

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4796552号
(P4796552)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 451/02	(2006.01)	C 07 D 451/02	C S P
A 61 K 31/46	(2006.01)	A 61 K 31/46	
A 61 P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04	
A 61 P 11/00	(2006.01)	A 61 P 11/00	
A 61 P 11/06	(2006.01)	A 61 P 11/06	

請求項の数 2 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-201718 (P2007-201718)
 (22) 出願日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 (62) 分割の表示 特願2006-535591 (P2006-535591)
 の分割
 原出願日 平成16年10月12日 (2004.10.12)
 (65) 公開番号 特開2007-277276 (P2007-277276A)
 (43) 公開日 平成19年10月25日 (2007.10.25)
 審査請求日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 (31) 優先権主張番号 60/511,009
 (32) 優先日 平成15年10月14日 (2003.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 G L A X O G R O U P L I M I T E D
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 ○エヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム
 ハウス (番地なし)
 G l a x o W e l l c o m e H o u s e, B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d, M i d d l e s e x U B 6 O N N, G r e a t B r i t a i n
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ムスカリン性アセチルコリン受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物である化合物。

【請求項2】

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物である化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、8 - アゾニアビシクロ [3 , 2 , 1] オクタンの新規な誘導体、医薬組成物、その製法、およびM₃ムスカリン性アセチルコリン受容体媒介性疾患の治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

末梢および中枢神経系におけるコリン作動性ニューロンから放出されるアセチルコリンは、2つの主要なクラスのアセチルコリン受容体 - ニコチンおよびムスカリン性アセチルコリン受容体との相互作用によって、多くの異なる生物学的プロセスに影響を及ぼす。ムスカリン性アセチルコリン受容体(m A C h R s)は、7回膜貫通ドメインを有するG - タンパク質結合型受容体のスーパーファミリーに属する。M₁ - M₅と呼ばれるm A C h

R_sの5つのサブタイプが存在し、各々が別個の遺伝子の産物である。これら5つのサブタイプの各々は、独特の薬理学的特性を示す。ムスカリン性アセチルコリン受容体は、脊椎動物の器官に幅広く分布しており、これらの受容体は、阻害性および興奮性作用の両方の媒介となることができる。例えば、気道、膀胱および腸管に見られる平滑筋において、M₃ m A C h R_sが収縮応答の媒介となる。参考に、非特許文献1を参照のこと。

【0003】

ムスカリン性アセチルコリン受容体機能不全は、種々の異なる病態生理学的状態において注目されている。例えば、喘息および慢性閉塞性肺疾患(C O P D)において、炎症性の状態が、肺平滑筋に分布する副交感神経における阻害性M₂ムスカリン性アセチルコリン自己受容体機能の喪失を導き、その結果、迷走神経刺激後のアセチルコリン放出増加を引き起こす。該m A C h R機能不全は、M₃ m A C h R_sの刺激増加によって媒介される気道活動過多をもたらす(非特許文献2、非特許文献3)。同様に、炎症性腸疾患(I B D)における腸管の炎症は、M₃ m A C h R -媒介性運動過剰をもたらす(非特許文献4)。膀胱収縮過多による失禁もまた、M₃ m A C h R_sの刺激増加によって媒介されることが明らかとなった(非特許文献5)。かくして、サブタイプ選択的m A C h Rアンタゴニストの同定は、これらのm A C h R -媒介性疾患における療法として有用でありうる。

【非特許文献1】Brown, History and Basic Properties, Humana Press, USA pgs 7 - 9 (1989)

【非特許文献2】Costell oら、American Journal of Physiology, Vol. 276 (5) pgs L709 - L714 (1999)

【非特許文献3】Minette, Lammer sら、Journal of Applied Physiology, Vol. 67 (6) pgs 2461 - 2465 (1989)

【非特許文献4】Oprins, Meijerら、Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 915 pgs 102 - 106 (2000)

【非特許文献5】Hegde & Eglen, Life Sciences, Vol. 64 (6 / 7) pgs 419 - 428 (1999)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

種々の病態の治療のための抗-ムスカリン性受容体療法の使用を支持する大きな証拠にもかかわらず、臨床上使用されている抗-ムスカリン性化合物は、比較的少数である。かくして、M₃ m A C h R_sにて阻害をもたらすことができる新規な化合物に対する要望が依然としてある。M₃ m A C h R_sの刺激増加に関連する状態、例えば、喘息、C O P D、I B Dおよび尿失禁は、m A C h R結合の阻害剤である化合物によって利益を得るであろう。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、アセチルコリンがM₃ m A C h Rに結合するムスカリン性アセチルコリン受容体(m A C h R)媒介性疾患の治療法であって、有効量の式(I)または式(I I)の化合物[R₂およびR₃が2-チオフェンであって、R₄が-O C(O)CH₃である式(I I)の化合物を除く]またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明は、また、有効量の式(I)または式(I I)の化合物を哺乳動物に投与することを特徴とする、その必要のある哺乳動物においてアセチルコリンのその受容体への結合を阻害する方法に関する。

本発明は、また、式(I)または式(I I)の新規な化合物、および式(I)または式

10

20

30

40

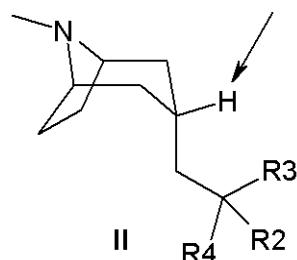
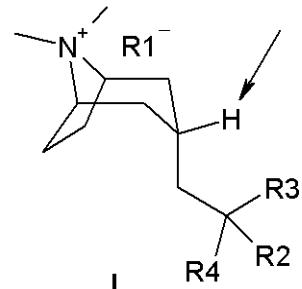
50

(II) の化合物および医薬担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明において有用な式(I)または式(II)の化合物は、構造式
【化1】



10

【0007】

[式中：

指し示されるH原子はエキソ位にあり；

R1⁻は、N原子の正電荷に結合するアニオンを示し、R1⁻は、限定するものではないが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびトルエンスルホン酸塩であってもよく；

R2およびR3は、独立して、直鎖または分枝鎖低級アルキル基（好ましくは、1～6個の炭素原子を有する）、シクロアルキル基（5～6個の炭素原子を有する）、シクロアルキル-アルキル（6～10個の炭素原子を有する）、ヘテロシクロアルキル（5～6個の炭素原子およびヘテロ原子としてのNまたはOを有する）、ヘテロシクロアルキル-アルキル（6～10個の炭素原子およびヘテロ原子としてのNまたはOを有する）、アリール、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択され；

R4は、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₁～C₆)アルキル-アリール、(C₁～C₆)アルキル-ヘテロアリール、-OR₅、-CH₂OR₅、-CH₂OH、-CN、-CF₃、-CH₂O(CO)R₆、-CO₂R₇、-CH₂NH₂、-CH₂N(R₇)SO₂R₅、-SO₂N(R₇)(R₈)、-CON(R₇)(R₈)、-CH₂N(R₈)CO(R₆)、-CH₂N(R₈)SO₂(R₆)、-CH₂N(R₈)CO₂(R₅)、-CH₂N(R₈)CONH(R₇)からなる群から選択され；

