113.5°C
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.40 (9H, s), 1.81-1.90 (2H, m), 2.35-2.54 (8H, m), 2.93 (4H, t) 3.18-3.27 (4H, m), 3.87 (2H, bs), 6.66 (2H, d), 7.39 (2H, d)
MS: m/z = (MH⁺, 430)

Preparation CPreparation of Compound C

- 5 (i) 4-(4-Cyanophenyl)but-3-yn-1-ol
- Potassium carbonate (376.7 g, 2.5 mol eq.) was dissolved in a mixture of 1,2-dimethoxyethane (DME, 1.2 L, 6 vol) and water (1.2 L, 6 vol). Palladium on charcoal (20 g, 0.01 mol eq., 10% Johnson Matthey type 87L, 60% water), triphenylphosphine (11.5 g, 0.04 mol eq.) and copper(I) iodide 10 (4.2 g, 0.02 mol eq.) were added. 4-Bromobenzonitrile (200 g, 1 mol eq.) was then added, washing in with a mixture of DME (200 mL, 1 vol) and water (200 mL, 1 vol). This mixture was stirred rapidly under nitrogen for a minimum of thirty minutes. A solution of but-3-yn-1-ol (92.1 mL, 1.1 mol eq) in DME (200 mL, 1 vol) and water (200 mL, 1 vol) was added dropwise 15 over five minutes. The combined mixture was then heated to 80°C for three hours. The reaction was monitored by HPLC for the disappearance of arylbromide and the formation of sub-title compound. Once all of the starting material had been consumed, the reaction was cooled to 25°C and filtered through kieselguhr. The filter cake was washed separately with 20 toluene (1.6 L, 8 vol). The DME:water mixture was partially concentrated *in vacuo* to remove the majority of the DME. This was then partitioned with the toluene wash. The toluene layer was concentrated *in vacuo* to give sub-title alkyne as a yellow solid, which was dried in a vacuum oven overnight at 40°C. Yield 182.88 g, 97%.
- 25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.599-7.575 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH), 7.501-7.476 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, CH), 3.880-3.813 (q, 2H, CH₂), 2.751-2.705 (t, 2H, CH₂), 1.791-1.746 (t, 1H, OH)
mp 79.6-80.5°C

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

51

(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitrile

4-(4-Cyanophenyl)but-3-yn-1-ol (40 g, 1 wt eq, see step (i) above) in ethanol (200 mL, 5 vol) and palladium on charcoal (20 g, 0.5 wt eq, 10% Johnson Matthey type 487, 60% water) were stirred rapidly under five bar hydrogen pressure for five hours. The reaction was monitored by HPLC for the disappearance of the starting material, and the formation of sub-title compound. The reaction was filtered through kieselguhr and washed with ethanol (80 mL, 2 vol). The ethanol solution was concentrated *in vacuo* to give sub-title alcohol as a yellow-brown oil. Yield 36.2g, 88.5%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.550-7.578 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.271-7.298 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.646-3.688 (t, 2H), 2.683-2.733 (t, 2H), 1.553-1.752 (m, 4H)

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 148.04 (C), 132.16 (C), 119.1 (C), 109.64 (C), 62.46 (C), 35.77 (C), 32.08 (C), 27.12 (C).

15

(iii) 4-(4-Cyanophenyl)butyl toluenesulphonate

The sub-title compound was prepared by addition of toluenesulphonyl chloride to 4-(4-hydroxybutyl)benzonitrile (see step (ii) above).

20 (iv) *tert*-Butyl 7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

A 2L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with a solution of 4-(4-cyanophenyl)butyl toluenesulphonate (72 g, 0.218 mol, see step (iii) above) in dimethylformamide (0.55 L). *tert*-Butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate hydrochloride (48.2, 0.182 mol, see Preparation B(I)(iv) above) was added, followed by potassium carbonate (62.9 g, 0.455 mol). The heterogeneous mixture was stirred for 22 hours at 85°C. TLC analysis indicated complete consumption of starting material.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

52

The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (0.5 L). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 0.4 L) and the organic fractions were combined. After washing with water (2 x 200 mL) and brine (200 mL), the organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude brown oil was purified by chromatography on silica gel, eluting with 3:2 hexanes/ethyl acetate affording 34 g (48% yield) of sub-title compound as an off-white solid.

10 (v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrile

A 2L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and an addition funnel. The flask was charged with *tert*-butyl 7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonane-3-carboxylate (34 g, 88 mmol, from step (iv) above) and dichloromethane (440 mL). Trifluoroacetic acid (132 mL) was added slowly at room temperature. The solution was stirred for three hours at which point TLC analysis showed complete consumption of starting material. The contents were transferred to a single-necked flask and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (500 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford 25.8 g (100% yield) of sub-title compound as an off-white solid. The crude material was used in the next step without further purification.

