

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4828407号
(P4828407)

(45) 発行日 平成23年11月30日 (2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日 (2011.9.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 453/02 (2006.01)

C O 7 D 453/02 C S P

C O 7 D 487/08 (2006.01)

C O 7 D 487/08

C O 7 D 471/08 (2006.01)

C O 7 D 471/08

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 39 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-503737 (P2006-503737)
 (86) (22) 出願日 平成16年2月20日 (2004.2.20)
 (65) 公表番号 特表2006-518746 (P2006-518746A)
 (43) 公表日 平成18年8月17日 (2006.8.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/005044
 (87) 国際公開番号 W02004/076449
 (87) 国際公開日 平成16年9月10日 (2004.9.10)
 審査請求日 平成19年2月20日 (2007.2.20)
 (31) 優先権主張番号 10/372,642
 (32) 優先日 平成15年2月21日 (2003.2.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501054735
 ターガセプト、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、ノースカロライナ・27
 101、ウィンストン-セイラム、イース
 ト・ファースト・ストリート・200
 (74) 復代理人 100166567
 弁理士 松本 はるか
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

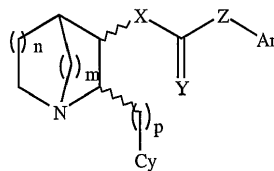
(54) 【発明の名称】 3-置換-2 (アリーラルアルキル) -1-アザビシクロアルカンおよびこれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



式1

(式中、

mは、2であり；nは、1であり；pは、1、2、3または4であり；

Xは、酸素またはN R'であり；

Yは、酸素または硫黄であり；

Zは、N R'、共有結合またはリンカー化学種、Aであり；

Aは、基 - C R' R'' -、- C R' R'' - C R' R'' -、- C R' = C R' -、および
- C₂ - から選択され；

ここで、Zが、共有結合またはAであるとき、Xは、窒素でなければならず；

A r は、非置換あるいは置換された、ナフタレン、アントラセン、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8 - ナフチリジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンおよびアズレンであり；

C y は、非置換あるいは、置換された 5 または 6 員ヘテロ芳香族環であり；

波線は、これらの部位では相対立体化学と絶対立体化学の両方がシスまたはトランス、RまたはSであることを示し；ならびに

置換基は、 C_{1-8} アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリー
ル、置換されたアリールアルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-NR'C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rC(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR'C(=O)OR''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、および $-NR'SO_2R''$ から成る群より
選択され；ここで、

R' および R'' は、個別的に、水素、直鎖または分枝鎖 C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはアリールアルキルであり、ならびに R' および R'' は、一体になって環状官能基を形成することがあり；および

r は、1 から 6 の整数である。) 20

の構造を有する化合物、又はそれらの医薬適合性の塩。

【請求項 2】

Cy が、3 - ピリジニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A r がベンゾフラニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が共有結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

YがOである請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

30

XがNHである請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

p が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

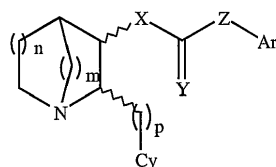
(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミ
ド、又はそれらの医薬適合性の塩。

【請求項 9】

式：

【化 2】

40



式 1

(式中、

m は、2 であり；

n は、1 であり；

p は、1、2、3 または 4 であり；

50

Xは、酸素またはN R'であり；

Yは、酸素または硫黄であり；

Zは、N R'、共有結合またはリンカー化学種、Aであり；

Aは、基 - C R' R'' -、- C R' R'' - C R' R'' -、- C R' = C R' -、および - C₂ - から選択され；

ここで、Zが、共有結合またはAであるとき、Xは、窒素でなければならない；

A_rは、非置換あるいは置換された、ナフタレン、アントラセン、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8 - ナフチリジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンおよびアズレンであり；

C_yは、非置換あるいは、置換された5または6員ヘテロ芳香族環であり；

波線は、これらの部位では相対立体化学と絶対立体化学の両方がシスまたはトランス、RまたはSであることを示し；ならびに

置換基は、C₁ - ₈ アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリールアルキル、F、Cl、Br、I、- O R'、- N R' R''、- C F₃、- C N、- N O₂、- C₂ R'、- S R'、- N₃、- C (= O) N R' R''、- N R' C (= O) R''、- C (= O) R'、- C (= O) O R'、- O C (= O) R'、- O (C R' R'')_r C (= O) R'、- O (C R' R'')_r N R'' C (= O) R'、- O (C R' R'')_r N R'' S O₂ R'、- O C (= O) N R' R''、- N R' C (= O) O R''、- S O₂ R'、- S O₂ N R' R''、および - N R' S O₂ R'' から成る群より選択され；

ここで、R'およびR''は、個別的に、水素、直鎖または分枝鎖C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ ₈ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはアリールアルキルであり、ならびにR'およびR''は、一体になって環状官能基を形成することがあり；およびrは、1から6の整数である。）

の構造を有する化合物又はそれらの医薬適合性の塩、および医薬許容性担体を含む医薬組成物。

【請求項10】

C_yが、3 - ピリジニルである請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

A_rがベンゾフラニルである請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】

Zが共有結合である請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項13】

YがOである請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項14】

XがNHである請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項15】

pが1である請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項16】

(R, R; R, S; S, R: および S, S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド又はそれらの医薬適合性の塩および医薬許容性担体を含む医薬組成物。

【請求項17】

請求項1 ~ 8のいずれかに記載の化合物の、中枢神経系障害を治療する医薬の製造における使用。

【請求項18】

前記中枢神経系障害が正常な神経伝達物質の放出の変化によって特徴づけられる請求項17に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記中枢神経系障害が、コリン、ドーパミン、ノルエピネフリンおよび/またはセロトニンの欠損に随伴するものである請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記中枢神経系障害が、初老期痴呆（早発性アルツハイマー病）、老年痴呆（アルツハイマー型の痴呆）、微小梗塞性痴呆、AIDS 関連痴呆、クロイツフェルト-ヤコブ病、ピック病、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群、レビー小体痴呆、進行性核上麻痺、ハンティングトン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、躁病、注意欠陥障害、不安、失語症、精神分裂病、うつ病、強迫性障害およびツレット症候群から成る群より選択される請求項 18 に記載の使用。

10

【請求項 21】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物の、疼痛を治療する、組織損傷を予防する、神経保護をもたらす、炎症を制御する、および/または脈管形成を制御するための医薬の製造における使用。

【請求項 22】

前記疼痛が、神経障害性疼痛、神経痛、慢性疼痛および炎症性疼痛から成る群より選択される請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

前記疼痛が、神経痛である請求項 21 に記載の使用。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 8 に記載の化合物の TNF 産生を阻害する有効量の、細菌感染に随伴する炎症反応を調停するための医薬の製造における使用。

20

【請求項 25】

前記細菌感染が敗血症である請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記医薬が抗生物質および/または抗毒素と共用投与される請求項 24 に記載の使用。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 8 に記載の化合物の新生血管形成を抑制する有効量の、腫瘍成長に随伴する脈管形成を抑制するための医薬の製造における使用。

【請求項 28】

前記医薬が抗腫瘍薬および/または VEGF 阻害剤と共用投与される請求項 27 に記載の使用。

30

【請求項 29】

前記医薬が、成長中の腫瘍または成長中の腫瘍周囲の毛細血管床に局所的に投与される請求項 27 に記載の使用。

【請求項 30】

a) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、
b) 抗腫瘍薬および/または VEGF 阻害剤、ならびに
c) 医薬適合性担体
を含む医薬組成物。

40

【請求項 31】

請求項 1 に記載の化合物の、7 媒介サイトカイン放出を抑制するための医薬の製造における使用。

【請求項 32】

前記化合物が放射性標識されている請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

前記化合物が放射性標識されている請求項 9 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記化合物が、¹¹C、¹⁸F、⁷⁶Br、¹²³I、または ¹²⁵I を含む請求項 32 に記載の化合物。

50

【請求項 3 5】

前記化合物が、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、または ^{125}I を含む請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

請求項 3 2 または 3 4 に記載の化合物および診断的に許容される担体を含む診断的組成物。

【請求項 3 7】

請求項 3 3 または 3 5 に記載の組成物および診断的に許容される担体を含む診断的組成物。

【請求項 3 8】

請求項 3 2、3 4 または 3 6 に記載の化合物の中枢神経系疾患を診断するための、または患者の選択的ニコチン性受容体サブタイプをモニターするための試薬の製造における使用。

【請求項 3 9】

請求項 3 3、3 5 または 3 7 に記載の組成物の中枢神経系疾患を診断するための、または患者の選択的ニコチン性受容体サブタイプをモニターするための試薬の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン作動性受容体 (nAChR) に影響を与えることができる化合物が、例えば、特定のニコチン性受容体サブタイプ (具体的には、 7nAChR サブタイプ) のモジュレータとして組み込まれている医薬組成物に関する。本発明は、多種多様な状態および疾患、特に、中枢および自律神経系の機能障害に随伴するものを治療するための方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

ニコチンは多数の薬理作用を有することが提示されている。例えば、Pullanら, N. Engl. J. Med. 330: 811 (1994) 参照。これらの作用のうちのいくつかは、神経伝達物質放出に対する影響に関係し得る。例えば、ニコチンの神経保護作用が提示されている、Sjak-shieら, Brain Res. 624: 295 (1993) 参照。ニコチンの投与に基づく、ニューロンによるアセチルコリンおよびドーパミンの放出は、Rowellら, J. Neurochem. 43: 1593 (1984); Rapierra, J. Neurochem. 50: 1123 (1988); Sandorら, Brain Res. 567: 313 (1991) および Vizzi, Br. J. Pharmacol. 47: 765 (1973) によって報告されている。ニコチンの投与に基づく、ニューロンによるノルエピネフリンの放出は、Hallら, Biochem. Pharmacol. 21: 1829 (1972) によって報告されている。ニコチンの投与に基づく、ニューロンによるセロトニンの放出は、Heryら, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296: 91 (1977) によって報告されている。ニコチンの投与に基づく、ニューロンによるグルタメートの放出は、Tothら, Neurochem Res. 17: 265 (1992) によって報告されている。確認報告および最近の追加研究には、グルタメート、窒素酸化物、GABA、タキキニン、サイトカインおよびペプチドの中枢神経系 (CNS) における調節が含まれている (Brioniら, Adv. Pharmacol. 37: 153 (1997) に総説されている)。加えて、伝えられるところによると、ニコチンは、一定の疾患の治療に使用される一定の医薬組成物の薬理学的挙動を強化する。例えば、Sanbergら, Pharmacol. Biochem. & Behaviour 46: 303 (1993); Harsingら, J. Neurochem. 59: 48 (1993) および Hughes, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40 (1994) 参照。

10

20

30

40

50

さらに、ニコチンの様々な他の有益な薬理作用が提示されている。例えば、Decinaら, *Biol. Psychiatry* 28:502 (1990); Wagnerら, *Pharmacopsychiatry* 21:301 (1988); Pomerleauら, *Addictive Behaviors* 9:265 (1984); Onaiviら, *Life Sci.* 54(3):193 (1994); Tripathiら, *JPE T* 221:91 (1982) および Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.* 15:36 (1994) 参照。

nAChRをターゲットにする様々な化合物が、多種多様な状態および疾患の治療に有用であると報告されている。例えば、Williamsら, *DN&P* 7(4):205 (1994); Arnericら, *CNS Drug Rev.* 1(1):1 (1995); Arnericら, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79 (1996); Bencherifら, *JPET* 279:1413 (1996); Lippelloら, *JPET* 279:1422 (1996); Damajら, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291:390 (1999); Chiariら, *Anesthesiology* 91:1447 (1999); Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* 91:1455 (1999); Holladayら, *J. Med. Chem.* 40(28):4169 (1997); Bannonら, *Science* 279:77 (1998); PCT国際公開報第94/08992号、同第96/31475号、同第96/40682号、ならびに Bencherifらの米国特許第5,583,140号、Dullらの米国特許第5,597,919号、Smithらの米国特許第5,604,231号、および Cosfordらの米国特許第5,852,041号参照。ニコチン性化合物は、多種多様なCNS障害の治療に有用であると報告されている。実際、多種多様な化合物が、治療特性を有すると報告されている。例えば、Bencherif and Schmitt, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):349 (2002); Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):423 (2002); O'Neillら, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):399 (2002); Kikuchiらの米国特許第5,1871,166号、Cignarellaの米国特許第5,672,601号、PCT国際公開報第99/21834号および同第97/40049号、英国特許出願第2295387号、ならびに欧州特許出願第297,858号参照。

【0003】

CNS障害は、神経障害の1タイプである。CNS障害は、薬物誘発性であることがあり、遺伝的素因、感染もしくは外傷に帰するものであることがあり、または病因不明のものであることがある。CNS障害は、神経精神障害、神経病および精神病を構成し、神経変性病、行動障害、認知障害および認知情動障害を含む。臨床症状がCNS機能障害に帰するものとされたいくつかのCNS障害(すなわち、不適切な神経伝達物質放出レベル、不適切な神経伝達物質受容体特性、および/または不適切な神経伝達物質-神経伝達物質受容体間相互作用に起因する障害)がある。いくつかのCNS障害は、コリン、ドーパミン、ノルエピネフリンおよび/またはセロトニンの欠損に帰するものであり得る。比較的一般的なCNS障害には、初老期痴呆(早発性アルツハイマー病)、老年痴呆(アルツハイマー型の痴呆)、微小梗塞性痴呆、AIDS関連痴呆、クロイツフェルト-ヤコブ病、ピック病、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群、レビー小体痴呆、進行性核上麻痺、ハンティングトン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、躁病、注意欠陥障害、不安、失語症、精神分裂病、うつ病、強迫性障害およびツレット症候群が挙げられる。