R5は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル-アリール、(C₁～C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R6は、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₁～C₆)アルキル-アリール、(C₁～C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R7およびR8は、独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₃～C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₁₂)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルキル-アリールおよび(C₁～C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択される]

によって示される。

20

30

30

40

50

【0008】

適当な医薬上許容される塩は、当業者によく知られており、無機酸および有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸およびマンデル酸の塩基性塩を包含する。さらに、式(I)または式(II)の化合物の医薬上許容される塩は、また、医薬上許容されるカチオンと共に形成されてもよい。適当な医薬上許容されるカチオンは、当業者によく知られており、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウムおよび第4アンモニウムカチオンを包含する。

【0009】

10

本明細書で使用される場合、下記の用語は以下に示すとおりである。

- ・「ハロ」- 全ハロゲン、すなわち、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨード。
- ・「C₁ - C₁₀アルキル」または「アルキル」- 鎖長が限定されないかぎり、1 ~ 10個の炭素原子の直鎖および分枝鎖の両方の基であり、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル等を包含する。

【0010】

・「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、好ましくは3 ~ 8個の炭素原子からなる、環状基を意味し、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。

20

・「アルケニル」は、本明細書中で使用される場合、全ての事象において、鎖長が限定されないかぎり、2 ~ 10個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味し、限定するものではないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等を包含する。

- ・「アリール」- フェニルおよびナフチル。

【0011】

・「ヘテロアリール」(それ自体あるいは「ヘテロアリールオキシ」または「ヘテロアリールアルキル」等のいずれかの組み合わせで) - 1以上の環がN、OまたはSからなる群から選択される1以上のヘテロ原子を含有する5 ~ 10員の芳香環系、例えば、限定するものではないが、ピロール、ピラゾール、フラン、チオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリニル、ピリジン、ピリミジン、オキサゾール、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、イミダゾール、またはベンゾイミダゾール。

30

【0012】

・「複素環」(それ自体あるいは「複素環式アルキル」等のいずれかの組み合わせで) - 1以上の環がN、OまたはSからなる群から選択される1以上のヘテロ原子を含有する飽和または部分不飽和4 ~ 10員環系、例えば、限定するものではないが、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モノホリン、テトラヒドロピラン、チオモルホリンまたはイミダゾリジン。さらに、硫黄がスルホンまたはスルホキシドに酸化されていてもよい。

・「アリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」または「複素環式アルキル」は、別記しないかぎり、本明細書中で使用される場合、本明細書中で定義されるとおりのアリール、ヘテロアリールまたは複素環基に結合した上記のとおりのC₁ - C₁₀アルキルを意味する。

40

【0013】

・「スルフィニル」- 対応するスルフィドの酸化物S(O)。 「チオ」なる語は、スルフィドを示し、「スルホニル」なる語は、完全に酸化されたS(O)₂基を示す。

・「2つのR₁基(または2つのY基)が一緒になって、5または6員の飽和または不飽和環を形成してもよい」は、本明細書中で使用される場合、芳香環系、例えば、ナフタレンの形成を意味し、または6員の部分飽和もしくは不飽和環、例えば、C₆シクロアルケニル、すなわち、ヘキセン、またはC₅シクロアルケニル基、例えば、シクロペンテンに結合しているフェニル基である。

50

【0014】

本発明において有用な好ましい化合物は：

(エンド) - 3 - (2 - メトキシ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリル ;
 (エンド) - 8 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフェニル - エチル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ;
 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオンアミド ;
 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオン酸 ;
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物 ;
 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロパン - 1 - オール ;
 N - ベンジル - 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオンアミド ;
 (エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 1 - ベンジル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素 ;
 1 - エチル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素 ;
 N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - アセトアミド ;
 N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - ベンズアミド ;
 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - プロピオニトリル ;
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素 ;
 N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - メタンスルホンアミド ; および
 (エンド) - 3 - {2 , 2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル} - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物を包含する。

【0015】

本発明において有用なより好ましい化合物は：

(エンド) - 3 - (2 - メトキシ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物 ;
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル -

8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物；
 (エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物；
 (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物；および
 (エンド) - 3 - { 2 , 2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル } - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物

を包含する。

【 0 0 1 6 】

10

製法

調製

式 (I) および式 (I I) の化合物は、合成手法 (そのいくつかは、下記のスキームにおいて示される) を応用することによって得られうる。これらのスキームに提供される合成は、種々の異なる R 1 、 R 2 、 R 3 および R 4 を有する式 (I) および式 (I I) の化合物の製造に応用可能であり、それらは、本明細書中で概説される反応と一致するよう、適当に保護された置換基を用いて反応させる。この場合、その後の脱保護により、一般に開示される性質の化合物が得られる。式 (I I) の化合物のみを用いていくつかのスキームを示すが、これは、単なる例示目的にすぎない。

【 0 0 1 7 】

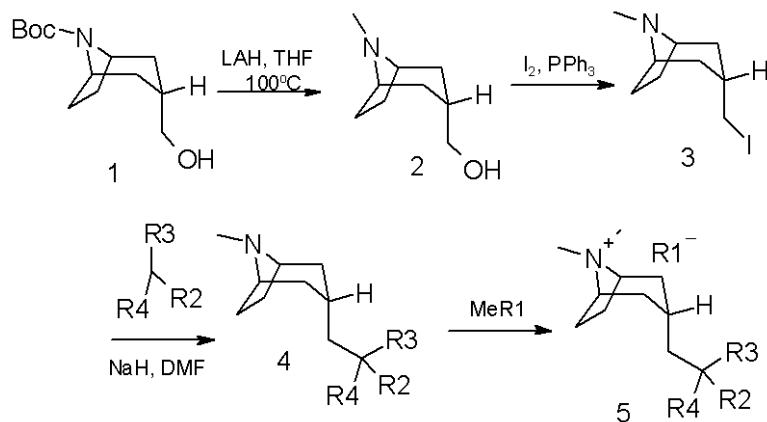
20

一般的な製法をスキーム I に示す。該合成は、化合物 1 を用いて開始した。水素化アルミニウムリチウム (L A H) を用いる還元により、アルコール 2 を得た。ヨウ素での置換により、3 を提供した。 H C R 2 (R 3) (R 4) 由来のアニオンとのカップリング反応が化合物 4 をもたらし、それは容易にアンモニウム塩 5 に変換された。