(vi) Compound C

A 3L three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with unpurified 4-[4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonitrile (25.8 g, 88 mmol, from step (v) above), dichloromethane (0.88 L) and *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (see Preparation B(I)(i) above, 27.7 g, 123 mmol). Triethylamine (0.0197 L, 0.141 mol) was then added. The clear solution was refluxed for 12 hours under a nitrogen atmosphere and then cooled to room temperature. The progress of the reaction was monitored by TLC analysis and it was found to be complete at this point. The reaction mixture was transferred to a separating funnel and washed sequentially with water (200 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (200 mL), water (200 mL), and brine (200 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The resulting yellow viscous oil was chromatographed on silica gel, eluting first with 9:1 dichloromethane/methanol, then with 9:1:0.02 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide to afford the title compound (25.1 g, 66% yield) as an off-white solid. The earlier fractions (5.1 g) from chromatography were found to contain a small amount of a less polar impurity (by TLC analysis) eluting with 9:1:0.05 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide while the later fractions (20 g) were one spot by TLC analysis. The earlier fractions (5.1 g) were combined with another lot of title compound (7.1 g, containing a slight impurity) and chromatographed on silica gel, eluting first with 19:1 dichloromethane/methanol, and then with 9:1 dichloromethane/methanol to afford a pale yellow powder (5.5 g). The powder was dissolved in dichloromethane (200 mL). The resulting solution was washed sequentially with 25% aqueous sodium hydroxide (50 mL), water (50 mL), and brine (40 mL). The material was then dried over magnesium sulfate and concentrated

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

54

under vacuum to afford title compound as an off-white powder (5 g). The 20 g fraction was dissolved in dichloromethane (500 mL). The organic layer was washed sequentially with 25% aqueous sodium hydroxide (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL). The material was then dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford title compound as an off-white powder (19 g). The lots were blended together.

Preparation D

Preparation of Compound D

10

(i) 4-[(2*S*)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile

Potassium carbonate (414 g) and (*R*)-(-)-epichlorohydrin (800 mL) were added to a stirred solution of *p*-cyanophenol (238 g) in 2.0 L MeCN and the reaction mixture was refluxed under an inert atmosphere for 2 h. The hot solution was filtered and the filtrate concentrated, giving a clear oil which was crystallised from di-*iso*-propyl ether giving the product in 90% yield.

15

(ii) *tert*-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer and a thermometer was charged with *tert*-butyl 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate as its free base (53.7 g, 0.235 mol, obtained from the hydrochloride salt, see Preparation B(I)(iv) above), 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (41.2 g, 0.235 mol, see step (i) above), and a 10:1 (v/v) solution of 2-propanol/water (0.94 L). The mixture was stirred at 60°C for 20 hours, during which time the starting materials were gradually consumed (assay by TLC analysis). The mixture was cooled and concentrated under vacuum to afford 100 g (>100% yield) of sub-title compound as white solid. The unpurified material was used in the next step.

20

25

(iii) 4-[[[(2S)-2-Hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]-oxy]benzonitrile

A 3L, three-necked flask equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and an addition funnel was charged with unpurified *tert*-butyl 7-[[[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (100 g, from step (ii) above) and dichloromethane (1.15 L). Trifluoroacetic acid (0.352 L) was added slowly at room temperature and the resulting solution was stirred for three hours, at which point TLC analysis showed complete reaction. The contents were transferred to a single-necked flask and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (1.2 L) and washed with saturated sodium bicarbonate. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 0.2 L). The combined organic layers were washed with brine (0.25 L), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford 73 g (> 100% yield) of sub-title compound as an off-white solid. The unpurified material was used in the next step.

(iv) Compound D

Method I: A 2L, three-necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer and a reflux condenser. The flask was charged with unpurified 4-[[[(2S)-2-hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]-oxy]benzonitrile (73 g, from step (iii) above), dichloromethane (0.7 L) and *tert*-butyl 2-bromoethylcarbamate (see Preparation B(I)(i) above, 74 g, 0.330 mol). Triethylamine (52 mL, 0.359 mol) was then added. The clear solution was refluxed for 16 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a separating funnel and washed sequentially with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

56

was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The resulting yellow viscous oil was purified by chromatography on silica gel, eluting first with 9:1 dichloromethane/methanol, then with 9:1:0.02 dichloromethane/methanol/28% aqueous ammonium hydroxide to afford an off-white foamy solid (40 g). The solid was dissolved in dichloromethane (200 mL) and washed sequentially with 20% aqueous sodium hydroxide (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to afford title compound as an off-white solid (35.4 g, 67% yield in three steps).

10

Method II: *iso*-Propanol (5 mL) and water (0.5 mL) were added to [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (see Preparation B(II)(ii), Method I above; 0.43 g, 1.6 mmol) and 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (0.280 g, 1.6 mmol, see step (i) above) was added. The mixture was heated at 66°C for 19 hours (reaction was complete in 2 hours). The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure to give the title compound as an off-white solid (0.71 g, 100%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*D*₆) δ 1.35 (9H, s), 2.12-2.59 (7H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.78-2.9 (4H, m), 3.2 (2H, q), 3.78 (2H, m), 4-4.1 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 5.3 (1H, bs), 6.61 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.76 (2H, d).