【0004】

CNS特有のnAChRは幾つかのサブタイプで発生することが証明されており、これらのうちの最も一般的なものは、4および7サブタイプである。例えば、Sch

10

20

30

40

50

mitt, Current Med. Chem. 7: 749 (2000) 参照。 7 n AChR サブタイプと相互作用するリガンドは精神分裂病の治療の際に有用であることが提示されている。精神分裂病患者の死後の脳組織では海馬 n AChR の数が減少している。また、喫煙していない精神分裂病患者に対し、喫煙している精神分裂病患者には、精神作用の改善がある。ニコチンは、動物および精神分裂病患者における感覚遮断障害を改善する。 7 n AChR サブタイプの遮断は、精神分裂病において見られるものに類似した遮断障害を誘発する。例えば、Leonardら, Schizophrenia Bulletin 22(3): 431 (1996) 参照。P50 聴覚誘発電位遮断障害を有する患者における感覚処理の生化学的、分子のおよび遺伝学的研究は、 7 n AChR サブタイプが、抑制性神経経路で機能し得ることを示唆している。例えば、Freedmanら, Biological Psychiatry 38(1): 22 (1995) 参照。

10

【0005】

さらに最近、Hesschenら, J. Clin. Invest. 100: 527 (2007) により記載されたように、 7 n AChR は脈管形成の媒介因子であることが提案された。これらの研究において、前記 7 サブタイプの阻害は炎症性脈管形成を減少させることが示された。また、 7 n AChR は、神経発生および腫瘍成長を制御するためのターゲットとして提案されている (Utsugisawaら, Molecular Brain Research 106(1-2): 88 (2002) および米国特許出願第2002/0016371号)。最後に、認知における前記 7 サブタイプの役割 (Levin and Rezvani, Current Drug Target: CNS and Neurological Disorders 1(4): 423 (2002))、神経保護における前記 7 サブタイプの役割 (O'Neillら, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4): 399 (2002)) および Jeyarasasingamら, Neuroscience 109(2): 275 (2002))、および神経障害性疼痛における前記 7 サブタイプの役割 (Xiaoら, Proc. Nat. Acad. Sci. (US) 99(12): 8360 (2002)) が、最近、認められた。

20

【0006】

様々な化合物が、 7 n AChR と相互作用すると報告されており、またこれに基づく治療法として提案されている。例えば、PCT 国際公開公報第99/62505号、同第99/03859号、同第97/30998号、同第01/36417号、同第02/15662号、同第02/16355号、同第02/16356号、同第02/16357号、同第02/16358号、同第02/17358号、Stevensら, Psychopharm. 136: 320 (1998)、Dolleら, J. Labelled Comp. Radiopharm. 44: 785 (2001) および Macorら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 319 (2001)、ならびにこれらの中の参考文献、参照。これらの化合物の間に共通の構造テーマは、置換二環式第三アミン (例えば、キヌクリジン) のものである。類似の置換キヌクリジン化合物がムスカリン性受容体において結合するということも報告されている。例えば、Sabbの米国特許第5,712,270号ならびにPCT 国際公開公報第02/00652号および同第02/051841号参照。

30

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

一定の状態または疾患になりやすい、または苦しんでいる患者にニコチン性化合物を投与することによる、こうした状態または疾患の予防および治療に有用な方法を提供することは、望ましいことだろう。一定の疾患 (例えば、CNS 障害) に苦しんでいる個体に、(例えば、CNS の機能化に基づく) 有益な作用をもたらすが、有意な関連副作用を一切もたらさない、ニコチン様薬理作用をもたらす活性成分を含有する医薬組成物を投与する

50

ことにより、これらの疾患の症状の中断をもたらすことは、非常に有益であろう。n A C h Rと相互作用する化合物、例えば、C N Sの機能化に影響を与える可能性を有する化合物が組み込まれている医薬組成物を提供することは、非常に望ましいことであろう。こうした化合物が、C N Sの機能化に影響を与えるために十分な量で使用されたとき、望ましくない副作用（例えば、心血管および骨格筋受容体部位での感知可能な活性）を誘発する可能性を有するn A C h Rサブタイプに有意には影響を与えないことは、非常に望ましいであろう。加えて、ニコチン性受容体と相互作用するが、ムスカリン性受容体とはしない化合物が組み込まれている医薬組成物を提供することは、非常に望ましいことであろう。後ろの方の受容体は、副交感神経系の機能に関連した副作用、例えば、過流涎、発汗、振戦、心血管および胃腸障害を随伴するからである（C a u l f i e l d , P h a r m a c o l . T h e r . 5 8 : 3 1 9 (1 9 9 3) およびB r o a d l e y a n d K e l l y , M o l e c u l e s 6 : 1 4 2 (2 0 0 1) 参照）。さらに、一定の状態または疾患（例えば、精神分裂病、認知障害および神経障害性疼痛）の治療用、組織損傷の予防用、および治癒の促進用（すなわち、神経保護および脈管形成制御用）の、7 n A C h Rに選択的な医薬組成物を提供することは、非常に望ましいことであろう。本発明は、こうした化合物、組成物および方法を提供する。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

（発明の要約）

本発明は、3 - 置換 - 2 - （アリアルアルキル） - 1 - アザビシクロアルカン、前記化合物を含む医薬組成物、前記化合物の調製方法、および前記化合物を使用する治療方法に関する。より具体的には、本治療方法は、7 n A C h Rサブタイプにより媒介される疾患を治療または予防するための化合物を1つ以上投与することによる、7 n A C h Rの活性の調節を含む。

20

【0009】

前記アザビシクロアルカンは、一般にはアザビシクロヘプタン、アザビシクロオクタンまたはアザビシクロノナンである。前記アリアルアルキル部分におけるアリアル基は、5または6員環ヘテロ芳香族、好ましくは3 - ピリジニルおよび5 - ピリミジニル部分であり、アルキル基は、典型的にはC₁ - 4アルキルである。前記1 - アザビシクロアルカンの3位の置換基は、カルボニル含有官能基、例えば、アミド、カルバメート、尿素、チオアミド、チオカルバメート、チオ尿素または類似の官能基である。

30

【0010】

本化合物は、一定のn A C h Rサブタイプでの選択的相互作用を必要とする治療用途に有益である。すなわち、本化合物は、一定のn A C h Rサブタイプ、特に7 n A C h Rサブタイプの活性を調節するが、ムスカリン性受容体に対する感知可能な活性は有さない。本化合物は、望ましくない副作用を誘発する可能性を有する受容体サブタイプには有意な影響を与えることなく（例えば、神経節および骨格筋n A C h R部位ならびにムスカリン性受容体において感知可能な活性を有することなく）、中枢神経系（C N S）の機能化に影響を与えるために十分な量で投与することができる。従って、本化合物は、感知可能な副作用を伴わず神経伝達に関与するリガンドの放出を調節するために有用である。

40

【0011】

本化合物は、正常な神経伝達物質の放出の変化によって特徴づけられる疾患を治療および/または予防するための治療薬として使用することができる。こうした疾患の例には、一定のC N Sの状態および疾患が挙げられる。本化合物は、神経保護をもたらすこと、痙攣を起こしやすい患者を治療すること、うつ病、自閉症および一定の神経内分泌障害を治療すること、ならびに卒中患者の管理を助長することができる。本化合物は、高血圧、I I型糖尿病および新形成の治療ならびに減量の遂行にも有用である。本化合物は、7 n A C h Rサブタイプに対して選択的であるので、一定の状態または疾患（例えば、精神分裂病、認知障害、および神経障害性疼痛）の治療、組織損傷の予防、および治癒の促進（すなわち、神経保護の提供および脈管形成の制御）に使用することができる。

50

【 0 0 1 2 】

本医薬組成物は、こうした状態または疾患に苦しんでいる個体およびこうした状態または疾患の臨床症状を示している個体に治療の恩恵をもたらす。本医薬組成物とともに投与される本化合物は、(i)ニコチン様薬理作用を示し、関連 n A C h R 部位に影響を与える(例えば、ニコチン性受容体において薬理学的作用薬として作用する)ために、ならびに(i i)神経伝達物質の分泌を調節する、従って、これらの疾病に随伴する症状を予防および抑制するために有効な量で使用する事ができる。加えて、本化合物は、(i)患者の脳の n A C h R の数を増加させる、(i i)神経保護作用を示す、および(i i i)有効量で使用されたとき、感知可能な有害副作用(例えば、血圧および心拍数の有意な増加、胃腸管に対する有意なマイナス作用、ならびに骨格筋に対する有意な作用))をもたらさない可能性を有する。本医薬組成物は、様々な状態または疾患の予防および治療に関して安全で有効であると考えられる。

10

【 0 0 1 3 】

本発明の上記および他の側面は、下に記載する詳細な説明および実施例において詳細に説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 4 】

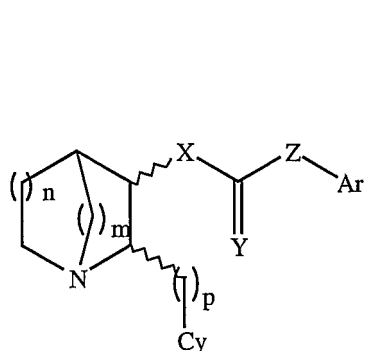
(発明の詳細な説明)

本明細書に記載の化合物は、式 1 および 2 によって表される構造を有する。

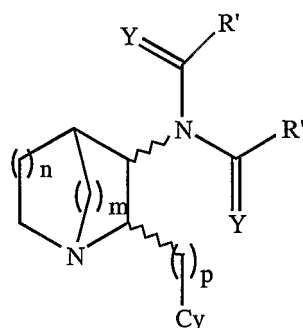
【 0 0 1 5 】

20

【化 2】



式 1



式 2

30

【 0 0 1 6 】

式 1 および 2 において、m および n は、個別的に、1 または 2 の値を有することができ、p は、1、2、3 または 4 の値を有することができる。これらの式において、X は、酸素または窒素(すなわち、N R')のいずれかであり、Y は、酸素または硫黄のいずれかであり、Z は、窒素(すなわち、N R')、共有結合またはリンカー化学種、A のいずれかである。A は、基 - C R' R'' -、- C R' R'' - C R' R'' -、- C R' = C R' -、および - C₂ - (これらの式中の R' および R'' は、後で定義するとおりである)から選択される。Z が、共有結合または A であるとき、X は、窒素でなければならない。Ar は、非置換であるか置換されている、炭素環式または複素環式いずれかの、単環式または融合多環式いずれかのアリール基であり; Cy は、非置換であるか、置換されている 5 または 6 員ヘテロ芳香族環である。波線は、これらの部位では相対立体化学と絶対立体化学の両方(例えば、シスまたはトランス、R または S)が可変的であることを示す。本発明は、さらに、これらの医薬適合性の塩を包含する。本化合物は、1 個またはそれ以上の不斉炭素有し、従って、ラセミ混合物、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在することができる。加えて、本化合物の一部は、炭素 - 炭素二重結合についての E および Z 異性体として存在する。これらの個々の異性体化合物およびこれらの混合物もすべて、本発明の範囲に入ると考える。

40

50

【0017】

従って、本発明は、Arが、カルボニル基含有官能基、例えば、アミド、カルバメート、尿素、チオアミド、チオカルバメートまたはチオ尿素官能基によってアザビシクロ環に結合している化合物を包含する。加えて、アミドおよびチオアミド官能基の場合、Arは、カルボニル（またはチオカルボニル）基に直接結合していてもよいし、またはリンカーAによってカルボニル（またはチオカルボニル）基に結合していてもよい。さらに、本発明は、5、6または7員環を含有し、合計7、8または9個の環原子を有する1-アザビシクロ環（例えば、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン）を含有する化合物を包含する。

10

【0018】

ここで用いる「アルコキシ」は、直鎖または分枝鎖形態の炭素原子1から8個のアルキル基を包含し、酸素原子に結合しているC₃~₈シクロアルキルも包含する。

【0019】

ここで用いる「アルキル」は、直鎖および分枝鎖C₁~₈アルキル、好ましくはC₁~₆アルキルを包含する。「置換アルキル」は、ArおよびCyに関連して下で定義するような置換基1から3個を有するアルキル置換基を定義するものである。

【0020】

ここで用いる「アリールアルキル」は、式1または2の化合物において示されている位置に結合しているアルキルに芳香族炭化水素が結合している、ベンジルなどの部分を指す。「置換アリールアルキル」は、ArおよびCyに関連して下で定義するような置換基1から3個を有するアリールアルキル置換基を定義するものである。

20

【0021】

ここで用いる「芳香族炭化水素」は、3から10員、好ましくは5および6員の芳香族およびヘテロ芳香族環、ならびに5および/または6員芳香族および/またはヘテロ芳香族環を含む多環式芳香族炭化水素を指す。