【 0 0 1 8 】

スキーム I

【 化 2 】



【 0 0 1 9 】

40

式 (I I) の化合物をもたらすより特異的な製法をスキーム I I において概説する。3 を用いるエステル H C (P h) ₂ C O ₂ C H ₃ のアルキル化により、化合物 6 を得た。6 の加水分解は、酸 7 をもたらした。1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) が該酸とアルコール (R 7) O H との縮合の媒介となり、次いで、エステル 8 をもたらした。当業者に周知の適当なアミドカップリング条件下、例えば、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C . H C l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (H O B t) の存在下、酸 7 とアミン (R 7) (R 8) N H との縮合により、アミド 9 が提供された。6 の還元がアルコール 1 0 をもたらした。酸クロリド (R 6) C O C l または酸 (R 6) C O ₂ H と 1 0 の反応により、エステル 1 1 を得た。次いで、適当な試薬、例えば、(R 5) B r を用いる 1 0 のアルキル化が 1 2 をも

50

たらした。

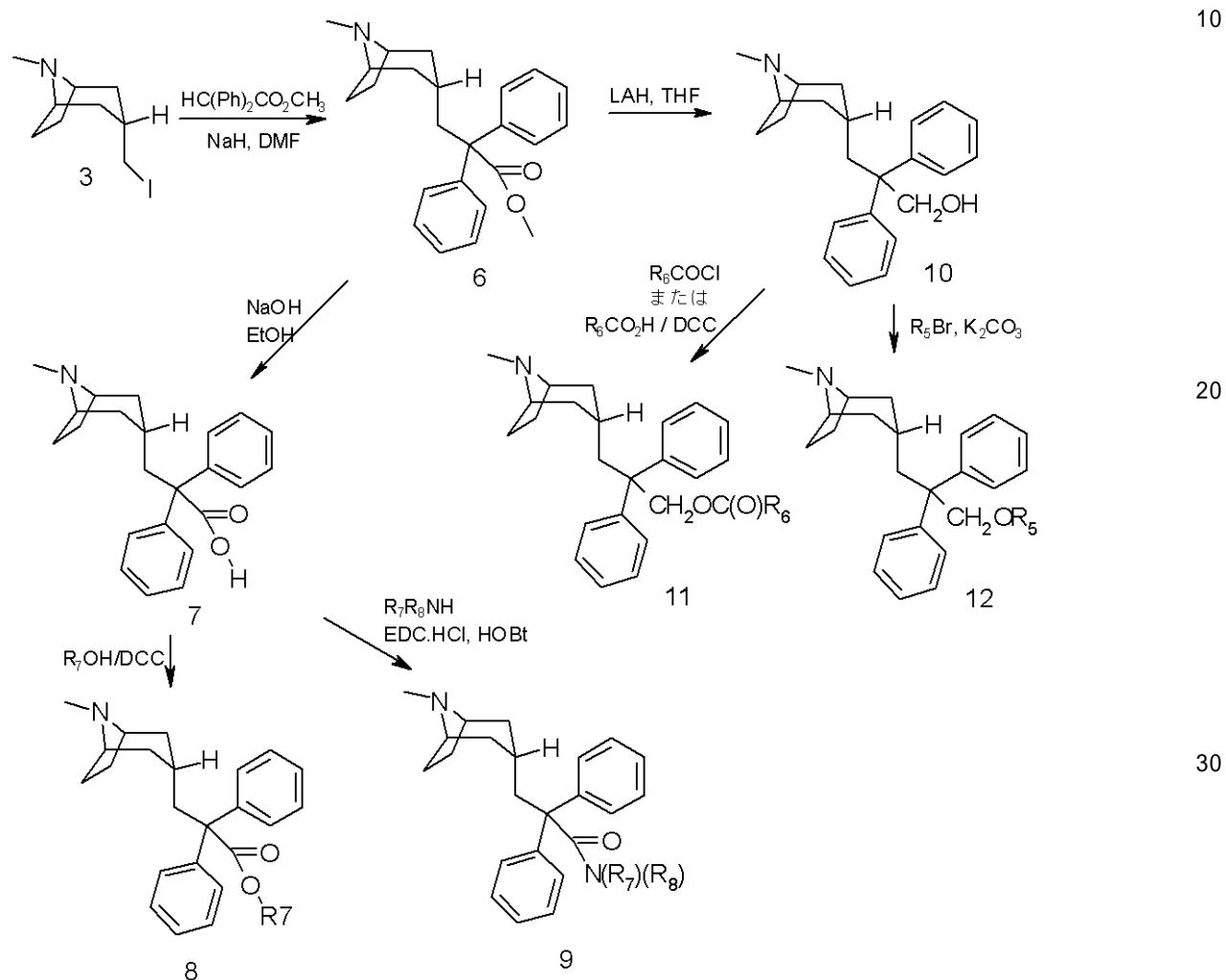
【0020】

6、7、8、9、10、11および12に類似の構造を有する化合物は、適当な反応試薬、例えば、MeBrおよびMeIとの反応によって、対応するアンモニウム塩に変換された（スキーム中には示されない）。適当な保護および脱保護方法が、いくつかの調製手順において利用された。

【0021】

スキームII

【化3】



【0022】

式(I)の化合物をもたらすより特異的な製法をスキームIIIに概説する。3を用いる $\text{HC}(\text{Ph})_2\text{CN}$ のアルキル化により、ニトリル13が提供された。塩基性条件（例えば、 NaOH および H_2O_2 ）または酸性条件（例えば、 H_2SO_4 ）下における13の加水分解により、アミド14を得た。13の還元は、アミン15をもたらし、それは都合良く、アミド16、カルバミド17、スルホンアミド18および尿素19に変換された。アルデヒド($\text{R}_8\text{CH(O)}$)と15の縮合、次いで、 NaBH(OAc)_3 を用いる還元により、アミン20を得、それは容易にアミド21、カルバミド22、尿素23およびスルホンアミド24に変換された。

【0023】

13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23および24に類似の構造を有する化合物は、適当な反応試薬、例えば、 MeBr および MeI との反応によって、対応するアンモニウム塩に変換された（スキーム中には示されない）。適当な保