MS: *m/z* = 447 (MH⁺).

25

Method III: The solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester generated in Preparation B(II)(ii), Method 2 above (assumed 154.85 g, 1.0 mol eq, 1.0 wt/vol) in a mixture of toluene (approx 640 mL), ethanol (approx 1280 mL) and water (approx 130

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

57

mL), was basified with aqueous sodium hydroxide (10M, 51 mL, 0.9 mol eq.). Solid 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (99.80g, 1.0 mol eq.; see step (i) above) was added and the combined mixture was heated to 70°C for four hours. The reaction was monitored by TLC using a silica plate with mobile phase X:DCM 1:1 v/v (in which X is chloroform:methanol:concentrated ammonia 80:18:2 v/v). Visualisation was by UV light (254 nm) and by staining with aqueous potassium permanganate. This showed the complete disappearance of starting material and the appearance of the title compound. The reaction mixture was cooled, filtered through kieselguhr and washed through with ethanol (620 mL, 4.0 vol). This gave a solution of title compound (assumed 254.38 g, 100% th, 2.4 L, 1.0 wt/vol for reaction work up). This solution was charged into a flask that was set up for reduced pressure distillation. A graduation line was marked onto the side of this flask. Solvent (1250 mL) was removed at between 50°C and 35°C, 320 mbar and 100 mbar. Then 4-methylpentan-2-ol (1500 mL) was added in order to reach the graduated line. Solvent (1250 mL) was removed at between 35°C and 80°C, 220 mbar and 40 mbar. More 4-methylpentan-2-ol (1500 mL) was added in order to reach the graduated line. Solvent (1250 mL) was removed at between 62°C and 76°C, 100 mbar and 90 mbar. The combined mixture was cooled to less than 25°C and aqueous sodium hydroxide (2M, 1.27 L, 5.0 vol) was added. The layers were separated and the organic layer was filtered through kieselguhr to give a clear solution (1.2 L). This solution was charged into a clean flask, which was set up for reduced pressure distillation. Solvent (450 mL) was removed at between 52°C and 55°C, 90 mbar and 35 mbar. Theoretically, the product was now left in 2 volumes of 4-methylpentan-2-ol. Di-*n*-butyl ether (1.27 L, 5 vol) was added and the solution was allowed to cool slowly to room temperature, which caused a precipitate to form. The mixture was cooled from room temperature to approximately 10°C. The product was

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

58

collected by filtration and was washed with a pre-mixed solution of di-*n*-butyl ether (320 mL, 1.25 vol) and 4-methylpentan-2-ol (130 mL, 0.50 vol). The damp product was dried *in vacuo* at 55°C to constant weight to give the title compound as a white solid (193.6 g, 76%).

5 m.p. 99-101°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d).

10 Crystallisation of Compound D

A mixture of Compound D (prepared analogously to the procedures described hereinbefore (see especially Preparation D(iv), Method III above); 14.29 g), *iso*-propanol (28 mL) and di-*iso*-propyl ether (140 mL) was heated to 80°C. The solution was filtered hot to clarify it and then reheated to 15 80°C. The solution was then allowed to cool to room temperature whereupon a precipitate started to form. After stirring for two hours the precipitate was collected by filtration, washed with *iso*-propanol:*iso*-propyl ether (1:6, 70 mL) and then sucked dry on the filter. The damp product was dried *in vacuo* at 70°C overnight to give crystalline Compound D as a white 20 solid (10.1 g, 70%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.3-2.75 (6H, m), 2.75-3.0 (5H, m), 3.1-3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 3.95-4.19 (3H, m), 5.85 (1H, bs), 6.99 (2H, d), 7.6 (2H, d)

25 Preparation of Methanesulphonic Acid Salt of Compound D

The title salt was prepared by:

(a) dissolving Compound D (prepared using analogous techniques to those described above) in methanol and adding methanesulphonic acid; and

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

59

(b) dissolving Compound D in ethyl acetate and adding methanesulphonic acid as a solution in ethyl acetate, followed by seeding, and then, in both cases, standard work up and isolation.

5 Examples 1 to 10Aqueous FormulationsExample 1

- | | | |
|----|--------------------------|--------------|
| 10 | Compound A | 60 μ mol |
| | Tartaric acid | 60 μ mol |
| | Sodium hydroxide to pH 4 | <i>q.s.</i> |
| | Water | to 1.0 mL |
- 15 A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent molar amount of tartaric acid. Water was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Water was added to the final volume.
- 20 This composition was given orally to rats in a 14 day toxicity study. The dose 420 μ mol/kg gave plasma concentrations in the range 5.4-8.4 μ M (= μ mol/L) after 1 hour.