【0022】

ここで用いる「アリール」は、単環式、融合多環式、両方の炭素環式芳香族環と複素環式芳香族環の両方を包含し、この場合の芳香族環は、5または6員環であり得る。代表的な単環式アリール基には、フェニル、フラニル、ピロリル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。融合多環式アリール基は、融合環構造の中の1つ以上の環として5または6員芳香族またはヘテロ芳香族環を含む芳香族基である。代表的な融合多環式アリール基には、ナフタレン、アントラセン、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンおよびアズレンが挙げられる。

30

【0023】

ここで用いられる「カルボニル基含有部分」は、式-X-C(=Y)-Z-Arであり、この式中のX、C、Y、ZおよびArは、本明細書中で定義するとおりである。

40

【0024】

ここで用いる「Cy」基は、5および6員環ヘテロ芳香族基である。代表的なCy基には、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが挙げられる。

【0025】

個別的に、ArおよびCyは、非置換であってもよいし、またはアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換

50

アリールアルキル、ハロ（例えば、F、Cl、Br、又はI）、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-NR'C(=O)R''$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rC(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$ 、 $-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR'C(=O)OR''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、及び $-NR'SO_2R''$ 、などの置換基1、2または3個で置換されていてもよい。この場合の R' および R'' は、個別的に、水素、低級アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、好ましくは $C_1 \sim C_5$ を含む直鎖または分枝鎖アルキル、例えばメチル、エチルもしくはイソプロピル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはアリールアルキル（ベンジルなど）であり、 r は、1から6の整数である。 R' および R'' は、一体になって環状官能基を形成することがある。

10

【0026】

ここで用いるシクロアルキルラジカルは、炭素原子3から8個を含有する。適するシクロアルキルラジカルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。ここで用いるポリシクロアルキルラジカルは、アダマンチル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルから選択される。

【0027】

ここで用いるハロゲンハロは、塩素、ヨウ素、フッ素または臭素である。

20

【0028】

ここで用いるヘテロアリールラジカルは、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1個またはそれ以上含む、3から10員、好ましくは5または6員を有する環である。適する5員環ヘテロアリール部分の例には、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリルおよびピラゾリルが挙げられる。適する6員環ヘテロアリール部分の例には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルが挙げられ、これらの中でもピリジニルおよびピリミジニルが好ましい。

【0029】

ここで用いる「複素環式」または「ヘテロシクリル」ラジカルは、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1個またはそれ以上含む、3から10員の環を包含する。適する複素環式部分の例には、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0030】

適する医薬適合性の塩の例には、無機酸付加塩、例えば、塩化物、臭化物、硫酸塩、リン酸塩および硝酸塩；有機酸付加塩、例えば、酢酸塩、ガラクトール酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩およびアルコールビン酸塩；アミノ酸との塩、例えば、アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩；アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、マグネシウム塩およびカルシウム塩；アンモニウム塩；有機塩基塩、例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩および N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩；ならびに塩基性アミノ酸との塩、リシン塩およびアルギニン塩が挙げられる。これらの塩は、場合により、水和物またはエタノール溶媒和物であることもある。代表的な塩は、Dullらの米国特許第5,597,919号、およびDullらの同第5,616,716号、およびRuecroftらの同第5,663,356号に記載されているように提供される。

40

【0031】

ここで用いる、本明細書に記載の化合物により放出が調節される（すなわち、化合物が作動薬として機能するか、不完全作動薬として機能するか、または拮抗薬として機能する

50

かによって増加されるか、減少される)神経伝達物質には、アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンおよびグルタメートが挙げられるが、これらに限定されない。および本明細書に記載の化合物は、1つ以上のニコチン性受容体のモジュレータとして機能する。

【0032】

ここで用いる「作動薬」は、この結合パートナー、すなわち、典型的には受容体を刺激する物質である。刺激は、特定のアッセイに関連して定義され、または、当業者には理解されるように、文献において実質的に同様の状況のもとで特定の結合パートナーの「作動薬」としてまたは「拮抗薬」として認められている因子または物質と比較する本明細書中の考察からわかることもある。刺激は、結合パートナーとこの作動薬または不完全作動薬の相互作用によって誘発される、およびアロステリック効果を包含し得る、特定の作用または機能の増加を基準にして定義することができる。

10

【0033】

ここで用いる「拮抗薬」は、この結合パートナー、すなわち典型的には受容体を阻害する物質である。阻害は、特定のアッセイに関連して定義され、または当業者には理解されるように、文献において実質的に同様の状況のもとでこの特定の結合パートナーの「作動薬」としてまたは「拮抗薬」として認められている因子または物質と比較する本明細書中の考察からわかることもある。阻害は、結合パートナーとこの拮抗薬の相互作用によって誘発される、およびアロステリック効果を包含し得る、特定の作用または機能の低下に基準にして定義することができる。

20

【0034】

ここで用いる「不完全作動薬」は、全面的または完全な拮抗薬のものと作動薬活性に関するいずれかの公認基準によって定義された作動薬のものの中間のレベルの刺激をこの結合パートナーにもたらす物質である。刺激および従って阻害は、あらゆる物質について、または作動薬、拮抗薬もしくは不完全作動薬と定義することができる物質のカテゴリーについて、固有に定義されると理解されよう。ここで用いる「固有活性」または「有効度」は、結合パートナー複合体の生物学的有効性のなんらかの尺度に関する。受容体の薬理作用に関しては、固有活性または有効度を定義すべき状況は、結合パートナー(例えば、受容体/リガンド)複合体の状況、および特定の生物学的結果に関連した活性の問題に依存するであろう。例えば、環境によっては、固有活性が、含まれる特定の第二メッセンジャー系に依存して変化することもある。Hoyer, D. and Boddéke, H., Trends Pharmacol Sci. 14(7): 270-5 (1993) 参照。どのような場合にこうした状況特異的評価が妥当であるか、またいかにそれらが本発明の状況下で妥当であろうかは、当業者には明白であろう。

30

【0035】

一つの実施態様において、pの値は、1であり、Cyは、3-ピリジニルまたは5-ピリミジニルであり、XおよびYは、酸素であり、Zは、窒素であり、アザピシクロ環の2および3位の置換基の相対立体化学は、シスである。もう一つの実施態様において、pの値は、1であり、Cyは、3-ピリジニルまたは5-ピリミジニルであり、XおよびZは窒素であり、Yは、酸素であり、アザピシクロ環の2および3位の置換基の相対立体化学は、シスである。第三の実施態様において、pの値は、1であり、Cyは、3-ピリジニルまたは5-ピリミジニルであり、Xは、窒素であり、Yは、酸素であり、Zは、共有結合(カルボニルとArの間)であり、アザピシクロ環の2および3位の置換基の相対立体化学は、シスである。第四の実施態様において、pの値は、1であり、Cyは、3-ピリジニルまたは5-ピリミジニルであり、Xは、窒素であり、Yは、酸素であり、Zは、A(カルボニルとArの間のリンカー化学種)であり、アザピシクロ環の2および3位の置換基の相対立体化学は、シスである。

40

【0036】

本発明の代表化合物には、次のものが挙げられる:

N-フェニルカルバミン酸(R, R; R, S; S, R: および S, S) - 2 - ((3 -

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

N - (2 - チエニル) カルバミン酸 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、
 N - (3 - チエニル) カルバミン酸 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、
 N - (3 - ベンゾチエニル) カルバミン酸 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S)
 - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、

N - (1 - ナフチル) カルバミン酸 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、および

10

N - (2 - ナフチル) カルバミン酸 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル。

【 0 0 3 7 】

本発明を代表する他の化合物には、次のものが挙げられる：

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - フェニル - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - フルオロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - クロロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

20

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - ブロモフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - フルオロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - クロロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

30

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - ブロモフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - フルオロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - クロロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

40

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - ブロモフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - メチルフェニル) - N ' - 2 -
 ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - ピフェニル) - N ' - 2 - (

50

50

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - フェニルチオフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - フェノキシフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - メチルチオフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

10

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (4 - フェニルチオフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - チエニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

20

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - チエニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (3 - ベンゾチエニル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (1 - ナフチル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素、
および

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - (2 - ナフチル) - N ' - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素。

30

【 0 0 3 8 】

本発明を代表する他の化合物には、次のものが挙げられる：

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - フルオロベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 4 - フルオロベンズアミド、

40

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 2 - クロロベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - クロロベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 4 - クロロベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 2 - ブロモベンズアミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - ブロモベンズアミド、

50

-

20

30

40

50

- (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - フェニルチオベンズアミド
 、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 4 - フェニルチオベンズアミド
 、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 2 , 4 - ジメトキシベンズアミド
 、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) 10
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - プロモニコチンアミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 6 - クロロニコチンアミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - フェニルニコチンアミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) フラン - 3 - カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) 20
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) チオフエン - 2 - カルボキサミド
 、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - プロモチオフエン - 2 - カ
 ルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - メチルチオチオフエン - 2
 - カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - フェニルチオチオフエン - 30
 2 - カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - メチルチオフエン - 2 - カ
 ルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - カ
 ルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - プロモチオフエン - 2 - カ
 ルボキサミド、 40
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - クロロチオフエン - 2 - カ
 ルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - (2 - ピリジニル) チオフ
 エン - 2 - カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
 - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 5 - アセチルチオフエン - 2 -
 カルボキサミド、
 (R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) 50

- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - エトキシチオフエン - 2 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - メトキシチオフエン - 2 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 4 - アセチル - 3 - メチル - 5 - メチルチオチオフエン - 2 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) チオフエン - 3 - カルボキサミド 10

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 - メチルピロール - 2 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ピロール - 3 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) インドール - 2 - カルボキサミド

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) インドール - 3 - カルボキサミド 20

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 - メチルインドール - 3 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 - ベンジルインドール - 3 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド、 30

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンゾ [b] チオフエン - 2 - カルボキサミド、 40

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンゾ [b] チオフエン - 3 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) ベンゾフラン - 3 - カルボキサミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) 50

- 50

) プロブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メ
トキシフェニル) プロブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (2 - チエニル) プロブ -
2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (3 - ピリジニル) プロブ
- 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (4 - ピフェニル) プロブ
- 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (1 - ナフチル) プロブ -
2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (3 - チエニル) プロブ -
2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニ
ル) プロブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニルプロ
ブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (3 - フリル) プロブ - 2
- エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 2 - エチル - 3 - フェニルプロ
ブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (2 - ピリジニル) プロブ
- 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (3 , 4 - ジメチルチエノ
[2 , 3 - b] チオフェン - 2 - イル) プロブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (3 - メチルチエン - 2 -
イル) プロブ - 2 - エナミド、

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (2 - ナフチル) プロブ -
2 - エナミド、 および

(R , R ; R , S ; S , R : および S , S) - N - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル)
- 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 3 - (4 - メチルチオフェニル
) プロブ - 2 - エナミド。

【 0 0 3 9 】

前述の代表化合物のカルボニル基含有部分のいずれにおいても、NHをNCH₃で置換した結果生じる化合物は、同じく本発明の代表化合物である。前述の代表化合物のいずれにおいても、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンを、1 - アザビシクロ [2 . 2 .

10

20

30

40

50

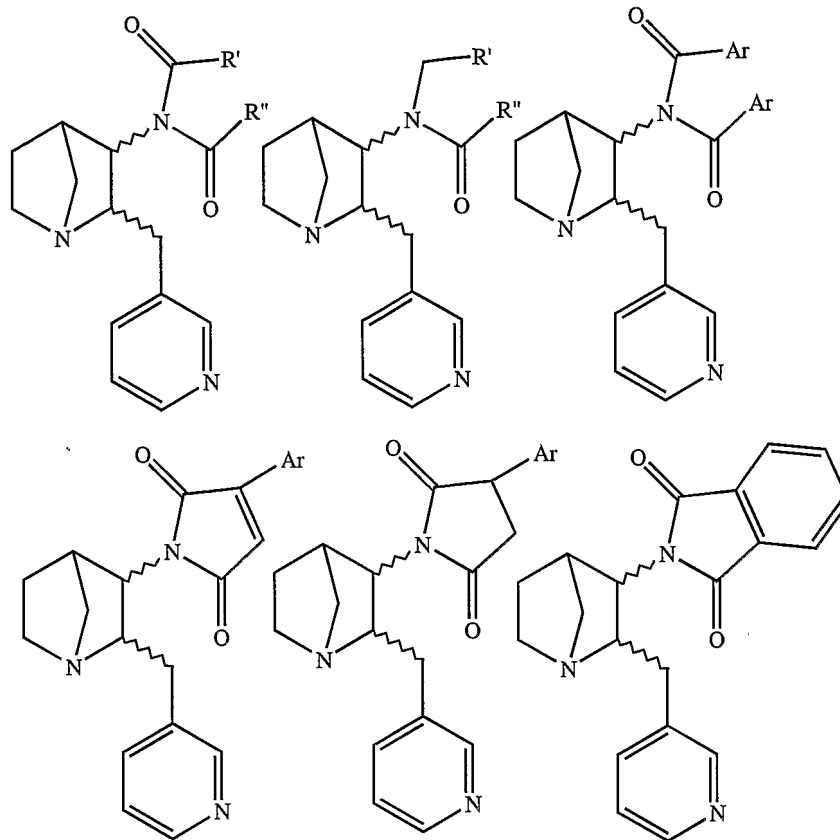
1]ヘプタン、1-アザビスクロ[3.2.1]オクタンまたは1-アザビスクロ[3.2.2]ノナンのいずれかで置換した結果生じる化合物は、同じく本発明の代表化合物である。