10

20

30

40

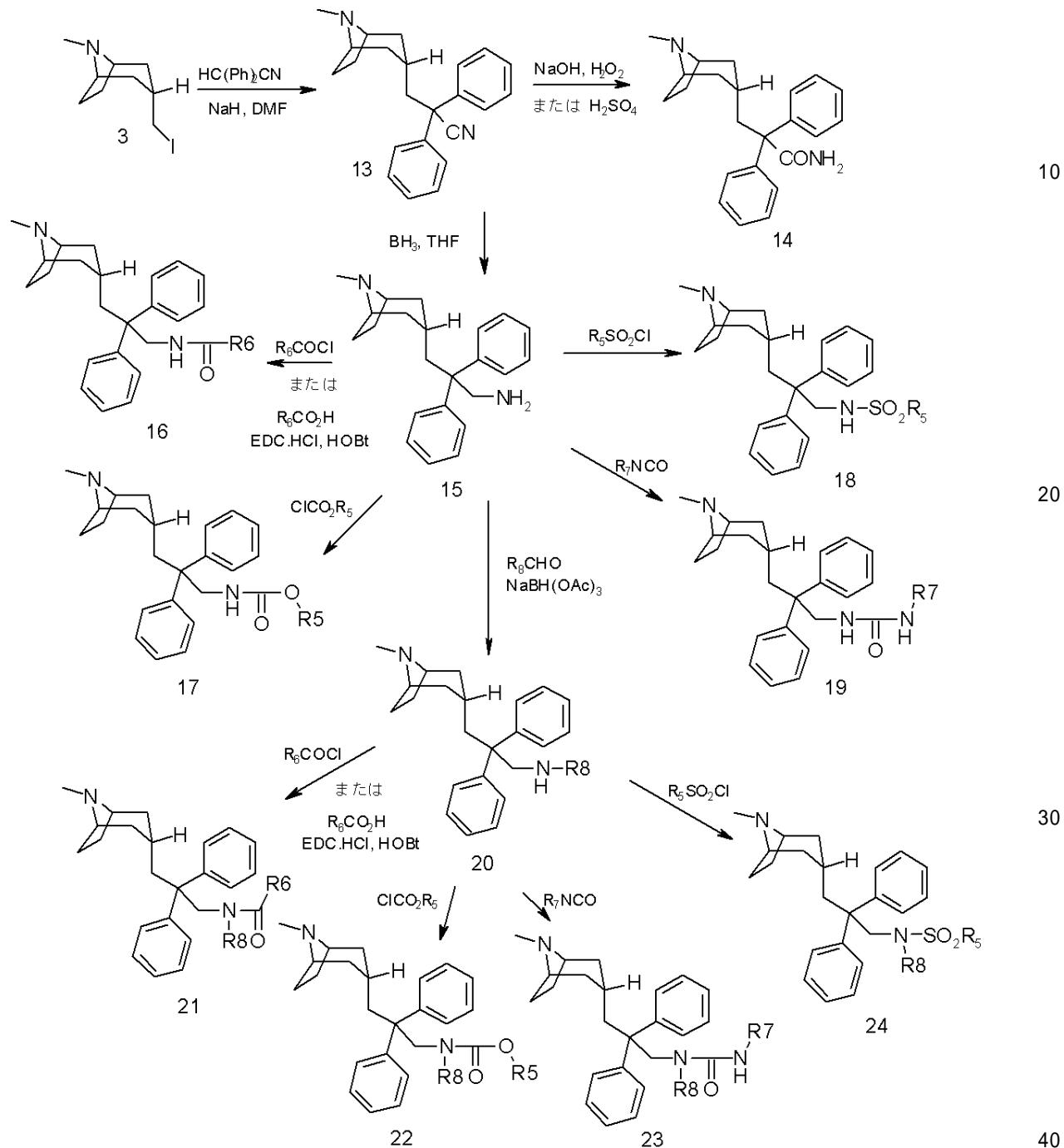
50

護および脱保護方法が、いくつかの調製手順において利用された。

【0024】

スキームIII

【化4】



【0025】

式(I)の化合物をもたらすより特異的な製法をスキームIVに概説する。(R5)Brを用いる25のアルキル化により、26を得た。ローソン試薬と25の反応により、27を得た。SO2Cl2およびKNO3を用いる27の酸化により、28を得、それを29またはスルホンアミド30のいずれかに変換した。

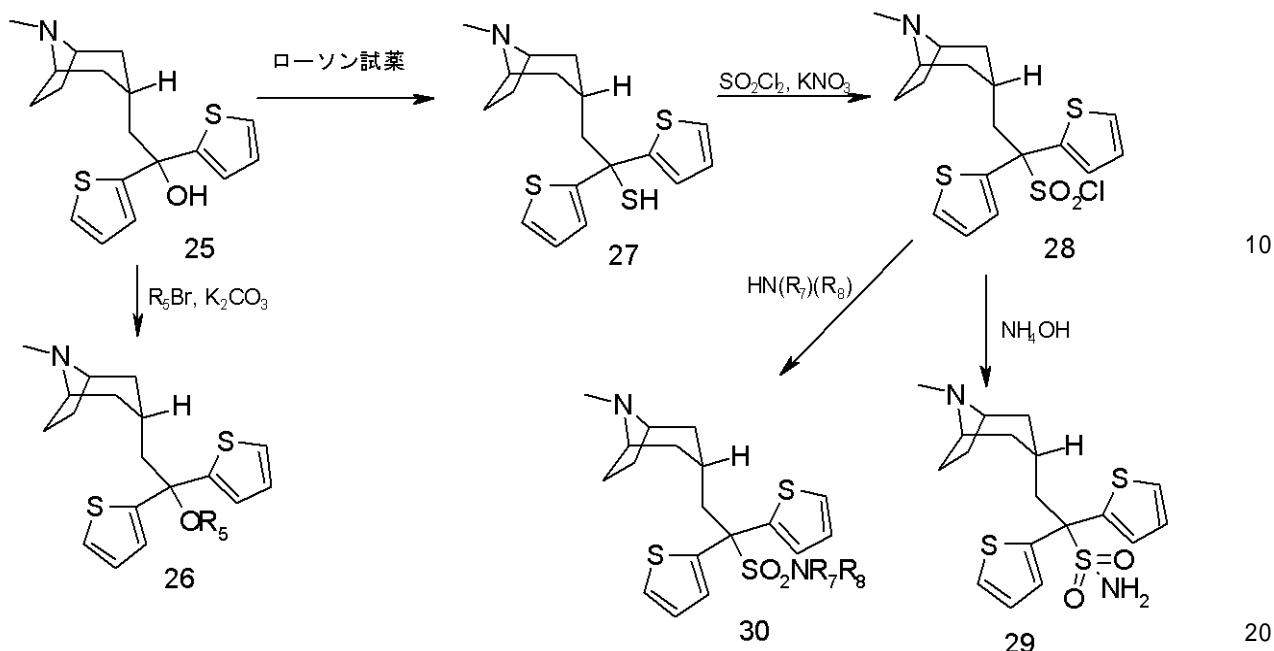
【0026】

26、27、29および30に類似の構造を有する化合物は、適当な反応試薬、例えば、MeBrおよびMeIとの反応によって、対応するアンモニウム塩に変換された(スキーム中には示されない)。適当な保護および脱保護方法が、いくつかの調製手順において利用された。

【0027】

スキーム I V

【化5】



【0028】

合成例

下記の実施例は、本発明の例示として提供するのであって、何ら限定するものではない。

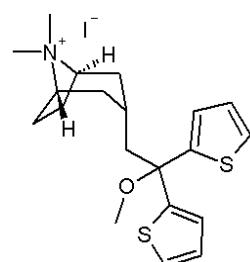
。

【実施例】

【0029】

実施例 1

【化6】



30

【0030】

(エンド) - 3 - (2 - メトキシ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 40
8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物