Example 2

- 25
- | | |
|--------------------------|----------------|
| Compound A | 10.4 μ mol |
| Tartaric acid | 15.4 μ mol |
| Sodium chloride | 9 mg |
| Sodium hydroxide to pH 4 | <i>q.s.</i> |

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

60

Water

to 1.0 mL

A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent molar amount of tartaric acid. Tartaric acid buffer was prepared by adding
5 the remainder of the tartaric acid along with the sodium chloride to the water. The pH of the buffer was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. (This procedure for making buffers was also employed in certain Examples below; specific detail is not reproduced.)
10 Buffer (5 mM) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Further tartaric acid buffer (5 mM, pH 4) was added to the final volume.

This composition was administered subcutaneously to dogs for 5 days in a VTI (vaso tissue irritation) study.

15

Example 3

Compound A	5 μ mol
Acetic acid	10 μ mol
20 Sodium chloride	9 mg
Sodium hydroxide to pH 5	<i>q.s.</i>
Water	to 1.0 mL

A formulation was prepared by dissolving Compound A in an equivalent
25 molar amount of acetic acid. Acetate buffer (5 mM, pH 5, containing sodium chloride) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 5 by addition of aqueous sodium hydroxide. Acetate buffer (5mM, pH 5) was added to the final volume.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

61

Example 4

- Compound A, benzenesulphonic acid salt 45 μmol
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 5 mg
5. Water to 1.0 mL

A suspension of active compound was prepared by dispersing it in a HPMC 5 mg/mL solution in water, followed by mixing.

- 10 This composition was administered orally to rats in a 14 day toxicity study.
A dose of 450 $\mu\text{mol/kg}$ gave plasma concentrations in the range 8-12 μM (= $\mu\text{mol/L}$) after 1 hour.

Example 5

- 15 Compound A, benzenesulphonic acid salt 70 μmol
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin/water (40/60 w/w %) to 1.0 mL

- Salt was dissolved in the 40/60 (w/w%) hydroxypropyl- β -
20 cyclodextrin/water vehicle.

The solubility of the salt was almost 40 times higher in this vehicle compared to water alone.

- 25 Example 6

Compound A, benzenesulphonic acid salt 8 μmol
Polyethyleneglycol 400/Ethanol/SolutolTM/Water
(40/10/5/45 w/w %) to 1.0 mL

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

62

Salt was dissolved in PEG 400, ethanol and the surfactant Solutol™ (BASF; comprises polyethylene glycol esters of 12-OH-stearic acid). Water was added to the final volume. The solubility of the benzenesulphonate salt was approximately 4 times higher in this vehicle than it is in water alone.

Example 7

10	Compound D	20 µmol
	Tartaric acid	25 µmol
	Sodium hydroxide to pH 4	<i>q.s.</i>
	Water	to 1.0 mL

15 A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of tartaric acid. Tartaric acid buffer 5 mM, pH 4 was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 4 by addition of aqueous sodium hydroxide. Tartaric acid buffer (5mM, pH 4) was added to the final volume.

20

This composition was administered orally to dogs in a 5 day dose-finding study. The dose of 40 µmol/kg gave plasma concentrations in the range 4.8-8.7 µM (=µmol/L) after 30 minutes.

25 Example 8

	Compound D	10.4 µmol
	Citric acid	15.4 µmol
	Sodium chloride	9.0 mg

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

63

Sodium hydroxide to pH 6	<i>q.s.</i>
Water	to 1.0 mL

5 A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of citric acid. Citric acid buffer (5 mM, pH 6) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 6 by addition of aqueous sodium hydroxide. Citric acid buffer (5mM, pH 6) was added to the final volume.

10 This composition is given subcutaneously to dogs for 5 days in a VTI study.

Example 9

Compound D	10 μ mol
15 Citric acid	15 μ mol
Sodium chloride	9.0 mg
Sodium hydroxide to pH 5	<i>q.s.</i>
Water	to 1.0 mL

20 A formulation was prepared by dissolving Compound D in an equivalent molar amount of citric acid. Citric acid buffer (5 mM, pH 5) was added to about 90% of the final volume. The pH was checked and adjusted to 5 by addition of aqueous sodium hydroxide. Citric acid buffer (5mM, pH 5) was added to the final volume.

25

Example 10

Compound D, methanesulphonic acid salt	10 mg
Sodium chloride	9 mg

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

64

Water

to 1 mL

The formulation is prepared by first dissolving the sodium chloride in the water, and then dissolving Compound D, methanesulphonic acid salt in the resultant saline solution.