【0040】

より具体的には、式2の化合物は、下記一般式：

【0041】

【化3】



の化合物を含む。

【0042】

これらの各化合物において、これらの個々の異性体、これらの混合物（これらのラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー互変異性体を含む。）、およびこれらの医薬適合性の塩は、本発明の範囲内であると考えられる。

【0043】

I. 化合物の調製方法

2 - (アリールアルキル) - 1 - アザビスクロアルカンの調製

式1および2の化合物は、3-置換2-(アリールアルキル)-1-アザビスクロアルカンである。本発明の化合物を調製することができる手法は、様々であり得るが、それらは、2-(アリールアルキル)-1-アザビスクロアルカンの合成中に生成する中間体（ケトンおよびアルコール）を使用して適便に調製され、このことを今から説明する。他の合成戦略は、当業者には明らかであろうが、2-(アリールアルキル)-1-アザビスクロアルカンは、アルデヒドおよび一定のアザ二環式ケトンから形成されるアルドール縮合生成物の還元によって製造することができる。従って、塩酸3-キヌクリジノンを水酸化カリウムメタノール溶液の存在下でピリジン-3-カルボキシアリデヒド（Aldrich Chemical Companyから入手できる）と反応させると、2-((3-ピリジニル)メチレン)-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3-オンが結果として生じる。この共役エノン官能基の段階的還元を幾つかの異なる順序で遂行して、2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタンを生じさせる

ことができる。例えば、前記エノンの触媒水素化（パラジウム触媒）によって、この飽和ケトン、2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オン、本発明の化合物の合成における中間体が生成する（「置換 - 2 - （アリアルアルキル） - 1 - アザピシクロアルカン」と題するセクションを参照のこと）。ケトンからアルコールへの還元は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、アルミニウムイソプロポキシド、または同様の還元を行うための化学合成技術分野において公知である他の試薬を使用して、遂行することができる。このアルコール、2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オールは、シスジアステレオマーとトランスジアステレオマーの混合物（前のものが主）であり、本発明の化合物の合成における中間体でもある（「置換 - 2 - （アリアルアルキル） - 1 - アザピシクロアルカン」と題するセクションを参照のこと）。還元剤の選択は、このシス/トランス比に影響を及ぼす。次に、塩化チオニルまたは同様の試薬を使用して、このアルコールを3 - クロロ - 2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンに転化させることができる。次に、例えばラネーニッケルを使用して、この塩化物を2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンに還元することができる。前記クロロ中間体は、このアルカン、2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクト - 2 - エンに転化させることもでき、次いで、触媒水素化により、これをこのアルカンに還元することができる。1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク - 7 - エンは、Wolko ff, J. Org. Chem. 47: 1944 (1982)の方法に従って、脱ハロゲン化水素反応に使用することができる。また、次いで、この2 - （（3 - ピリジニル）メチレン） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンは、水素化ホウ素ナトリウムを使用して、先ず、このケトン官能基を還元することにより、2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンに転化させることができる。得られた不飽和アルコール、2 - （（3 - ピリジニル）メチレン） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オールを、塩化チオニルで処理して（クロロ化合物を作り）、続いてラネーニッケルで処理して（このクロロ部分を還元除去し）、次いで、例えばパラジウム触媒を用いて水素化して（二重結合を還元して）、アルカンを得る。この後の方の経路を利用したときにアリル転位が観察されることは、注目に値する。例えば、このクロロ化合物のラネーニッケル還元の結果生じる材料は、環外アルカンと環内アルカンの混合物（後のものが主）である。この経路は、2 - （（3 - ピリジニル）メチレン） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンと2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクト - 2 - エン、両方の入手手段となる。

【0044】

代替アプローチでは、アリアル含有有機金属化合物をアザ二環式カルボニル化合物と反応させ、得られたアルコールを、次いで、上記の方法を使用してアルカンに還元することにより、2 - （アリアルアルキル） - 1 - アザピシクロアルカンを作ることができる。例えば、2 - （（3 - ピリジニル）ヒドロキシメチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンは、3 - ピリジニルリチウムをキノクリジン - 2 - カルボキシアルデヒドと反応させることによって生成させることができる。このアルコールを塩化チオニルと反応させて対応する塩化物を生成させ、次いで、ラネーニッケルで還元することにより、2 - （（3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンが得られるだろう。必要なキノクリジン - 2 - カルボキシアルデヒドの合成は、Ricciardi and Doukas, Heterocycles 24: 971 (1986)により記載されており、この3 - ピリジニルリチウムは、エーテルまたはトルエン中、低温で、n - ブチルリチウムを用いて処理することにより3 - プロモピリジンから生じさせることができる（Caira, Tetrahedron Lett. 43: 4285 (2002)）。

【0045】

2 - （（4 - 、5 - および6 - 置換 - 3 - ピリジニル）メチル） - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタンを合成することができる手法は、様々であり得る。例えば、5 - ブ

10

20

30

40

50

ロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドおよび塩酸 3 - キヌクリジノン (Aldrich から市販されている) は、Neilsen and Houlihan, Org. React. 16:1 (1968) に記載されているように、水酸化カリウムメタノール溶液の存在下で反応させることができる。次に、このアルドール縮合生成物、2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンを水素化ホウ素ナトリウムで処理して、このアルコール、2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オールを結晶質固体として生じさせることができる。この中間体を室温でニートの塩化チオニルと反応させて、二塩酸 3 - クロロ - 2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを純粋な結晶質固体として得る。Masamune ら, J. Am. Chem. Soc. 95:6452 (1973) によって記載されているように、水素化トリメトキシアルミニウムリチウムおよびヨウ化銅を使用してこの塩素の還元除去を遂行して、所望の生成物、2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを結晶質固体として得ることができる。次に、このメチレン中間体を、パラジウム触媒の存在下で水素化することにより、所望の生成物、2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンに転化させることができる。この異性体化合物、2 - ((4 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび 2 - ((6 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンは、上に与えた合成アプローチにおいて 5 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドの代わりに 4 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドまたは 6 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドをそれぞれ用いることにより、同様の手法で調製することができる。

【0046】

必要なアルデヒド、5 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドは、5 - ブロモニコチン酸 (Aldrich Chemical Company および Lancaster Synthesis, Inc. から市販されている) から調製することができる。Ashmori ら, Chem. Pharm. Bull. 38(9):2446 (1990) により報告されているように、5 - ブロモニコチン酸をクロロ蟻酸エチルで処理して、混合無水物を形成することができ、次いで、これを、例えばテトラヒドロフラン (THF) 中、-78 で水素化アルミニウムリチウムで還元して、5 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジンを生じさせることができる。また、Nutaitis ら, Org. Prep. and Proc. Int. 24:143 (1992) に報告されている技法に従って、5 - ブロモニコチン酸を、例えば硫酸およびエタノールの存在下でエステル化し、この中間体エチルエステルを過剰な水素化ホウ素ナトリウムで還元して、5 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジンを生じさせることができる。得られた 5 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジンは、次に、Stocks ら, Tetrahedron Lett. 36(36):6555 (1995) および Mancuso ら, J. Org. Chem. 44(23):4148 (1979) の方法に従って、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシドを使用する Swern 酸化により 5 - ブロモ - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒドに転化させることができる。このアルデヒド、4 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドは、Chin らにより PCT 国際公開公報第 94/29893 号に記載された方法論に従って、または Ojea ら, Synlett. 6:622 (1995) により記載された方法論によって合成することができる。6 - ブロモピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドは、Windschief and Voegtler, Synthesis 1:87 (1994) または Fey らのドイツ特許第 93/4320432 号に記載されている手順に従って調製することができる。

【0047】

上記の方法は、常用の実験法以外一切使用せず、アルドール縮合のアルデヒド成分を変化させることにより、様々な 2 - (アリールメチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン、2 - (アリールメチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび

10

20

30

40

50

2 - (アリールメチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 2 - エンの調製に適用することができる。置換および非置換、両方の炭素環式および複素環式芳香族アルデヒドを使用することができる。

【0048】

有機合成技術分野の技術者には、一部の置換基は、使用する反応条件により転位し得るので、アルデヒドが有する置換基の反応性を注意深く評価しなければならないことは、理解されるだろう。反応条件下で潜在的に反応性である基の例は、-OH、-SH、-NH₂、および-CO₂Hである。当業者には公知であるように、そうしなければアルドール縮合または後続の反応段階中に転位することがある置換基については、こうした置換基に適する保護基またはシントンを使用することができる。これらの「保護」基は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 第2版, Wiley - Interscience Pub. (1991)により記載された方法に従って、選択し、導入し、切断することができる。適する合成シントンの例は、例えば、Hase, *Unpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*, Wiley, Europe (1987)に記載されている。これらの出版物の内容は、全体が本明細書に参照により組込まれる。

【0049】

リンカーの長さの変化

本発明の化合物は、ヘテロ芳香族環官能基とアザビシクロ環官能基の間のリンカーに1個またはそれ以上の炭素を含むことができる。2 - (2 - (3 - ピリジニル)エチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン、2 - (3 - (3 - ピリジニル)プロピル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン、および2 - (4 - (3 - ピリジニル)ブチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンのような化合物を調製することができる手法は、様々であり得る。例えば、2 - (2 - (3 - ピリジニル)エチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンは、異なる方法によって調製することができる。一つのアプローチでは、3 - ピリジニアセトアルデヒド(2 - (3 - ピリジニル)エタナールとしても公知である)を、メタノール中の水酸化カリウムもしくは水酸化ナトリウムまたはエタノール中のナトリウムエトキシドなどの塩基を使用して、直接アルドール反応で、塩酸3 - キヌクリジノン(Aldrich Chemical Companyから市販されている)と縮合させることができる。様々なエノールエーテルを利用する手順を含む反応の変更を伴うアルデヒドとケトンの間の直接アルドール縮合は、Smith and March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 第5版, Wiley - Interscience Pubs., pp. 1220 - 1221 (2001)に記載されている。反応条件に依存して、縮合生成物が自発的に脱水してエノンを与えることもあり、またはそうでないこともある。従って、当業者には公知の様々な脱水プロトコルのいずれかのもとで、2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)エチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンなどの中間縮合生成物を処理して、この場合には2 - (2 - (3 - ピリジニル)エチリデン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンを生じさせることが必要なことがある。この不飽和ケトンの炭素 - 炭素二重結合を水素化により還元して、ケトン、2 - (2 - (3 - ピリジニル)エチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンを得ることができ、これを、Wolff - Kishner条件下でさらに還元して、2 - (2 - (3 - ピリジニル)エチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを生じさせることができる。Yaninaら, Khlim - Farm. Zh. 21 (7): 808 (1987)により記載されたものに類似した方法を、後の方の還元に用いることができる。また、水素化ホウ素ナトリウムを使用してこのケトンを実アルコールに還元し、次いで、このアルコールを、(塩化チオニルを使用する)クロロ中間体への転化、続くラネーニッケル還元により、アルカンに還元することができる。上の合成アプローチにおいて2 - (3 - ピリジニル)エタナールの代わり

10

20

30

40

50

に 3 - (3 - ピリジニル) プロパナールを用いることにより、2 - (3 - (3 - ピリジニル) プロピル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンおよび対応する合成中間体が導かれる。上の合成アプローチにおいて、2 - (3 - ピリジニル) エタナールの代わりに 4 - (3 - ピリジニル) ブタナールを用いることにより、2 - (4 - (3 - ピリジニル) ブチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンおよび対応する中間体が導かれる。すべての場合、この飽和ケトンおよびアルコール中間体は、本発明の化合物への合成アプローチとなる (「置換 2 - (アリールアルキル) - 1 - アザビシクロアルカン」 と題するセクションを参考のこと) 。

【 0 0 5 0 】

上のアルドール縮合に必要なアルデヒドは、様々な方法により調製することができる。1つのアプローチでは、3 - ピリジンアセトアルデヒド (2 - (3 - ピリジニル) エタナールとしても公知である) を、3 - ピリジニル酢酸塩酸塩 (Aldrich Chemical Company および Lancaster Synthesis, Inc. から市販されている) から、エステルの中継を介して調製することができる。例えば、塩化トリメチルシリルおよびトリエチルアミンでの処理により、トリメチルシリルエステルが生じ、次いで、これを、Chandrasekharら, Tet. Lett. 39: 909 (1998) の方法に従って水素化ジイソブチルアルミニウムで還元することができる。また、Heyra, J. Cliem. Soc. Part II: 1678 (1950) の方法を用いて、3 - ピリジンアセトアルデヒドを 3 - (3 - ピリジニル) アクリル酸 (Aldrich Chemical Company および Lancaster Synthesis, Inc. から市販されている) から調製することができる。この方法では、3 - (3 - ピリジニル) アクリル酸を、塩化チオニルでの処理により、この酸塩化物に転化させることができる。Panizza, Helv. Clint. Acta 24: 24 E (1941) の方法に従ってこの酸塩化物をアンモニアで処理することにより、- (3 - ピリジニル) アクリルアミドが生じる。続くアミドを次亜塩素酸ナトリウムでの処理によりホフマン転位させることによって、2 - (3 - ピリジニル) ビニルカルバミン酸メチルを生じさせ、これを、エタノール中 3 M の硫酸を還流させながら加水分解して、3 - ピリジンアセトアルデヒドを得ることができ、これを硫酸 2, 4 - ジニトロフェニルヒドラゾンとして単離することができる。