2 - (8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 1 , 1 - ジチオフェン - 2 - イル - エタノール (U S 2 8 0 0 4 8 1 にしたがって調製された) (2 1 2 m g , 0 . 6 4 m m o l) の 5 m L メチルレンクロリドおよびヨードメタン (0 . 4 0 m L , 6 . 4 m m o l) 中溶液に、 5 0 % 水性水酸化カリウム (0 . 2 5 m L , 3 . 2 m m o l) および塩化テトラブチルアンモニウム (5 m g , 3 m o l %) を加えた。反応混合物を 5 日間熱還流した。毎日、さらに 0 . 2 m L のヨードメタンおよび 0 . 1 m L の水酸化カリウムを加えた。完了した後、反応混合物を室温に冷却し、メチレンクロリドで希釈し、水で洗浄した。水層をメチレンクロリドで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生産物をメチレンクロリド / 酢酸エチルから再結晶化して、 1 0 9 m g の標題化合物を得た。 L C M S (E S) m / z 3 6

40

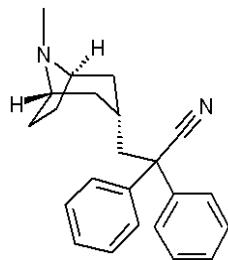
50

2 (M) ⁺

【0031】

実施例2

【化7】



10

【0032】

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリル

2 a) ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - メタノールの調製

(エンド) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - デミチルエチル (0 . 50 g , 2 . 05 mmol) および Li A 1 H₄ (6 . 16 mL , THF 中 1 . 0 M , 6 . 16 mmol) の混合物をマイクロ波反応器中、80 で 60 分間加熱した。次いで、該溶液を飽和 Na₂SO₄ 溶液と混合し、セライトでろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (0 . 31 g , 97 %)。LCMS (ES) m/z 156 (M + H) ⁺ ; ¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 28 (s , 1 H) , 1 . 59 (m , 4 H) , 1 . 90 (m , 1 H) , 2 . 13 (m , 4 H) , 2 . 32 (s , 3 H) , 3 . 17 (s , 2 H) , 3 . 59 (d , 2 H)

20

【0033】

2 b) (エンド) - 3 - ヨードメチル - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの調製

ヨウ素 (6 . 67 g , 25 . 8 mmol) および ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - メタノール (2 . 0 g , 12 . 9 mmol) の CH₂Cl₂ (120 mL) 中溶液を PPh₃ (樹脂上 , 8 . 6 g , 3 mmol / g , 25 . 8 mmol) と混合した。得られた混合物を 17 時間攪拌し、ろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (2 . 63 g , 77 %)。LCMS (ES) m/z 266 (M + H) ⁺ ; ¹H - NMR (CDCl₃) 2 . 05 (m , 4 H) , 2 . 39 (m , 3 H) , 2 . 79 (d , 3 H) , 2 . 98 (m , 2 H) , 3 . 45 (d , 2 H) , 3 . 81 (s , 2 H)

30

【0034】

2 c) 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリルの調製

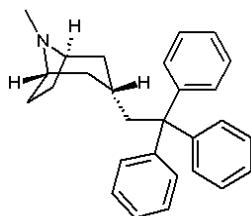
(エンド) - 3 - ヨードメチル - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 . 06 g , 4 . 0 mmol) および Ph₂CHCN (2 . 32 g , 12 . 0 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液を NaH (0 . 288 g , 12 . 0 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 60 分間攪拌した。次いで、ろ過および逆相 HPLC (Gidi son) による精製により、標題化合物を得た (1 . 16 g , 93 %)。LCMS (ES) m/z 331 (M + H) ⁺ ; ¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 64 (m , 2 H) , 2 . 14 (m , 1 H) , 2 . 26 (m , 2 H) , 2 . 34 (m , 2 H) , 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 75 (m , 5 H) , 3 . 83 (s , 2 H) , 7 . 39 (d , 10 H)

40

【0035】

実施例3

【化8】



【0036】

(エンド)-8-メチル-3-(2,2,2-トリフェニル-エチル)-8-アザ-ビシ
クロ[3.2.1]オクタン

10

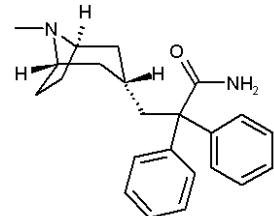
トリフェニルメタン (0.276 g, 1.13 mmol) の THF (0.5 mL) 中溶液を n-BuLi (0.706 mL, ヘキサン中 1.6 M, 1.13 mmol) と混合した。該溶液を 10 分間攪拌し、(エンド)-3-ヨードメチル-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン (100 mg, 0.377 mmol) の DMF (1.0 mL) 中溶液を加えた。該混合物を室温で 60 分間攪拌し、H₂O (0.1 mL) と混合し、濃縮し、ろ過した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (23.8 mg, 17%)。LCMS (ES) m/z 382 (M+H)⁺;
¹H-NMR (CDCl₃) 1.07 (d, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (d, 12H)

20

【0037】

実施例4

【化9】



【0038】

30

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニアミド

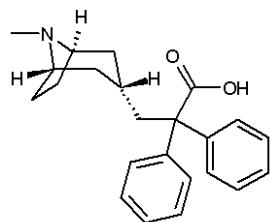
3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニトリル (53 mg, 0.16 mmol) の CH₂C_l₂ (0.25 mL) 中溶液を H₂SO₄ (0.28 mL, 96%) と混合し、40 で 30 時間攪拌した。次いで、該混合物を氷に注ぎ入れ、NH₃·H₂O で中和し、EtOAc で抽出し、濃縮した。得られた残渣を DMSO 中に溶解し、ろ過した。逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (17.2 mg, 30%)。MS (ES) m/z 347 (M+H)⁺;
¹H-NMR (CDCl₃) 1.31 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.67 (d, 3H), 2.79 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.82 (s, br, 1H), 6.88 (s, br, 1H), 7.37 (m, 10H)

40

【0039】

実施例5

【化10】



【0040】

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニ酸

10

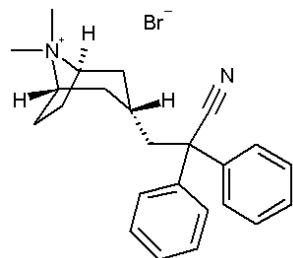
2 - [(3 - エンド) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] - 1 , 1 - ジフェニルエタノール (100 mg , 1 . 56 mmol) の HCOOH (0 . 25 mL) 中溶液に、 0 °C にて、 H₂SO₄ (2 . 73 mL , 90 %) を迅速に加えた。すぐに該反応バイアルに蓋をし、冷蔵庫中、 -20 °C で 7 日間保管した。該溶液を氷に注ぎ入れ、 NH₃ · H₂O で中和し、 EtOAc で抽出し、濃縮した。得られた残渣を DMSO 中に溶解し、ろ過した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (52 mg , 48 %) 。 LCMS (ES) m/z 350 (M + H)⁺ ; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 39 (d , 2 H) , 1 . 86 (m , 1 H) , 1 . 97 (m , 2 H) , 2 . 30 (m , 4 H) , 2 . 69 (s , 3 H) , 2 . 84 (d , 2 H) , 3 . 69 (s , 2 H) , 7 . 28 (m , 2 H) , 7 . 36 (m , 8 H)