Example 11Freeze-Dried Compositions

The following formulations are made in accordance with techniques described in one or more of Examples 1 to 10 above:

(a)

Compound A	10 mg
15 Tartaric acid	3.9 mg
Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 4	<i>q.s.</i>
Water	to 1 mL

20 (b)

Compound A	10 mg
Hydrochloric acid	0.95 mg
Mannitol	10 mg
Sodium hydroxide to pH 4	<i>q.s.</i>
25 Water	to 1 mL

(c)

Compound D	10 mg
Acetic acid	1.34 mg

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

65

	Mannitol	10 mg
	Sodium hydroxide to pH 5	<i>q.s.</i>
	Water	to 1 mL
5	(d)	
	Compound D	10 mg
	Citric acid	4.3 mg
	Mannitol	10 mg
	Sodium hydroxide to pH 6	<i>q.s.</i>
10	Water	to 1 mL
	(e)	
	Compound D, methanesulphonic acid salt	10 mg
	Mannitol	10 mg
15	Water	to 1 mL

Mannitol is added prior to or after salt formation. The solutions are optionally sterile filtered, for example through a 0.22 µm membrane filter. Solutions (sterile or otherwise) are filled into appropriate vessels (e.g. vials) and the formulations are freeze-dried using standard equipment. Vials may be sealed in the freeze-dryer equipment under a nitrogen atmosphere.

Aqueous formulations, and freeze-dried compositions, comprising Compounds B and C, and salts thereof, are prepared in accordance with techniques described in the Examples above.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

66

Examples 12 to 16Immediate Release TabletsTablet Manufacture

- 5 Tablets were manufactured using a standard tableting machine (Kilian SP300) in accordance with standard procedures. Where appropriate, mixtures of drug and other excipients, were dry mixed (for example in a mortar) or wet or dry granulated using standard techniques.

10 Test Method

Disintegration times for the tablets were determined using a *United States Pharmacopoeia XXIV* disintegration test method (as described on page 1941). Disintegration time is measured as the time within which the tablet is fully disintegrated in water.

15

Example 12

- 96.3 mg of dibasic calcium phosphate, 7.7 mg of sodium starch glycolate, 7.7 mg of HPMC 6 cps and 3.8 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 365 mg. Disintegration time was 90 seconds in water (37°C).

Example 13

- 25 100 mg of microcrystalline cellulose PH 102 SCG (special course grade; FMC International), 100 mg of microcrystalline cellulose PH 101 (FMC International), 30 mg of sodium starch glycolate, 10 mg of polyvinyl pyrrolidone K90 (approximate molecular weight 1,000,000; BASF) and 10 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

67

of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 500 mg. Disintegration time was 6 minutes, 15 seconds in water (37°C).

5

Example 14

43.75 mg of microcrystalline cellulose PH 102 (FMC International), 15.63 mg of polyvinyl pyrrolidone (crosslinked) and 3.13 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together along with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 312 mg. Disintegration time was less than 20 seconds in water (37°C).

10

Example 15

28.13 mg of dibasic calcium phosphate, 15.63 mg of microcrystalline cellulose PH 102, 15.63 mg of polyvinyl pyrrolidone (crosslinked) and 3.13 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together with 250 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 10 mm) were compressed with a single punch press (Kilian SP300). The final tablet weight was about 312 mg. Disintegration time was less than 20 seconds in water (37°C).

20

Example 16

54.9 mg of microcrystalline cellulose PH 102 SCG, 30.5 mg of croscarmellose sodium (crosslinked sodium carboxymethylcellulose; FMC International), 30.5 mg of polyvinyl pyrrolidone K30 (approximate molecular weight 50,000; BASF) and 6.1 mg of sodium stearyl fumarate were dry mixed together with 500 mg of Compound D (free base). Tablets (punch diameter 12 mm) were compressed with a single punch press (Kilian

25

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

68

SP300). The final tablet weight was about 610 mg. Disintegration time was 60 seconds in water (37°C).

Abbreviations

5		
	API	= atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
	br	= broad (in relation to NMR)
	d	= doublet (in relation to NMR)
	DCM	= dichloromethane
10	DMF	= <i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	= dimethylsulfoxide
	dd	= doublet of doublets (in relation to NMR)
	Et	= ethyl
	eq.	= equivalents
15	GC	= gas chromatography
	h	= hour(s)
	HCl	= hydrochloric acid
	HPLC	= high performance liquid chromatography
	IMS	= industrial methylated spirit
20	IPA	= <i>iso</i> -propyl alcohol
	KF	= Karl-Fischer
	m	= multiplet (in relation to NMR)
	Me	= methyl
	MeCN	= acetonitrile
25	min.	= minute(s)
	m.p.	= melting point
	MS	= mass spectroscopy
	Pd/C	= palladium on carbon
	q	= quartet (in relation to NMR)

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

69

rt	=	room temperature
s	=	singlet (in relation to NMR)
t	=	triplet (in relation to NMR)
TLC	=	thin layer chromatography
5 UV	=	ultraviolet

Prefixes *n*-, *s*-, *i*-, *t*- and *tert*- have their usual meanings: normal, secondary, *iso*-, and tertiary.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

70

Claims

1. An immediate-release pharmaceutical formulation comprising, as
5 active ingredient, 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-
cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl-
carbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabi-
cyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-
10 cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-
ethylcarbamate or a pharmaceutically-acceptable salt of any of these
compounds; and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
2. A formulation as claimed in Claim 1, which releases at least 70% of
15 the active ingredient within 4 hours of administration.
3. A formulation as claimed in Claim 2, wherein at least 80% of active
ingredient is released.
- 20 4. A formulation as claimed in Claim 2 or Claim 3, wherein the release
is within 1 hour.
5. A formulation as claimed in Claim 4, wherein the release is within 30
minutes.
25
6. A formulation as claimed in any one of the preceding claims which is
adapted for peroral administration.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