【 0 0 5 1 】

2 - (3 - (3 - ピリジニル) プロピル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンおよび関連化合物の調製に使用することができるアルデヒド、3 - (3 - ピリジニル) プロパナールは、3 - (3 - ピリジニル) プロパノール (Aldrich Chemical Company および Lancaster Synthesis, Inc. から市販されている) から調製することができる。Ratcliffeら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 8: 1767 (1985) の方法に従って、後ろの方のアルコールを、例えばピリジン中の酢酸鉛で、酸化することによって、3 - (3 - ピリジニル) プロパナールが生じる。また、3 - (3 - ピリジニル) プロパナールは、Stocksら, Tet. Lett. 36 (36): 6555 (1995) および Mancusoら, J. Org. Chem. 44 (23): 4148 (1979) の方法に従って、ジメチルスルホキシドおよびジクロロメタン中の塩化オキサリルを使用する 3 - (3 - ピリジニル) プロパノールの Swern 酸化によって調製することができる。

【 0 0 5 2 】

2 - (4 - (3 - ピリジニル) ブチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンおよび関連化合物の調製に必要なアルデヒド、4 - (3 - ピリジニル) ブタナールは、Solladiera, Tetrahedron: Asymmetry 8 (5): 801 (1997) の方法に従って、3 - (3 - ピリジニル) プロパノール (Aldrich Chemical Company および Lancaster Synthesis, Inc. から市販されている) から同族体化法により調製することができる。3 - (3 - ピリジニル) プロパノールをトリプロモイミダゾールおよびトリフェニルホスフィンで処理する

ことにより、1 - ブロモ - 3 - (3 - ピリジニル) プロパンを生じさせ、これを 1 , 3 - ジチアンのリチウム塩と縮合させることができる。得られた化合物のジチアニル基を塩化第二水銀水溶液および酸化水銀で加水分解することにより、4 - (3 - ピリジニル) ブタナールが生じる。

【 0 0 5 3 】

2 - (2 - (3 - ピリジニル) エチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン
の合成へのさらにもう一つのアプローチでは、3 - ピコリンを、Fraserら, J. Org. Chem. 50 : 3232 (1985) により記載されたようにこのリチウム誘導体、3 - (リチオメチル) ピリジンに転化させ、キヌクリジン - 2 - カルボキシアルデヒドと反応させることができる。得られたアルコール、2 - (1 - ヒドロキシ) - 2 - (3 - ピリジニル) エチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンを、次いで、前に説明した順序の一つ (すなわち、脱水、触媒水素化、塩化物への転化、脱ハロゲン化水素、触媒水素化、塩化物への転化、ラネーニッケル還元) により、2 - (2 - (3 - ピリジニル) エチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンに転化させることができる。キヌクリジン - 2 - カルボキシアルデヒドの合成は、Ricciardi and Doukas, Heterocycles 24 : 971 (1986) によって記載されている。

【 0 0 5 4 】

アザビシクロ環の変化

本発明の化合物は、アザビシクロ環が、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンであるものを含む。2 - ((3 - ピリジニル) メチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを合成することができる手法は、様々であり得る。一つのアプローチでは、ピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドをアルドール縮合で 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンと反応させることができる。次に、このアルドール縮合生成物、2 - ((3 - ピリジニル) メチレン) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オンは、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンの場合について前に記載した反応順序を使用して、2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンに転化させることができる。様々な非置換または置換、炭素環式または複素環式芳香族アルデヒドをこの順序に利用することができる。必要な 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 -オンは、例えば、Wadsworthら, 米国特許第 5 , 217 , 975 号および Streetら, J. Med. Chem. 33 : 2690 (1990) の方法に従って合成することができる。

【 0 0 5 5 】

本発明は、2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンなどの、アザビシクロ環が、1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンである化合物を含む。2 - ((3 - ピリジニル) メチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンの場合に関して記載したものに類似したアプローチを使用して、2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを合成することができる。例えば、ピリジン - 3 - カルボキシアルデヒドと 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オンのアルドール縮合 (Sternbachら, J. Am. Chem. Soc. 74 : 2215 (1952) 参照) によって、異性体生成物、2 - ((3 - ピリジニル) メチレン) - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オンおよび 4 - ((3 - ピリジニル) メチレン) - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンが生じるだろう。次に、これらをクロマトグラフで分離し、前に記載したように 2 - ((3 - ピリジニル) メチレン - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オンを処理して、2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを生成させることができる。様々な非置換または置換、炭素環式または複素環式芳香族アルデヒドをこの順序で利用することができる。必要な 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オンは、例えば、Thill and Aaron, J. Org. Chem. 33 : 4376 (1969) の方法に従って合成することができる。すべての場合において、この飽和ケトンおよびアルコール中間体は、本発明の化合物の合成アプローチとなる。

【 0 0 5 6 】

置換 2 - (アリアルアルキル) - 1 - アザビシクロアルカン

記載した 2 - (アリアルアルキル) - 1 - アザビシクロ環合成中に生じる中間体が、置換誘導体を合成する多くの機会をもたらすことは、当業者にはすぐにわかるだろう。例えば、2 - ((3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンなどの共役エノンは、銅塩の存在下で有機リチウムおよび有機マグネシウム試薬にさらされると、1, 4 - 付加反応を受けることが公知である。こうした化学は、Org. React. 19:1 (1972) および House, Acc. Chem. Res. 9:59 (1976) により総説されている。場合によっては、共役 1, 4 - 付加は、銅塩が不在の状態ですえ観察される。例えば、2 - ((3 - ピリジニル)メチレン) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンを、-10、エーテル中で、臭化フェニルマグネシウムで処理することにより、主生成物として 2 - (1 - フェニル - 1 - (3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンが得られる。次に、このケトン水を水素化ホウ素ナトリウムで処理して、このアルコール、2 - (1 - フェニル - 1 - (3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オールを生じさせることができる。次に、このアルコールを室温で、ニートの塩化チオニルで処理して、3 - クロロ - 2 - (1 - フェニル) - 1 - (3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを結晶質固体として得ることができる。この塩素を、Konning, Org. Prep. Proced. Int. 7:31 (1975) が記載しているように、ラネーニッケルの存在下での水素化により除去して、2 - (1 - フェニル) - 1 - (3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを得ることができる。このアプローチの変形を用いて、多数のアルキルおよびアリアル置換基を、ヘテロ芳香族(例えばピリジン)環とアザビシクロ(例えば、キヌクリジン)環の間のリンカー部分に取り付けることができる。

【 0 0 5 7 】

2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンなどの飽和ケトン中間体も、誘導の機会をもたらす。一例は、アルケンを与える、リンイリド(Wittig および Horner - Emmons 試薬)との反応である。次に、これらのアルケンに触媒水素化によりアルカンに還元することができ、これは、このアザビシクロ環の 3 位にアルキルおよび置換アルキル置換基を有する 2 - ((ヘテロアリアル)アルキル) - 1 - アザビシクロ環を生成させる手段となる。従って、例として、2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 -オンは、メチレントリフェニルホスホランと反応して、3 - メチレン - 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを与える。このアルカンの、例えば炭素担持パラジウム触媒での水素化によって、主としてシスジアステレオマーとして 3 - メチル - 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンが生じる。

【 0 0 5 8 】

飽和ケトン中間体の誘導のもう一つの説明は、アミンを与える還元アミノ化である。例えば、2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンは、ギ酸アンモニウム、塩化亜鉛およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応して、3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンを主としてシスジアステレオマーとして与える。同様に、2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オンとメチルアミンおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムの反応によって、3 - (メチルアミノ) - 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンが生じる。これらのアミン誘導体は、それらを様々なアシル化試薬(例えば、酸塩化物、酸無水物、活性エステル、およびカップリング試薬存在下でのカルボン酸)およびイソシアネートと反応させて、この 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタンの 3 位にアミドおよび尿素置換基を有する 2 - ((3 - ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン(両方

種類とも本発明の化合物である)を生成させることによる、ライブラリー形成のためのテンプレートとして使用することができる。

【0059】

市販されていないイソシアネートは、対応するアミンと、トリエチルアミン存在下でのトリホスゲンとから、インサイチューで調製することができる。こうした誘導体は、3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび3-(メチルアミノ)-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンの単一のエナンチオマーを出発原料として使用して、単一のエナンチオマーとして生成させることができる。例えば、(2R, 3R)-および(2S, 3S)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンは、例えばジアステレオマーアミドを使用する、シス3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンの分割により生成させることができる。従って、このシスアミンを、ジフェニルクロロホスフェートなどの適するカップリング試薬を使用して(S)-N-(t-ブトキシカルボニル)プロリンなどのキラル酸と反応させると、逆相クロマトグラフィーによって分離可能な一対のジアステレオマーアミドが生成する。次に、この分離プロリンアミドを、例えばトリフルオロ酢酸で処理によって脱保護する(t-ブトキシカルボニル保護基を除去する)ことができ、次いで、このプロリンを、例えばEdman分解条件(すなわち、フェニルイソチオシアネート、続いてトリフルオロ酢酸)を使用して、所望のアミンから切断することができる。

【0060】

また、3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンなどのラセミ還元アミノ化生成物は、ジ-O-p-トルイル酒石酸塩の分画結晶化により、これらのエナンチオマーに分離することができる。この酸のD(S, S)異性体とL(R, R)異性体の両方が市販されている(Aldrich Chemical Company)。例えば、ラセミ体シス3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンと0.5モル当量のジ-O-p-トルイル酒石酸のいずれかのエナンチオマーを併せることにより、ジアステレオマー塩混合物が生じ、この混合物からの単一のジアステレオマーをメタノール溶液から沈殿させる。

【0061】

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オールなどの飽和アルコール中間体も、化合物ライブラリーのためのテンプレートとして役立つ。例えば、これらのアルコールからエーテルを、例えばMitsunobu条件またはWilliamson条件のいずれかを使用して、生じさせることができる。従って、一例として、2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オールを、ジエチルアジドカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンを用いるMitsunobuカップリング(Guthrieら, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 45: 2328 (1998))により、フェノールと反応させると、3-フェノキシ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンが生じる。同様に、2-((3-ピリジニル)メチレン)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オールを水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルで処理すると、不飽和エーテル、3-メトキシ-2-((3-ピリジニル)メチレン)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンが形成される。これは、触媒水素化すると、飽和エーテル、3-メトキシ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(主としてシス)を与える。

【0062】

これらの飽和アルコール中間体は、またアシル化剤(例えば、酸塩化物および無水物)も反応させて、エステルおよびカルバメートをそれぞれ生成させる。従って、例として、2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オールは、フェニルイソシアネートと反応して、3-(N-フェニルカルバモイルオキシ)-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを生じ

させる。こうしたカルバメート化合物は、本発明の化合物である。

【0063】

こうした誘導体は、2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オールの単一のエナンチオマーを出発原料として使用して、単一のエナンチオマーとして生成させることができる。例えば、(2 R , 3 R) - および (2 S , 3 S) - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オールは、ジアステレオマーエステルを使用するシス 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オールの分割により、生成させることができる。従って、シスアルコールを (S) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル酢酸および N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミドと反応させると、逆相クロマトグラフィーによって分離可能な一対のジアステレオマーエステルが生成する。次に、この分離エステルを、例えば、メタノール中の水酸化カリウムを使用して、エナンチオマー的に純粋なアルコールに加水分解することができる。また、(1 S) - (-) - カンファン酸塩化物を使用して、シス 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オールのジアステレオマーカンファネートエステルを生成させることができる。次に、これらのエステルを、Swaimら, J . Med . Chem . 38 : 4793 (1995) により記載された手順を使用して、分画結晶化する。

10

【0064】

ピリジン環の5位に置換基を有する多数の化合物を2 - ((5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) メチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンから調製することができ、この合成は、すでに記載している。例えば、5 - アミノ置換化合物は、Zwartら, Recueil Trav . Chim . Pays - Bas 74 : 1062 (1955) の一般法に従って、銅触媒の存在下でアンモニアを使用して、対応する5 - ブロモ化合物から調製することができる。5 - アルキルアミノ置換化合物は、同様の方法で調製することができる。5 - アルコキシ置換類似体は、N , N - ジメチルホルムアミド中、ナトリウムアルコキシドとともに加熱することにより、またはCominsら, J . Org . Chem . 55 : 69 (1990) およびden Hertogら, Recueil Trav . Chim . Pays - Bas 74 : 1171 (1955) により記載された一般技法に従って銅触媒を使用することにより、対応する5 - ブロモ化合物から調製することができる。5 - エチニル置換化合物は、Cosford, J . Med . Chem . 39 : 3235 (1996) により記載された一般技法に従って、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールを使用するパラジウムを触媒としたカップリング、続く塩基 (水素化ナトリウム) を触媒とした脱保護により、適切な5 - ブロモ化合物から調製することができる。この5 - エチニル類似体を、逐次的触媒水素化反応によって対応する5 - エテニルに、続いて、対応する5 - エチル類似体に転化させることができる。5 - フェニル類似体は、フェニルボロン酸とのスズキカップリングにより、5 - ブロモ化合物から調製することができる。置換フェニルボロン酸を使用することもできる。5 - アジド置換類似体は、N , N - ジメチルホルムアミド中でのアジ化ナトリウムとの反応により、対応する5 - ブロモ化合物から調製することができる。5 - アルキルチオ置換類似体は、有機合成技術分野の技術者には公知の技法を使用して、ナトリウムの存在下で適切なアルキルメルカプタンと反応させることにより、対応する5 - ブロモ化合物から調製することができる。