20

【0041】

実施例 6

【化11】



30

【0042】

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物

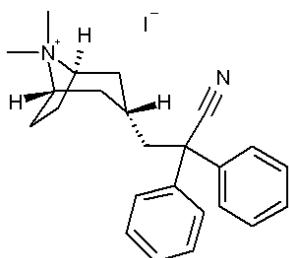
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリル (310 mg , 0 . 938 mmol) のアセトン (6 . 0 mL) 中溶液を MeBr (4 . 69 mL , t - BuOMe 中 2 . 0 M , 9 . 38 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 60 分間攪拌し、ろ過した。固体をアセトン (2 × 3 mL) で洗浄して、標題化合物を得た (333 mg , 83 %) 。 LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺ ; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 82 (d , 2 H) , 2 . 17 (m , 1 H) , 2 . 35 (m , 2 H) , 2 . 49 (m , 4 H) , 3 . 01 (d , 2 H) , 3 . 07 (s , 3 H) , 3 . 10 (s , 3 H) , 3 . 79 (s , 2 H) , 7 . 36 (m , 2 H) , 7 . 43 (m , 4 H) , 7 . 49 (m , 4 H)

40

【0043】

実施例 7

【化12】



【0044】

10

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物

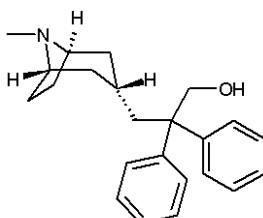
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリル (26 . 5 mg , 0 . 080 mmol) の C H₂C l₂ (0 . 5 mL) および M e C N (0 . 5 mL) 中溶液を M e I (0 . 125 mL , 2 . 00 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、 D M S O (0 . 3 mL) で希釈し、濃縮した。次いで、逆相 H P L C (G i l s o n) による精製により、標題化合物を得た (22 . 9 mg , 60 %)。 L C M S (E S) m / z 345 (M)⁺ ; ¹H - N M R (C D C l₃) 1 . 83 (d , 2 H) , 2 . 17 (m , 1 H) , 2 . 35 (m , 2 H) , 2 . 49 (m , 4 H) , 3 . 01 (d , 2 H) , 3 . 07 (s , 3 H) , 3 . 10 (s , 3 H) , 3 . 79 (s , 2 H) , 7 . 36 (m , 2 H) , 7 . 43 (m , 4 H) , 7 . 49 (m , 4 H)

20

【0045】

実施例 8

【化13】



30

【0046】

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロパン - 1 - オール

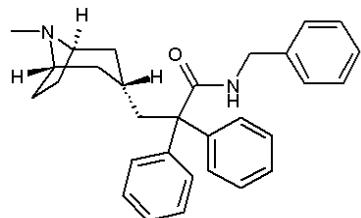
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオン酸 (42 . 5 mg , 0 . 122 mmol) および L i A l H₄ (0 . 488 mL , T H F 中 1 . 0 M , 0 . 488 mmol) の混合物をマイクロ波反応器中、 100 で 1 時間加熱した。それを飽和 N a₂ S O₄ 溶液で希釈し、セライトによってろ過し、濃縮した。得られた残渣を D M S O 中に溶解し、ろ過した。次いで、逆相 H P L C (G i l s o n) による精製により、標題化合物を得た (29 . 1 mg , 71 %)。 L C M S (E S) m / z 336 (M + H)⁺ ; ¹H - N M R (C D C l₃) 1 . 40 (d , 2 H) , 1 . 92 (m , 1 H) , 2 . 29 (m , 6 H) , 2 . 59 (m , 2 H) , 2 . 68 (d , 3 H) , 3 . 72 (s , 2 H) , 4 . 16 (s , 2 H) , 7 . 13 (m , 3 H) , 7 . 30 (m , 7 H)

40

【0047】

実施例 9

【化14】



【0048】

N - ベンジル - 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオンアミド

10

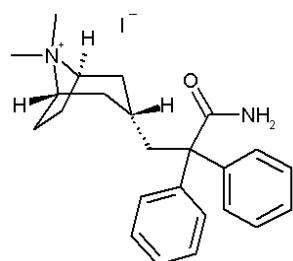
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオン酸 (82 . 0 mg , 0 . 235 mmol) の CH_2Cl_2 (3 . 0 mL) 中溶液を PhCH_2NH_2 (28 . 2 μL , 0 . 258 mmol) 、 EDC (49 . 5 mg , 0 . 258 mmol) 、 HOBt (3 . 2 mg , 0 . 024 mmol) および $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (0 . 232 mL , 1 . 65 mmol) と混合した。該混合物を室温で 60 時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣を DMSO 中に溶解し、ろ過した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (29 . 8 mg , 30 %)。LCMS (ES) m/z 439 (M + H)⁺ ; ^1H - NMR (CDCl_3) 1 . 34 (d , 2 H) , 1 . 96 (m , 1 H) , 2 . 23 (m , 2 H) , 2 . 38 (m , 4 H) , 2 . 63 (d , 3 H) , 2 . 83 (d , 2 H) , 3 . 66 (s , 2 H) , 4 . 41 (d , 2 H) , 6 . 93 (m , 2 H) , 7 . 22 (m , 3 H) , 7 . 38 (m , 10 H)

20

【0049】

実施例 10

【化15】



30

【0050】

(エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタノンヨウ化物

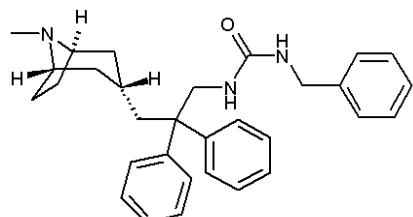
標題化合物は、3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオンアミドから、実施例 7 の手法にしたがって調製された (33 % 収率)。LCMS (ES) m/z 363 (M)⁺ ; ^1H - NMR (CDCl_3) 1 . 49 (d , 2 H) , 1 . 95 (m , 1 H) , 2 . 25 (m , 2 H) , 2 . 42 (m , 4 H) , 2 . 84 (d , 2 H) , 3 . 17 (s , 3 H) , 3 . 23 (s , 3 H) , 3 . 93 (s , 2 H) , 5 . 65 (s , 1 H) , 5 . 91 (s , 1 H) , 7 . 39 (m , 10 H)