71

7. A formulation as claimed in Claim 6, which is in the form of a tablet, a capsule or a liquid dosage form.
8. A formulation as claimed in Claim 7, which is in the form of an immediate release tablet comprising active ingredient, diluent or carrier, and, optionally, one or more additional excipients.
9. A formulation as claimed in Claim 8, wherein the diluent or carrier is monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (dihydrate or anhydrate), tribasic calcium phosphate, lactose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, maize starch, potato starch, rice starch, glucose, calcium lactate or calcium carbonate.
10. A formulation as claimed in Claim 9, wherein the diluent or carrier is dibasic calcium phosphate (dihydrate or anhydrate) or microcrystalline cellulose.
11. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 10, wherein the optional additional excipient(s) comprise(s) a lubricant, a glidant, a binder and/or a disintegrant.
12. A formulation as claimed in Claim 11, wherein the lubricant is magnesium stearate, stearic acid, calcium stearate, stearyl alcohol or sodium stearyl fumarate.
13. A formulation as claimed in Claim 12, wherein the lubricant is magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

72

14. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 13, wherein the lubricant is talc or a colloidal silica.
15. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 14, wherein the binder is polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol, a polyethylene oxide, a hydroxypropylmethylcellulose of a low molecular weight, a methylcellulose of a low molecular weight, a hydroxypropylcellulose of a low molecular weight, a hydroxyethylcellulose of a low molecular weight, maize starch, potato starch, rice starch or a sodium carboxymethyl cellulose of a low molecular weight.
16. A formulation as claimed in Claim 15, wherein the binder is polyvinylpyrrolidone or a hydroxypropylmethylcellulose of a low molecular weight.
17. A formulation as claimed in any one of Claims 11 to 16, wherein the disintegrant is sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, maize starch, potato starch, rice starch or an alginate.
18. A formulation as claimed in Claim 17, wherein the disintegrant is sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone or crosslinked sodium carboxymethyl cellulose.
19. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 18, wherein the amount of diluent/carrier in the formulation is up to 40% (w/w) of the final formulation.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

73

20. A formulation as claimed in Claim 19, wherein the amount of diluent/carrier is up to 30% (w/w).
21. A formulation as claimed in Claim 20, wherein the amount of diluent/carrier is up to 20% (w/w).
22. A formulation as claimed in Claim 21, wherein the amount of diluent/carrier is up to 10% (w/w).
23. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 22, wherein the amount of additional excipient(s) is up to 5% (w/w) of the final formulation when the excipient(s) is/are a lubricant and/or a glidant.
24. A formulation as claimed in any one of Claims 8 to 22, wherein the amount of additional excipient(s) is up to 10% (w/w) of the final formulation when the excipient(s) is/are a binder and/or a disintegrant.
25. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 which is adapted for parenteral administration.
26. A formulation as claimed in Claim 25, wherein the administration is subcutaneous, intravenous, intraarterial, transdermal, intranasal, intrabuccal, intracutaneous, intramuscular, intralipomateous, intraperitoneal, rectal, sublingual, topical or by inhalation.
27. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5, 25 or 26, wherein the diluent or carrier is an aqueous carrier.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

74

28. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 27 wherein the formulation comprises one or more additional excipients.
29. A formulation as claimed in Claim 28 (as dependent on Claim 27),
5 wherein the excipient(s) is/are selected from the group antimicrobial preservatives, tonicity modifiers, pH adjusting agents, pH controlling agents, surfactants, cosolvents and/or antioxidants.
30. A formulation as claimed in Claim 29, wherein the tonicity modifier is
10 selected from sodium chloride, mannitol or glucose.
31. A formulation as claimed in Claim 29 or Claim 30, wherein the pH adjusting agent is hydrochloric acid or sodium hydroxide.
- 15 32. A formulation as claimed in any one of Claims 29 to 31, wherein the pH controlling agent is tartaric acid, acetic acid or citric acid.
33. A formulation as claimed in any one of Claims 29 to 32, wherein the
20 cosolvent is ethanol, a polyethylene glycol or hydroxypropyl- β -cyclodextrin.
34. A formulation as claimed in any one of the preceding claims, in which the active ingredient is provided in the form of a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic acid, a hippuric acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic acid, salt.
- 25 35. A formulation as claimed in any one of the preceding claims in which the active ingredient is 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

75

non-3-yl}ethylcarbamate, or a pharmaceutically acceptable salt of either compound.