20

30

40

【0065】

前述の化合物の多数の5 - 置換類似体を、対応する5 - アミノ化合物から、この5 - ジアゾニウム塩中間体経由で合成することができる。5 - ジアゾニウム塩中間体から生成させることができる他の5 - 置換類似体の中には、5 - ヒドロキシ類似体、5 - フルオロ類似体、5 - クロロ類似体、5 - ブロモ類似体、5 - ヨード類似体、5 - シアノ類似体および5 - メルカプト類似体がある。これらの化合物は、Zwartら, Recueil Trav . Chim . Pays - Bas 74 : 1062 (1995) に記載されている一般技法を使用して合成することができる。例えば、5 - ヒドロキシ置換類似体は、対応する5 - ジアゾニウム塩中間体と水の反応から調製することができる。5 - フルオロ置換類

50

似体は、この5 - ジアゾニウム塩中間体とフルオロホウ酸の反応から調製することができる。5 - クロロ置換類似体は、塩化銅の存在下での5 - アミノ化合物と亜硝酸ナトリウムおよび塩酸との反応から調製することができる。5 - シアノ置換類似体は、対応する5 - ジアゾニウム塩中間体とシアン化カリウム銅との反応から調製することができる。5 - アミノ置換類似体は、アミノピリジンをニトロピリジンに転化させるためのMorisawa, J. Med. Chem. 20: 129 (1977)に記載されている一般技法に従って発煙硫酸と過酸化物を反応させることにより、対応する5 - ニトロ類似体に転化させることもできる。適切な5 - ジアゾニウム塩中間体を、Hoffmanら, J. Med. Chem. 36: 953 (1993)に記載されている一般技法を使用するメルカプト置換類似体の合成に使用することもできる。次いで、今度はこの5 - メルカプト置換類似体を、水素化ナトリウムおよび適切な臭化アルキルとの反応により、5 - アルキルチオ置換類似体に転化させることができる。前述の化合物の5 - アシルアミノ類似体は、有機合成技術分野の技術者には公知の技法を使用して、対応する5 - アミノ化合物と適切な酸無水物または酸塩化物との反応により調製することができる。

10

【0066】

前述の化合物の5 - ヒドロキシ置換類似体を使用して、適切な酸、酸塩化物または酸無水物との反応により、対応する5 - アルカノイルオキシ置換化合物を調製することができる。同様に、この5 - ヒドロキシ化合物は、電子不足の芳香族環（例えば、4 - フルオロベンゾニトリルおよび2, 4 - ジクロロピリジン）での求核芳香族置換による5 - アリールオキシ類似体と5 - ヘテロアリールオキシ類似体の両方の前駆体である。こうした化学は、有機合成技術分野の当業者には公知である。エーテル誘導体も、ハロゲン化アルキルおよび適する塩基でのアルキル化により、またはトリアルキル - もしくはトリアリールホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを一般に使用するMitsunobu化学により、5 - ヒドロキシ化合物から調製することができる。典型的なMitsunobu条件については、Hughes, Org. React. (N. Y.) 42: 335 (1992)およびHughes, Org. Prep. Proced. Int. 28: 127 (1996)を参照のこと。

20

【0067】

前述の化合物の5 - シアノ置換類似体を加水分解して、対応する5 - カルボキサミド置換化合物を生じさせることができる。さらなる加水分解により、対応する5 - カルボン酸置換類似体が形成される。5 - シアノ置換類似体の水素化アルミニウムリチウムでの還元により、対応する5 - アミノメチル類似体が生じる。5 - アシル置換類似体は、有機合成技術分野の技術者には公知の技法を使用して、適切なアルキルリチウム試薬との反応により対応する5 - カルボン酸置換類似体から調製することができる。

30

【0068】

前述の化合物の5 - カルボン酸置換類似体は、適切なアルコールと酸性触媒の反応により、対応するエステルに転化させることができる。5 - ピリジニル位にエステルを有する化合物を、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムで還元して、対応する5 - ヒドロキシメチル置換類似体を生成させることができる。および今度はこれらの類似体を、従来どおりの技法を使用して、例えば水素化ナトリウムおよび適切なハロゲン化アルキルと反応させることにより、5 - ピリジニル位にアルコキシメチル部分を有する化合物に転化させることができる。また、この5 - ヒドロキシメチル置換類似体を塩化トシルと反応させて、対応する5 - トシルオキシメチル類似体を生じさせることができる。5 - カルボン酸置換類似体は、塩化チオニルおよび適切なアルキルアミンで順次処理することにより、対応する5 - アルキルアミノアシル類似体に転化させることもできる。これらのアミドのうちのいくつかは、容易に求核アシル置換を受けて、ケトンを形成することが公知である。例えば、いわゆるWeinrebアミド(N - メトキシ - N - メチルアミド)は、アリールリチウム試薬と反応して、対応するジアリールケトンを形成する。例えば、Selnickら, Tet. Lett. 34: 2043 (1993)を参照のこと。

40

50

【0069】

前述の化合物の5 - トシルオキシメチル置換類似体は、水素化アルミニウムリチウムとの反応により、対応する5 - メチル置換化合物に転化させることができる。前述の化合物の5 - トシルオキシメチル置換類似体を使用して、アルキルリチウム塩との反応により5 - アルキル置換化合物を生成させることもできる。前述の化合物の5 - ヒドロキシ置換類似体を使用して、N - アルキルイソシアネートとの反応により5 - N - アルキルカルバモイルオキシ置換化合物を調製することができる。有機合成技術分野の技術者には公知の技法を使用し、上述の化合物の5 - アミノ置換類似体を使用して、クロロ蟻酸アルキルエステルとの反応により、5 - N - アルコキシカルボキサミド置換化合物を調製することができる。

10

【0070】

本発明の化合物の5 - 置換類似体の調製について上に記載したものに類似した化学を2 - 、4 - および6 - 置換類似体の合成に利用することができる。これらの変換のための出発原料には、前述の2 - ((4 - および6 - プロモ - 3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンならびに2 ((2 - 、4 - および6 - アミノ - 3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンが挙げられ、これらは、Chichibabin反応 (Lahtiら, J. Med. Chem. 42 : 2227 (1999)) により2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンから入手することができる。

【0071】

本化合物は、例えば、結晶化、クロマトグラフィーおよび/または抽出を含む、当業者には公知の方法を使用して、単離および精製することができる。

20

【0072】

式1および2の化合物は、通例の方法に従ってこれらのラセミ体を分離することにより、または光学的に純粋な出発原料を使用することにより、光学的に純粋な形態で得ることができる。

【0073】

式1および2の化合物は、無機酸または有機酸との付加塩に、場合により転換することができ、これは、適切な溶媒、例えばアルコール、ケトン、エーテルまたは塩素化溶媒などの有機溶媒中でのこうした酸の作用による。これらの塩も、本発明の一部を形成する。

30

【0074】

代表的な医薬適合性の塩には、ベンゼンスルホン酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヨウ素酸塩、マレイン酸塩、イセチオン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチレンビス (- オキシナフトエ酸塩) 、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモエート (palmoate) 、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、テオフィリン酢酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ヘミガラクトール酸塩およびガラクトール酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

イメージング剤

本発明の一定の化合物 (例えば、3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンのアミド誘導体) は、画像診断法の際に有用な放射性核種を組み込むように合成することができる。特に興味深いものは、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、 ^{125}I などの放射性同位体部分を含む化合物である。本化合物は、様々な位置のいずれにおいても放射性標識することができる。例えば、ハロゲン系列の放射性核種をハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリール部分または官能基の中に用いてもよいし、一方、 ^{11}C などの放射性核種をアルキル (例えばメチル) 部分または官能基とともに用いてもよい。

40

【0076】

例えば、Willstaetter and Kahn, Chem. Ber. 37 : 406 (1994) により記載されたように、市販のp - (ジメチルアミノ) 安息香酸 (A

50

ldrich)をメタノール中のヨードメタンでの処理によりp-(トリメチルアンモニウム)安息香酸塩に転換する。フッ化物によるこのトリメチルアンモニウム基の置換は、類似の化合物において数人の研究者により報告されている(例えば、Machra, J. Med. Chem. 36:3707(1993)およびJalalianら, J. Labeled Compd. Radiopharm. 43:545(2000)参照)。一般に、これらの求核芳香族置換反応は、(水補助溶媒を伴う、または伴わない)ジメチルスルホキシド中で行われ、KFまたはCsFをフッ化物イオン源として使用する(KFを使用するときには、多くの場合、Kryptofix(登録商標)222が添加される)。こうした置換において ^{18}F を使用すると、p- ^{18}F フルオロ安息香酸が生じる。当業者には公知の様々な技法(これらのうちの一部は、前に記載した)のいずれかを使用して、このカルボン酸を迅速に3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンとカップリングさせて、N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-4- ^{18}F フルオロベンズアミドを生じさせ、これを使用して特異的に $^7\text{nACHR}$ の画像を形成することができる。

10

【0077】

アミド官能基または尿素官能基を含む化合物(すなわち、Xおよび/または $Z = \text{NR}'$ 、 $\text{R}' = \text{H}$)は、塩基の存在下、このアミドまたは尿素基を、放射性標識ハロアルカンでアルキル化することにより、容易に放射性標識する(すなわち、 R' が放射性標識低級アルキル、シクロアルキルまたはアリールアルキルである置換化合物を形成する)ことができる。こうした放射性標識ハロアルカンの一例は、 ^{11}C 標識ヨウ化メチルである。A. G. Hortiら, J. Med. Chem. 41:4199-4206(1998)により記載されたものに類似した方法を使用することができる。得られたN-[^{11}C]メチル含有化合物は、半分取または分取HPLCにより精製し、再構成のために簡単に単離することができる。 ^{11}C 標識ヨウ化メチルは、B. Langstromら, J. Nucl. Med. 28(6):1037-1040(1987)により記載された一般法に従って調製することができる。例えば、窒素ガスを10 MeVのプロトンで照射することにより、 ^{11}C -二酸化炭素が生成する。4 のモレキュラーシーブを使用して、この ^{11}C -二酸化炭素を捕捉し、次いで、これを鉛シールド内に保管する。この ^{11}C -二酸化炭素を $\sim 250^\circ\text{C}$ に加熱することにより、この4 モレキュラーシーブから遊離させる。次に、この ^{11}C -二酸化炭素を窒素ガス流の中に持って行き、テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムを収容している容器内に捕捉する。加熱および窒素流によりこのテトラヒドロフランを除去し、次いで、ヨウ化水素酸での処理によりこの水素化アルミニウムリチウム錯体を加水分解することによって、 ^{11}C 標識ヨウ化メチルが生じる。この ^{11}C 標識ヨウ化メチルは、メチル化すべき材料を収容している反応容器に、キャリアガスによって移送することができる。必要なアミド含有および尿素含有前駆化合物は、上に詳細に記載しており、得られた放射性標識化合物も、特異的に $^7\text{nACHR}$ の画像を形成するために使用することができる。

20

30

【0078】

II. 医薬組成物

本明細書に記載する化合物は、医薬組成物に組み込むことができ、また一定の状態もしくは疾患を予防するためにこうした状態もしくは疾患になりやすい被験者において使用することができ、および/またはこの状態もしくは疾患に苦しんでいる被験者を治療するために使用することができる。本明細書に記載する医薬組成物は、式1および2の化合物の1つ以上ならびに/またはそれらの医薬適合性の塩を含む。キラル化合物をラセミ混合物として、または純粋なエナンチオマーとして利用することもできる。

40

【0079】

本化合物を投与する手法は、様々であり得る。本組成物は、好ましくは、(例えば、水性もしくは非水性液などの溶媒中、または固体担体中の液体の形態で)経口投与される。経口投与に好ましい組成物には、硬質ゼラチンカプセルおよび持効性カプセルを含む、ピ

50

ル、錠剤、カプセル、カプレット、シロップおよび溶液が挙げられる。組成物は、単位用量形で、複数回量もしくは小単位量で調合することができる。好ましい組成物は、液体または半固体形態である。水などの液体医薬不活性担体または他の医薬適合性の液体もしくは半固体を含む組成物を使用することができる。こうした液体および半固体の使用は、当業者には公知である。

【 0 0 8 0 】

本組成物は、注射により投与する、すなわち静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、動脈内、クモ膜下、および脳室内投与することもできる。静脈内投与は、好ましい注射方法である。注射に適する担体は、当業者によく知られており、5 % デキストロース溶液、生理食塩水およびリン酸緩衝生理食塩水が挙げられる。本化合物は、輸液または注射剤として（例えば、医薬適合性の液体または液体の混合物中の懸濁液またはエマルジョンとして）投与することもできる。