40

【0051】

実施例 11

【化16】



【0052】

1 - ベンジル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素

10

11a) 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミン

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピオニトリル (250 mg , 0 . 758 mmol) の THF (2 . 5 mL) 中溶液を 0 °C にて、 BH₃ (2 . 53 mL , THF 中 1 . 5 M , 3 . 79 mmol) と混合した。該混合物を室温で 20 時間攪拌し、 H₂O (1 . 0 mL) で希釈した。次いで、該溶液を K₂CO₃ (0 . 1 g) と混合し、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水性部分を EtOAc (2 × 3 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (159 mg , 63 %)。 LCMS (ES) m/z 335 (M + H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1 . 35 (d , 2 H) , 2 . 01 (m , 3 H) , 2 . 34 (s , 4 H) , 2 . 55 (s , 2 H) , 2 . 68 (s , 3 H) , 3 . 73 (m , 5 H) , 7 . 26 (m , 4 H) , 7 . 33 (m , 2 H) , 7 . 43 (m , 4 H)

20

【0053】

11b) 1 - ベンジル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素

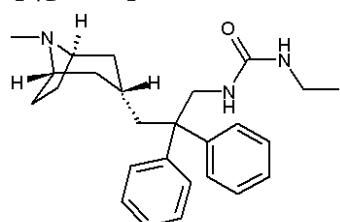
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミン (50 . 0 mg , 0 . 149 mmol) の CH₂Cl₂ (2 . 0 mL) 中溶液を PhCH₂NCO (20 . 4 μL , 0 . 164 mmol) および (CH₃CH₂)₃N (62 . 8 μL , 0 . 447 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (13 . 0 mg , 19 %)。 LCMS (ES) m/z 468 (M + H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1 . 24 (d , 2 H) , 1 . 94 (m , 3 H) , 2 . 25 (m , 4 H) , 2 . 49 (d , 2 H) , 2 . 67 (s , 3 H) , 3 . 62 (s , 2 H) , 3 . 97 (s , 2 H) , 4 . 23 (s , 2 H) , 7 . 22 (m , 6 H) , 7 . 33 (m , 4 H)

30

【0054】

実施例 12

【化17】



40

【0055】

1 - エチル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素

標題化合物は、 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミンおよび CH₃CH₂NCO から

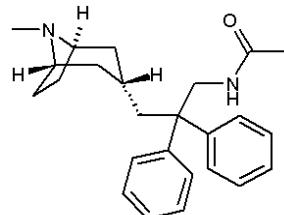
50

、実施例 11 の手法にしたがって調製された（45% 収率）。LCMS (ES) m/z 406 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1.03 (t, 3H), 1.33 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.55 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.34 (m, 4H)

【0056】

実施例 13

【化 18】



10

【0057】

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - アセトアミド

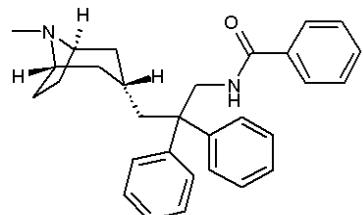
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミン (33.4 mg, 0.10 mmol) の CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中溶液を Ac₂O (18.9 μL, 0.20 mmol) およびピリジン (16.2 μL, 0.20 mmol) と混合した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (10.7 mg, 29%)。LCMS (ES) m/z 377 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1.26 (d, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.96 (m, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.53 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.33 (m, 4H)

20

【0058】

実施例 14

【化 19】



30

【0059】

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - ベンズアミド

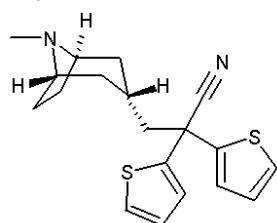
標題化合物は、3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミンおよび (PhCO)₂O から、実施例 13 の手法にしたがって調製された (8% 収率)。LCMS (ES) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1.28 (d, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.59 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.39 (m, 6H), 7.50 (m, 3H)

40

【0060】

実施例 15

【化20】



【0061】

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - プロピオニトリル

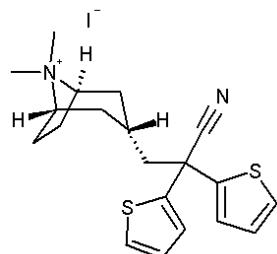
10

標題化合物は、(エンド) - 3 - ヨードメチル - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンおよび 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - アセトニトリルから実施例 2 C の手法にしたがって調製された (34% 収率)。LCMS (ES) m/z 343 (M + H) + ; ¹H - NMR (CDCl₃) 1.79 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.37 (m, 2H)

【0062】

実施例 16

【化21】



【0063】

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンヨウ化物

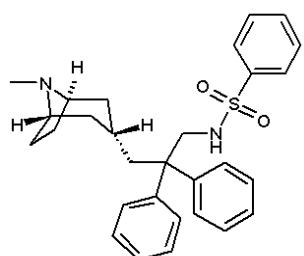
30

標題化合物は、3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - プロピオニトリルから、実施例 7 の手法にしたがって調製された (43%)。LCMS (ES) m/z 345 (M) + ; ¹H - NMR (CDCl₃) 1.82 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 2H)

【0064】

実施例 17

【化22】



N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド

50

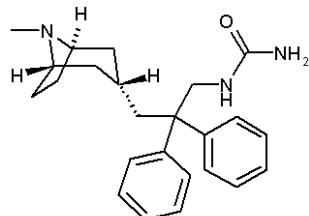
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミン (67 . 0 mg , 0 . 20 mmol) の CH₂Cl₂ (2 . 0 mL) 中溶液を PhSO₂Cl (28 . 2 μL , 0 . 22 mmol) および (CH₃CH₂)₃N (84 . 3 μL , 0 . 60 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (51 . 5 mg , 54 %)。LCMS (ES) m/z 475 (M + H)⁺; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 39 (d , 2 H) , 2 . 01 (m , 3 H) , 2 . 30 (s , 4 H) , 2 . 69 (s , 5 H) , 3 . 60 (s , 2 H) , 3 . 68 (s , 2 H) , 7 . 12 (m , 4 H) , 7 . 27 (m , 6 H) , 7 . 55 (m , 2 H) , 7 . 63 (m , 1 H) , 7 . 78 (m , 2 H)

10

【 0065 】

実施例 18

【化 23】



【 0066 】

20

[3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素

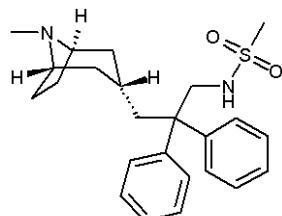
3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミン (50 . 0 mg , 0 . 149 mmol) の CH₂Cl₂ (4 . 0 mL) 中溶液に、 ClSO₂NCO (31 . 2 μL , 0 . 358 mmol) を加えた。該混合物を室温で 2 日間攪拌し、濃縮した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (21 . 6 mg , 38 %)。LCMS (ES) m/z 378 (M + H)⁺; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 33 (d , 2 H) , 2 . 01 (m , 3 H) , 2 . 29 (s , 4 H) , 2 . 57 (m , 2 H) , 2 . 68 (s , 3 H) , 3 . 69 (s , 2 H) , 4 . 01 (s , 2 H) , 7 . 25 (m , 6 H) , 7 . 34 (m , 4 H)