36. A formulation as claimed in Claim 35, wherein the active ingredient is
 5 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. A formulation as claimed in Claim 36 in which, when the active ingredient is a salt of 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-
 10 diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, it is a 1-hydroxy-2-naphthoic acid, a benzoic acid, a hydroxybenzenesulphonic acid, a benzenesulphonic acid, a toluenesulphonic acid, a naphthalenesulphonic acid, a naphthalenedisulphonic acid, a mesitylenesulphonic acid, a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic
 15 acid, a hippuric acid, a benzoic acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic acid, salt.

38. A formulation as claimed in Claim 35, wherein the active ingredient is
 20 *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

39. A formulation as claimed in Claim 38, wherein the active ingredient is
 25 *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate.

40. A formulation as claimed in Claim 38 in which, when the active ingredient is a salt of *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, it

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

76

is a L-lysine monohydrochloride, a pamoic acid, a terephthalic acid, a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a succinic acid, a citric acid, an acetic acid, a hippuric acid, a benzoic acid, a hydrochloric acid, or a hydrobromic acid, salt.

5

41. A formulation as claimed in Claim 40 in which the salt is a methanesulphonic acid, a tartaric acid, a citric acid, or an acetic acid, salt.

10

42. A formulation as claimed in Claim 41 in which the salt is a methanesulphonic acid salt.

15

43. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 37 wherein, when the formulation of the invention comprises 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-amino)benzonitrile, either as the free base, as the *para*-toluenesulphonic acid salt, or as the benzenesulphonic acid salt, and an aqueous carrier, along with ethanol as sole additional excipient, then the ethanol content is no more than 10% (w/w) of the content of the carrier.

20

44. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 43 which is an aqueous solution.

25

45. A formulation as claimed in any one of the preceding claims in which the active ingredient is water soluble.

46. A formulation as claimed in Claim 45, in which the solubility of active ingredient in aqueous solutions is at least 1 mg/mL.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

77

47. A formulation as claimed in Claim 46, in which the solubility is at least 2 mg/mL.
48. A process for the preparation of a formulation as defined in any one of the preceding claims, which process comprises bringing active ingredient into association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
49. A process as claimed in Claim 48 for the formation of a formulation as claimed in any one of Claims 6 to 24 which further comprises wet or dry granulation, and/or direct compression/compaction of active ingredient and diluent/carrier.
50. A process as claimed in Claim 48 for the formation of a formulation as claimed in any one of Claims 25 to 47 wherein, when active ingredient is in the form of an acid addition salt, the process further comprises addition of acid to 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate.
51. A process as claimed in Claim 50, wherein one or both of the acid or the base is provided in association with a diluent or carrier.
52. A process as claimed in Claim 50, wherein diluent or carrier is added to a mixture of acid and base.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

78

53. A formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 47 which is suitable for direct administration to a patient.
54. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 5 or 25 to 47 which is provided in the form of a concentrate of active ingredient and diluent or carrier, which concentrate is suitable for preparation of a formulation as claimed in Claim 53 by way of addition of further diluent or carrier prior to administration.
55. A process for the preparation of a formulation as defined in Claim 54, which comprises a process as defined in any one of Claims 48 or 50 to 52 followed by, if appropriate, concentration of the resultant formulation by removal of diluent or carrier.
56. A process as claimed in Claim 55, wherein the process of removal of diluent or carrier comprises evaporation (under reduced pressure or otherwise).
57. A process for the preparation of a formulation as defined in Claim 53 which comprises addition of diluent or carrier to a formulation as defined in Claim 54.
58. A solid pharmaceutical composition suitable for use in the preparation of a formulation as claimed in any one of Claims 1 to 5, 25 to 47, 53 or 54 *ex tempore*, which composition comprises an active ingredient as defined in Claim 1.
59. A composition as claimed in Claim 58, which comprises active ingredient, one or more optional further excipients as defined in any one of

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

79

Claims 28 to 33 and/or, optionally, up to 10% (w/w) of pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

60. A composition as claimed in Claim 58 or Claim 59, wherein, when the active ingredient is in the form of 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile, 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-amino)benzonitrile, benzenesulphonic acid salt, *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl-
 10 carbamate, *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, or *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethylcarbamate, then the composition comprises either one or more further excipients, or up to 10% (w/w) diluent or carrier.

15 61. A composition as claimed in any one of Claims 58 to 60, which composition is suitable for preparation of a pharmaceutically-acceptable solution *ex tempore*.

20 62. A composition as claimed in Claim 61, wherein the solution is an aqueous solution.

63. A composition as claimed in any one of Claims 58 to 62, wherein a further excipient is present which aids the formation of the solid
 25 composition during a process of removal of diluent or carrier.