10

【 0 0 8 1 】

これらの調合物は、他の手段を使用して投与する、例えば直腸内投与することもできる。座薬などの直腸内投与に有用な調合物は、当業者には公知である。本化合物は、（例えば、経鼻的に、または Brooks らの米国特許第 4, 922, 901 号（この開示は、この全文、本明細書に参照により組込まれる。）に記載されているタイプの送達物を使用して、エアロゾル形態で）吸入により投与；（例えば、ローション形態で）局所投与；または（経皮パッチを使用し、Novartis and Alza Corporation からの工業的に利用可能な技術を使用して）経皮投与することもできる。本化合物をバルク活性化学薬品の形態で投与することは可能であるが、効率的で有効な投与のために各化合物を医薬組成物または調合物の形態で提供するほうが好ましい。

20

【 0 0 8 2 】

こうした化合物を投与するための方法の具体例は、熟練した技術者には明らかであろう。これらの調合物の有用性は、使用される個々の組成物および治療を受ける個々の被験者に依存する。これらの調合物は、油性であってもよく、水性であってもよく、乳化していてもよい液体担体を含有していてもよく、またはこの投与方式に適する溶媒を含有していてもよい。

【 0 0 8 3 】

本組成物は、間欠的に、または漸進的、継続的、一定のもしくは制御された速度で、温血動物（例えば、マウス、ラット、ネコ、ウサギ、イヌ、ブタ、ウシまたはサル）に投与することができるが、有利には人間に投与する。加えて、本医薬調合物を投与する時刻および 1 日あたりの回数は、様々であり得る。

30

【 0 0 8 4 】

好ましくは、投与し次第、活性成分は、この被験者体内の受容体部位と相互作用し、その結果、CNS の機能化に影響を与える。より具体的には、CNS 障害を治療する際、好ましい投与は、CNS の機能化に対して効果がある関連ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）サブタイプに対する作用を最適にする一方で、筋肉型受容体サブタイプに対する作用を最少するように設計する。本発明の化合物の他の適する投与方法は、Smith らの米国特許第 5, 604, 231 号に記載されている。前記特許の内容は、本明細書に参照により組込まれる。

40

【 0 0 8 5 】

ある状況下において、ここに記載の化合物は、特定の疾患を予防または治療することを目的とした他の化合物とともに医薬組成物の一部として利用することができる。本明細書に記載の化合物の有効量に加えて、本医薬組成物は、様々な他の成分を添加剤または補助剤として含むこともできる。該当環境で利用することができる医薬適合性成分または補助剤の具体例には、酸化防止剤、遊離ラジカル捕捉剤、ペプチド、成長因子、抗生物質、細菌発育阻止剤、免疫抑制剤、抗凝固薬、緩衝剤、抗炎症薬、解熱薬、時効性結合剤、麻酔薬、ステロイド、ビタミン、鉱物および副腎皮脂ホルモンが挙げられる。こうした成分は、追加の治療恩恵をもたらすことができ、医薬組成物の治療作用に影響を与えるように作

50

用することができ、または医薬組成物の投与の結果として負わされることがあるあらゆる潜在的副作用を防止するように作用することができる。

【 0 0 8 6 】

本化合物の適切な用量は、疾患の症状の発生を予防するために、または患者が苦しんでいる疾患の一部の症状を治療するために有効な量である。「有効量」、「治療量」又は「有効用量」とは、所望の薬理効果または治療効果を惹起する、従って、その結果としてこの疾患の有効な予防または治療をもたらすために十分な量を意味する。

【 0 0 8 7 】

C N S 障害を治療する場合、化合物の有効量は、被験者の血液脳関門を横断する、被験者の脳内の関連受容体部位に結合するために、および関連 n A C h R サブタイプの活性を調節する（例えば、神経伝達物質を分泌させ、従って、結果としてこの疾患の有効な予防または治療をもたらす）ために十分な量である。疾患の予防は、この疾患の症状の発現を遅らせることにより顕在化する。疾患の治療は、この疾患に随伴する症状の減少またはこの疾患の症状の再発の改善によって顕在化する。好ましくは、有効量は、所望の結果を得るために充分であるが、感知可能な副作用をもたらすには不十分な量である。

【 0 0 8 8 】

有効用量は、患者の状態、疾患の症状の重症度、および医薬組成物を投与する手法などの因子に依存して、様々であり得る。人間の患者については、典型的な化合物の有効用量には、神経伝達物質（例えば、ドーパミン）の放出を生じさせるように関連 n A C h R の活性を調節するために十分な量での化合物の投与が一般に必要であるが、この量は、如何なる有意な程度にも骨格筋および神経節に対する作用を誘発するには不十分でなければならない。化合物の有効用量は、勿論、患者によって異なるが、一般に、C N S への作用または他の望ましい治療効果の発生を開始させるが筋肉への作用が観察される量より低い量を包含する。

【 0 0 8 9 】

本化合物は、本明細書に記載する方法に従って有効量で利用した場合、一定の関連 n A C h R に対して選択的であり、望ましくない副作用に関連した受容体を、ドーパミンまたは他の神経伝達物質の放出を惹起するために必要なものより少なくとも高い濃度で有意に活性化しない。これは、C N S 障害の予防および／または治療に有効な化合物の個々の量が、神経伝達物質の放出の調節に必要なものより 5 倍高い、好ましくは 1 0 0 倍高い、さらに好ましくは 1 , 0 0 0 倍高い濃度で、ある神経節型 n A C h R の活性化の惹起に本質的に有効でないことを意味する。心臓血管性副作用の原因である神経節型受容体に対する本明細書に記載の化合物のこの選択性は、これらの化合物が、ドーパミン放出の活性化に必要なものより高い濃度で副腎クロム親和性組織のニコチン様機能を活性化することができないことにより示される。

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載する化合物は、本明細書に記載する方法に従って有効量で利用した場合、C N S 障害の進行をある程度予防する、C N S 障害の症状を改善する、および C N S 障害の再発をある程度改善することができる。これらの化合物の有効量は、感知可能なあらゆる副作用、例えば、骨格筋に関連する作用を惹起するために必要な閾値濃度より一般に低い。本化合物は、一定の C N S 障害を治療する、および一定の副作用を回避する治療枠で投与することができる。理想的には、本明細書に記載する化合物の有効用量は、C N S に対して望ましい作用をもたらすために有効であるが、望ましくない副作用をもたらすには不十分である（すなわち、充分高いレベルでない）。好ましくは、本化合物は、C N S 障害を治療するために十分な用量であるが、一定の副作用をあらゆる有意な程度に惹起するために必要な量の 1 / 5 未満、多くの場合 1 / 1 0 未満の用量で投与される。

【 0 0 9 1 】

最も好ましくは、有効用量は、最大の効果の発生が最少の副作用とともに観察される、非常に低い濃度である。典型的に、こうした化合物の有効用量には、患者の体重の k g あたり 5 m g 未満の量での化合物の投与が一般に必要である。多くの場合、本発明の化合物

は、患者の体重の kg あたり約 1 mg 未満、通常、患者の体重の kg あたり約 $100 \mu\text{g}$ 未満からの量であるが、多くの場合、患者の体重の kg あたり約 $10 \mu\text{g}$ から $100 \mu\text{g}$ 未満の間の量で投与される。低濃度で筋肉型ニコチン性受容体に対する作用を誘発しない化合物については、有効用量は、患者の体重の kg あたり 5 mg 未満であり、多くの場合、こうした化合物は、患者の体重の kg あたり $50 \mu\text{g}$ から 5 mg 未満の量で投与される。前述の有効用量は、1 回分の用量として、または 24 時間の期間にわたって投与される 1 回以上分の用量として投与される量を一般に表す。

【0092】

人間の患者について典型的な化合物の有効用量には、患者 1 人につき 24 時間あたり少なくとも 1 mg 、多くの場合少なくとも約 10 mg 、しばしば少なくとも約 100 mg の量でのこの化合物の投与が一般に必要である。人間の患者について典型的な化合物の有効用量には、患者 1 人につき 24 時間あたり一般には約 500 mg を超えない、多くの場合約 400 mg を超えない、しばしば 300 mg を超えない化合物の投与が一般に必要である。加えて、本組成物は、患者の血漿中の化合物濃度が、通常は 50 ng/mL を超えない、多くの場合 30 ng/mL を超えない、しばしば 10 ng/mL を超えないような有効用量で有利には投与される。

【0093】

III. 本化合物および/または医薬組成物の使用方法

本化合物は、他のタイプのニコチン性化合物が治療薬として提案されているタイプの状態および疾患の治療に使用することができる。例えば、Williamsら, Drug News Perspec. 7(4): 205 (1994)、Arnericら, CNS Drug Rev. 1(1): 1 (1995)、Arnericら, Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1): 79 (1996)、Bencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1413 (1996)、Lippelloら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1422 (1996)、Damajら, J. Pharmacol. Exp. Layer. 291: 390 (1999)、Chiariら, Anesthesiology 91: 1447 (1999)、Lavand'homme and Eisenbach, Anesthesiology 91: 1455 (1999)、Neuroscience (1997)、Holladayら, J. Med. Chem. 40(28): 4169 (1997)、Bannonら, Science 279: 77 (1998)、PCT 国際公開公報第 94/08992 号、同第 96/31475 号、ならびに Bencherifらの米国特許第 5,583,140 号、Dullらの同第 5,597,919 号、および Smithらの同第 5,604,231 号、参照。これらの各々の開示は、それら全文、本明細書に参照により組込まれる。

【0094】

より詳細には、本化合物は、 7 nAChR サブタイプに対して選択性を有するニコチン性化合物が治療薬として提案されているタイプの状態および疾患の治療に使用することができる。例えば、Leonardら, Schizophrenia Bulletin 22(3): 431 (1996)、Freedmanら, Biological Psychiatry 38(1): 22 (1995)、Heeschenら, J. Clin. Invest. 100: 527 (2002)、Utsugisawara, Molecular Brain Research 106(1-2): 88 (2002)、米国特許出願第 2002/0016371 号、Levin and Rezvani, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4): 423 (2002)、O'Neillら, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4): 399 (2002)、Jeyarasasingamら, Neuroscience 109(2): 275 (2002)、Xiaoら, Proc. Nat. Acad. Sci. (US) 99(12): 8360 (2002)、PCT 国際

公開公報第99/62505号、同第99/03859号、同第97/30998号、同第01/36417号、同第02/15662号、同第02/16355号、同第02/16356号、同第02/16357号、同第02/16358号、同第02/17358号、Stevensら、Psychopharm. 136:320(1998)、Dolleら、J. Labelled Comp. Radiopharm. 44:785(2001)およびMacorら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:319(2001)ならびにこれらの中の参考文献、参照。これらの各々の内容は、それら全文、本明細書に参照により組込まれる。

【0095】

本化合物は、前述のタイプの疾病および疾患の管理の際に、既存の治療薬と併用で補助治療薬として使用することもできる。こうした状況では、筋肉および神経節に関連するものなどのnAChRサブタイプに対する作用を最少にするような様式で活性成分を投与することが好ましい。これは、目標を定めた薬物送達により、および/または有意な副作用を達成するために求められる閾値投薬量を満たさず、望ましい効果が得られるように投薬量を調整することにより、達成することができる。本医薬組成物は、これらの状態、疾病および疾患に随伴するいずれかの症状を改善するために使用することができる。治療することができる疾患の代表的な種類は、下で詳細に論じる。

【0096】

CNS障害の治療

治療することができる状態および疾患の例には、神経疾患および神経変性疾患、特に、CNS障害が挙げられる。CNS障害は、薬物誘発性であることがあり、遺伝的素因、感染もしくは外傷に帰するものであることがあり、または病因不明のものであることがある。CNS障害は、神経精神障害、神経病および精神病を構成し、神経変性病、行動障害、認知障害および認知情動障害を含む。臨床症状がCNS機能障害に帰するものとされたいくつかのCNS障害(すなわち、不適切な神経伝達物質放出レベル、不適切な神経伝達物質受容体特性、および/または不適切な神経伝達物質-神経伝達物質受容体間相互作用に起因する障害)がある。いくつかのCNS障害は、コリン、ドーパミン、ノルエピネフリンおよび/またはセロトニンの欠損に帰するものであり得る。

【0097】

本発明に従って治療することができるCNS障害の例には、初老期痴呆(早発性アルツハイマー病)、老年痴呆(アルツハイマー型の痴呆)、レヴィー小体痴呆、微小梗塞性痴呆、AIDS関連痴呆、HIV痴呆、多発性脳梗塞、パーキンソン病を含むパーキンソン症候群、ピック病、進行性核上麻痺、ハンティングトン舞蹈病、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、躁病、注意欠陥障害、不安、うつ病、失語症、精神分裂病性うつ病、強迫性障害、ツレット症候群、軽度認知障害(MCI)、加齢性記憶障害(AAMI)、若年性健忘症、ならびに加齢性であるかアルコール中毒もしくは免疫不全症候群の結果である、また血管疾患に関連する、遺伝子交代(例えば、トリソミー21)に関連する、または注意不全もしくは学習不全、急性もしくは慢性神経変性状態、例えば筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、末梢性神経栄養、および脳もしくは脊髄損傷に関連する認知障害が挙げられる。加えて、本化合物は、ニコチン嗜癖、および/または依存症につながる物質(例えば、アルコール、コカイン、ヘロインおよびアヘン剤、精神刺激薬、ベンゾジアゼピンならびにバルビツレート)に関連した他の行動障害を治療するために使用することができる。

【0098】

精神分裂病は、7 nAChRサブタイプを調節することによる治療に特に適するCNS障害の一例である。本化合物を投与して、認知を改善することおよび/または神経保護をもたらすこともでき、これらの用途も、7 nAChRサブタイプに特異的である化合物、例えば本発明の化合物での治療に特に適する。