30

【 0067 】

実施例 19

【化 24】



40

【 0068 】

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - メタンスルホンアミド

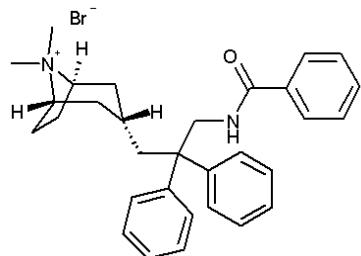
標題化合物は、 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピルアミンおよび MeSO₂Cl から、実施例 17 の手法にしたがって調製された (28 % 収率)。LCMS (ES) m/z 413 (M + H)⁺; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 39 (d , 2 H) , 1 . 97 (m , 3 H) , 2 . 30 (s , 4 H) , 2 . 68 (s , 3 H) , 2 . 76 (s , 3 H) , 3 . 68 (s , 2 H) , 3 . 84 (s , 2 H) , 7 . 23 (s , 6 H) , 7 . 33 (s , 4 H)

【 0069 】

50

実施例 20

【化 25】



10

【0070】

(エンド) - 3 - { 2 , 2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル } - 8 , 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン臭化物

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 - ジフェニル - プロピル] - ベンズアミド (29 mg , 0 . 0683 mmol) の CH_2Cl_2 (0 . 5 mL) およびアセトン (0 . 5 mL) 中溶液を MeBr (0 . 342 mL , t - ブチルメチルエーテル中 2 . 0 M , 0 . 683 mmol) と混合した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。次いで、逆相 HPLC (Gilson) による精製により、標題化合物を得た (19 . 6 mg , 64 %)。LCMS (ES) m/z 453 (M)⁺; ¹H - NMR (MeOD) 1 . 20 (d , 2 H) , 2 . 32 (m , 7 H) , 2 . 65 (d , 2 H) , 2 . 98 (s , 3 H) , 3 . 02 (s , 3 H) , 3 . 60 (s , 2 H) , 4 . 22 (s , 2 H) , 7 . 30 (m , 6 H) , 7 . 39 (m , 6 H) , 7 . 50 (s , 3 H)

20

【0071】

生物学的実施例

本発明の M3 m A C h R における化合物の阻害効果は、下記のイン・ビトロおよびイン・ビボアッセイによって決定される。

【0072】

カルシウム動員による受容体活性化の阻害の分析

30

CHO 細胞に発現された m A C h R s の刺激を、以前に記載されたように¹⁰、受容体活性化カルシウム動員をモニターすることによって分析した。M3 m A C h R s を安定に発現している CHO 細胞を 96 ウェル黒壁 / 透明底プレート中に置いた。18 ~ 24 時間後、培地を吸引し、100 μ l の負荷培地 (アール塩、0 . 1 % RIA - 等級 BSA (Sigma , St . Louis MO) および 4 μ M Fluo - 3 - アセトキシメチルエステル蛍光インジケーター色素 (Fluo - 3 AM , Molecular Probes , Eugene , OR) を含有する EMEM) で置換し、37 度で 1 時間インキュベートした。次いで、該色素含有培地を吸引し、新しい培地 (Fluo - 3 AM を含有しない) で置換し、細胞を 37 度で 10 分間インキュベートした。次いで、細胞を 3 回洗浄し、100 μ l のアッセイバッファー (0 . 1 % ゼラチン (Sigma) 、 120 mM NaCl 、 4 . 6 mM KCl 、 1 mM KH_2PO_4 、 25 mM NaHCO_3 、 1 . 0 mM CaCl_2 、 1 . 1 mM MgCl_2 、 11 mM グルコース、 20 mM HEPES (pH 7 . 4)) 中、37 度で 10 分間インキュベートした。50 μ l の化合物 (該アッセイ中、最終で 1×10^{-11} - 1×10^{-5} M) を加え、プレートを 37 度で 10 分間インキュベートした。次いで、プレートを、色素負荷された細胞が 6 ワットアルゴンレーザーからの励起光 (488 nm) に曝露される蛍光強度プレートリーダー (FLIPR , Molecular Probes) 中に置いた。0 . 1 % BSA を含有するバッファー中で調製された 50 μ l のアセチルコリン (0 . 1 - 10 nM 最終) を 50 μ l / 秒の速度で添加することによって、細胞を活性化した。細胞質カルシウム濃度の変化としてモニターされるカルシウム動員は、566 nm 発光強度の変化として測定された。発光強

40

50

度の変化は、直接、細胞質カルシウムレベルに関係する^{1 1}。全96ウェル由来の発光した蛍光は、冷却CCDカメラを用いて同時に測定される。毎秒、データポイントを集めることで、GraphPad PRISMソフトウェアを用いて、該データをプロットおよび分析した。

【0073】

メタコリン誘導性気管支収縮

メタコリンに対する気道応答は、覚醒非拘束BalbCマウス（各群n=6）にて決定された。気圧プレスチモグラフィーを用いて、メタコリンでの気管支攻撃の間に起こる気道抵抗の変化に相關することが示されている^{1 2}小休止の増加（enhanced pause）（Penh）を測定した（測定単位なし）。マウスを50μlのビヒクル（10%DMSO）中における50μlの化合物（0.003-10μg/マウス）の鼻腔内投与によって前処理し、次いで、プレスチモグラフィーチャンバー中に置いた。該チャンバー中では一度、該マウスを10分間平衡化した後、5分間、ベースラインPenh測定を行った。次いで、マウスをメタコリンのエーロゾル（10mg/ml）で2分間攻撃した。Penhは、メタコリンエーロゾルの開始時に始めて、その後5分間続けて、7分間連続的に記録した。各マウスのデータは、GraphPad PRISMソフトウェアを用いることによって、分析およびプロットした。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 111

(74)代理人 100084146
弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ヤーコブ・ブッシュ - ベーターセン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェーデランド・ロード 709番

(72)発明者 マイケル・アール・パロビッチ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェーデランド・ロード 709番

(72)発明者 ワン・ゼホン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェーデランド・ロード 709番

(72)発明者 ヤン・ホンシン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェーデランド・ロード 709番

(72)発明者 チュ・チョンジエ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェーデランド・ロード 709番

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 米国特許第02800478(US, A)
米国特許第02800481(US, A)
特表平06-505718(JP, A)
国際公開第2003/033495(WO, A1)
特開平09-020758(JP, A)
特表平05-501554(JP, A)
国際公開第95/015951(WO, A1)
特開平03-133980(JP, A)
特開平08-291141(JP, A)
国際公開第2003/078428(WO, A1)
日本化学会 編, 光学異性体の分離[季刊 化学総説 No.6], 学会出版センター, 1989年, p.2
12-213

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 451/02
A 61 K 31/46