64. A composition as claimed in Claim 63, wherein the further excipient is mannitol.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

80

65. A process for the formation of a composition as claimed in any one of Claims 58 to 64 which comprises removal of diluent or carrier from a formulation as defined in any one of Claims 1 to 5, 25 to 47, 53 or 54.
- 5 66. A process as claimed in Claim 65, wherein the diluent or carrier is removed by evaporation (under reduced pressure or otherwise), spray drying or freeze-drying.
67. A process as claimed in Claim 66, wherein the diluent or carrier is
10 removed by freeze drying.
68. A composition obtainable by a process according to any one of Claims 65 to 67.
- 15 69. A freeze-dried composition as defined in any one of Claims 58 to 64.
70. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for use in medicine.
- 20 71. A formulation as defined in any one of Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.
- 25 72. The use of a formulation as defined in any one of Claims 1 to 47, 53 or 54, or a composition as defined in any one of Claims 58 to 64, 68 or 69, for the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

WO 02/083689

PCT/SE02/00726

81

73. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.
74. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is atrial
5 fibrillation.
75. The use as claimed in Claim 72, wherein the arrhythmia is atrial flutter.
- 10 76. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a formulation as defined in any one of Claims 1 to 47 or 53 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.
77. The method as claimed in Claim 76 wherein the arrhythmia is an atrial
15 or a ventricular arrhythmia.
78. The method as claimed in Claim 76, wherein the arrhythmia is atrial fibrillation.
- 20 79. The method as claimed in Claim 76, wherein the arrhythmia is atrial flutter.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00726
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 498/08, A61K 31/5386, A61P 9/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 0061569 A1 (ASTRAZENECA AB), 19 October 2000 (19.10.00), page 9, RN 301672-20-8 --	1-75
E,X	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01), claims 1-75 --	1-75
A	Patent Abstracts of Japan, abstract of JP 7-252152 A (KALI CHEM PHARMA GMBH), 3 October 1995 (03.10.95) --	1-75
A	WO 9107405 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF OKLAHOMA STATE UNIVERSITY), 30 May 1991 (30.05.91), claims 1-37 --	1-75
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report
11 July 2002		12 -07- 2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer FERNANDO FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00726

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0308843 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 29 March 1989 (29.03.89), claims 1-8 --	1-75
A	WO 9931100 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 24 June 1999 (24.06.99), claims 1-29 -- -----	1-75

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

10/06/02

International application No.

PCT/SE 02/00726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0061569 A1	19/10/00	AU 3994700 A AU 5547000 A BR 0009651 A EP 1171432 A GB 0002330 D NO 20014894 A TR 200102911 T AP 200102041 D AU 4950499 A BR 9912109 A EP 1095021 A HR 20010039 A NO 20010211 A PL 345388 A SE 9901270 D	14/11/00 02/01/01 08/01/02 16/01/02 00/00/00 10/12/01 00/00/00 00/00/00 07/02/00 02/05/01 02/05/01 31/12/01 15/03/01 17/12/01 00/00/00
WO 0128992 A2	26/04/01	AU 1069101 A SE 9903759 D	30/04/01 00/00/00
WO 9107405 A1	30/05/91	US 5084572 A US 5110933 A	28/01/92 05/05/92
EP 0308843 A2	29/03/89	SE 0308843 T3 DE 3732094 A DE 3886327 D JP 1102078 A US 4959373 A	06/04/89 00/00/00 19/04/89 25/09/90
WO 9931100 A1	24/06/99	AU 1795399 A BR 9813668 A CA 2314490 A CN 1284956 T EE 200000365 A EP 1047695 A HU 0102307 A JP 2002508375 T NO 20003137 A NZ 504909 A PL 341388 A SE 9704709 D SK 7812000 A TR 200001757 T US 6291475 B ZA 9811130 A	05/07/99 17/10/00 24/06/99 21/02/01 15/10/01 02/11/00 28/12/01 19/03/02 17/08/00 30/11/01 09/04/01 00/00/00 10/05/01 00/00/00 18/09/01 17/06/99

Form PCT/ISA/210 (parent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/00726
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒	Claims Nos.: 76-79 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00726

Claims 76-79 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
// C 0 7 D 498/08	C 0 7 D 498/08	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ホブダル, クリスティナ

スウェーデン国エスー431 83 メルンダル, アストラゼネカ・エアル・オー・デー・メルンダル

(72)発明者 ルンドグレン, アンナ

スウェーデン国エスー431 83 メルンダル, アストラゼネカ・エアル・オー・デー・メルンダル

Fターム(参考) 4C072 AA03 BB02 CC02 CC11 EE07 FF11 GG01 HH02 UU01
 4C076 AA12 AA22 AA29 AA36 AA37 AA53 BB01 BB02 BB13 BB14
 BB15 BB16 BB22 BB25 BB29 BB31 CC11 DD22Z DD23D DD25A
 DD26A DD27C DD29C DD30Z DD37C DD37E DD38A DD38D DD41C DD41Z
 DD43A DD43Z DD47C DD67A DD67D EE16 EE16B EE23 EE23E EE31
 EE31A EE32 EE32B EE36B EE38 EE38A EE38B EE39E EE45B FF02
 FF04 FF05 FF06 FF09 FF14 FF15 FF16 FF39 FF51 FF61
 GG06 GG09
 4C086 AA01 AA02 CB22 GA13 MA02 MA05 MA17 MA23 MA35 MA37
 MA43 MA44 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA66 NA11 NA13
 ZA38