【0099】

これらの疾患は、CNS障害の進行のある程度の予防をもたらす(すなわち、保護作用をもたらす)、前記障害の症状の改善をもたらす、および前記障害の再発の改善をもたら

10

20

30

40

50

す化合物の有効な治療または予防量をこの治療または予防が必要な患者に投与することにより、治療および/または予防することができる。

【0100】

抗炎症用途

過剰な炎症および腫瘍壊死因子の合成は、様々な疾病における罹患率の、および死亡率までもの原因となる。これらの疾病には、内毒素血症、敗血症、関節リウマチおよび過敏性腸疾患が挙げられるが、それらに限定されない。神経系は、主として迷走神経を通じて、マクロファージ腫瘍壊死因子(TNF)の放出を抑制することにより先天性免疫反応の大きさを調節することが公知である。この生理学的メカニズムは、「コリン作用性抗炎症経路」として公知である(例えば、Tracey, 「炎症性反射(The inflammatory reflex)」, Nature, 420: 853-9 (2002) 参照)。

10

【0101】

ニコチン性アセチルコリン受容体 7サブユニットは、マクロファージTNF放出のアセチルコリン抑制に必要であり、他のサイトカインの放出も抑制する。7特異的受容体サブタイプでの作動薬(または高投薬量での不完全作動薬)は、TNF調節炎症反応を抑制することができる。従って、7作動薬である本明細書に記載の化合物は、TNFの過剰合成によって特徴づけられる炎症性疾患を治療するために使用することができる(Wangら, 「ニコチン性アセチルコリン受容体 7サブユニットは、炎症の本質的調節因子である(Nicotinic acetylcholine receptor 7 subunit is an essential regulator of inflammation)」, Nature, 421: 384-8 (2003) も参照)。

20

【0102】

本明細書に記載する化合物を投与することにより治療または予防することができる炎症状態には、慢性および急性炎症、乾癬、痛風、急性偽性痛風、急性通風性関節炎、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、同種移植片拒絶反応、慢性移植片拒絶反応、喘息、アテローム性動脈硬化症、単核食細胞依存性肺損傷、特発性肺線維症、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、鎌状赤血球症における急性胸部症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性胆管炎、アフタ性口内炎、腎炎、ループス腎炎、血栓症、ならびに移植片対宿主反応が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0103】

細菌および/またはウイルス感染に随伴する炎症反応の最小化

多くの細菌および/またはウイルス感染は、毒素の形成、およびこの細菌もしくはウイルスおよび/または毒素に対する身体の自然反応によってもたらされるそれらに関する副作用を随伴する。こうした細菌感染の例には、炭疽、ボツリヌス中毒および敗血症が挙げられる。上で論じたように、感染に対する身体の反応は、多くの場合、有意な量のTNFおよび/または他のサイトカインの生成を含む。これらのサイトカインの過発現は、結果として、敗血症ショック(この細菌がセブシスである場合)、内毒素性ショック、尿路性敗血症および毒性ショック症候群などの有意な害をもたらすことがある。

【0104】

40

サイトカインの発現は、7 nAChRによって媒介され、これらの受容体の作動薬または不完全作動薬の投与により抑制することができる。従って、これらの受容体の作動薬または不完全作動薬である、本明細書に記載する化合物を使用して、細菌感染ならびにウイルスおよび真菌感染に関連した炎症反応を最小にすることができる。本化合物のうちの幾つかは、それら自体、抗微生物特性を有することもある。

【0105】

これらの化合物は、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬などの細菌、ウイルスおよび真菌感染を管理するための既存の治療薬と併用して補助治療薬として使用することもできる。抗毒素を使用して、感染因子により生じた毒素に結合させ、この結合した毒素が炎症反応を発生させることなく体内を通過できるようにすることもできる。抗毒素の例は、

50

例えば、Bundl eらの米国特許第6,310,043号に開示されている。前記特許は、本明細書に参照により組込まれる。細菌および他の毒素に対して有効な他の薬剤も、有効であり得、これらの治療効果は、本明細書に記載する化合物と共用投与することにより達成することができる。

【0106】

鎮痛用途

本化合物は、神経痛、神経障害性疼痛および/または慢性疼痛を含む疼痛を治療および/または予防するために投与することができる。本明細書に記載する化合物の鎮痛活性は、米国公開特許出願第2001/0056084 A1 (Allgeierら)に記載されているように行われる持続性炎症性疼痛モデルおよび神経痛モデル(例えば、炎症性疼痛の完全フロイトアジュバントラットモデルにおける機械的痛覚過敏および神経障害性疼痛のマウス坐骨神経一部結紮における機械的痛覚過敏)で実証することができる。

10

【0107】

この鎮痛作用は、様々な起源および原因の疼痛を治療するために、特に、炎症性疼痛および関連痛覚過敏、神経障害性疼痛および関連痛覚過敏、慢性疼痛(例えば、重症慢性疼痛、術後疼痛、ならびに癌、アンギナ、腎または胆石仙痛、月経、偏頭痛および痛風を含む、様々な状態に随伴する疼痛)を治療する際に適する。炎症性疼痛は、関節炎およびリウマチ性疾患、腱鞘炎ならびに脈管炎を含む様々な起源のものであり得る。神経障害性疼痛には、三叉神経痛またはヘルペス性神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛、灼熱痛、腰痛および求心路遮断症候群、例えば腕神経叢捻除が挙げられる。

20

【0108】

新血管形成の抑制

7 n A C h Rは、新血管形成にも関連する。例えば 7 n A C h Rの拮抗薬(または一定の投薬量での不完全作動薬)の投与による新血管形成の抑制により、望ましくない新血管形成または脈管形成によって特徴づけられる状態を治療または予防することができる。こうした状態には、炎症性脈管形成および/または虚血誘発性脈管形成によって特徴付けられるものを挙げることができる。腫瘍成長に随伴する新血管形成も、7 n A C h Rの拮抗薬または不完全作動薬として機能する、本明細書に記載する化合物の投与によって抑制することができる。

【0109】

7 n A C h R特異的活性の特定の拮抗薬は、炎症、虚血および新形成に対する脈管形成性反応を低下させる。本明細書に記載する化合物を評価するための適切な動物モデル系に関するガイダンスは、例えば、Heesch en, C.ら,「非神経性ニコチン性アセチルコリン受容体によって媒介される新規脈管形成経路(A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholinereceptors)」, J. Clin. Invest. 110(4):527-36(2002)において見出すことができる。前記論文は、脈管形成の 7 特異的抑制、ならびに人間の疾病に関連した脈管形成活性の動物モデリング、特にルイス肺腫瘍モデル(インビボ、マウスに関して - 特に、529頁および532~533頁参照)に関し、参照により本明細書に組込まれる。

30

40

【0110】

本明細書に記載する化合物を使用して治療することができる代表的な腫瘍タイプには、NSCLC; 卵巣癌; 脾臓癌; 乳癌; 結腸癌; 直腸癌; 肺癌; 中咽頭癌; 下咽頭癌; 食道癌; 胃癌; 脾臓癌腫; 肝臓癌; 胆嚢癌; 胆管癌; 小腸癌; 尿路癌; 腎臓癌; 膀胱癌; 尿路上皮癌; 女性生殖器管癌; 子宮頸癌; 子宮癌; 卵巣癌; 絨毛癌; 妊娠性絨毛疾患; 男性生殖器管癌; 前立腺癌; 精嚢癌; 睪丸癌; 胚細胞腫瘍; 内分泌腺癌; 甲状腺癌; 副腎癌; 下垂体癌; 皮膚癌; 血管腫; 黒色腫; 肉腫; 骨および軟部組織肉腫; カボジ肉腫; 脳の腫瘍; 神経の腫瘍; 眼部の腫瘍; 髄膜の腫瘍; 星状細胞腫; 神経膠腫; グリア芽細胞腫; 網膜芽細胞腫; 神経腫; 神経芽細胞腫; 神経鞘腫; 髄膜腫; 造血性悪性疾患(白血病、緑色腫、プラズマ細胞腫、ならびに菌状息肉腫および皮膚T細胞リンパ腫/白血病のブランクお

50

よび腫瘍など) から生じる充実腫瘍; ならびに白血病から生じる充実性腫瘍が挙げられる。

【0111】

本化合物は、他の形態の抗癌治療と併用で投与することもでき、これには、シス - プラチン、アドリマイシンなどの抗新生物抗腫瘍薬、および / またはそれ自体当該技術分野において公知である抗 V E G F (血管内皮増殖因子) 薬との共用投与を含む。

【0112】

本化合物は、腫瘍部位をターゲットにするような様式で投与することができる。例えば、本化合物は、微粒子を腫瘍部位に向ける様々な抗体に抱合させたマイクロスフェア、微粒子またはリポソームで投与することができる。加えて、本化合物は、動脈および静脈を通過するが、腫瘍周囲の毛細血管床に留まり、本化合物を局所的に腫瘍に投与するために適切なサイズに作られるマイクロスフェア、微粒子またはリポソームの中に存在することができる。こうした薬物送達装置は、当該技術分野では既知である。

10

【0113】

他の疾患

C N S 障害、炎症性疾患および血管新生疾患の治療、ならびに疼痛反応の抑制に加えて、本化合物は、他のある状態、疾病および疾患を予防または治療するために使用することもできる。例には、狼瘡などの自己免疫疾患; サイトカイン放出関連疾患; 感染に続発する (例えば、A I D S、A I D S 関連複合症および新形成の際に発生するような) 悪液質; ならびに P C T 国際公開公報第 9 8 / 2 5 6 1 9 号に記載の適応症が挙げられる。本化合物を投与して、癲癇の症候に基づくものなどの痙攣を治療する、ならびに梅毒およびクロイツフェルト - ヤコブ病などの状態を治療することもできる。

20

【0114】

診断用途

本化合物は、特に、適切な標識を含むように修飾されているとき、プローブなどの診断用組成物に使用することができる。これらのプローブを使用して、例えば、特異的受容体、特に 7 受容体サブタイプの相対数および / または機能を判定することができる。本発明の化合物は、最も好ましくは、前で論じたような ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、 ^{125}I などの放射性同位体部分で標識する。

【0115】

投与された化合物は、使用された標識に適する公知の検出方法を使用して検出することができる。検出方法の例には、陽電子放射断層撮影法 (P E T) および単一光子放射形コンピュータ断層撮影法 (S P E C T) が挙げられる。上に記載した放射性標識は、 ^{11}C については約 2 0 . 4 分、 ^{18}F については約 1 0 9 分、 ^{123}I については約 1 3 時間および ^{76}Br については約 1 6 時間の半減期での、P E T (例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F または ^{76}Br) および S P E C T (例えば、 ^{123}I) イメージングの際に有用である。選択した受容体サブタイプを非飽和濃度で視覚化するためには、高い特異的活性が望まれる。投与する用量は、典型的には毒性範囲より下であり、ハイコントラストイメージをもたらす量である。本化合物は、非毒性レベルで投与することが求められる。用量の決定は、放射性標識イメージング技術分野の技術者には公知の手法で行う。例えば、L o n d o n らの米国特許第 5 , 9 6 9 , 1 4 4 号参照。

30

40

【0116】

本化合物は、公知の技法を使用して投与することができる。例えば、L o n d o n らの米国特許第 5 , 9 6 9 , 1 4 4 号参照。本化合物は、診断用組成物を調合する際に有用であるタイプのものなどの他の成分が組み込まれている調合組成物で投与することができる。本発明の実施に従って有用な化合物は、最も好ましくは、高純度の形態で利用する。例えば、E l m a l c h r a らの米国特許第 5 , 8 5 3 , 6 9 6 号参照。

【0117】

本化合物を被験者 (例えば人間被験者) に投与すると、被験者体内のこの化合物の存在を適切な技法により画像化し、定量して、選択ニコチン性コリン作動性受容体サブタイプ

50

の存在、量および官能基を示すことができる。人間に加えて、本化合物は、マウス、ラット、イヌおよびサルなどの動物にも投与することができる。SPECTおよびPETイメージングは、適切な技法および装置を使用して行うことができる。代表的なイメージング技法の開示については、Villemagneら、In: Arnericら（編集）、Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities, 235 - 250 (1998)、およびElmalchらの米国特許第5,853,696号を参照のこと。

【0118】

放射性標識化合物は、選択的nAChRサブタイプ（例えば、 $\alpha 7$ ）に対して高親和性で結合し、好ましくは、他のニコチン性コリン作動性受容体サブタイプ（例えば、筋肉および神経節に関連した受容体のサブタイプ）に対しては無視できるほどの非特異的結合を示す。従って、本化合物は、様々なCNS疾患および障害に関連した診断のための、被験者の体内、特に脳内のニコチン性コリン作動性受容体サブタイプの非侵襲的イメージング剤として使用することができる。

【0119】

一つの側面において、本診断用組成物は、人間患者などの被験者における疾病を診断するための方法に使用することができる。この方法は、本明細書に記載するような検出可能標識化合物を患者に投与すること、および選択ニコチン性受容体サブタイプ（例えば、 $\alpha 7$ 受容体サブタイプ）に対するこの化合物の結合を検出することを含む。PETおよびSPECTなどの診断ツールの使用に関する技術分野の技術者は、本明細書に記載する放射性標識化合物を使用して、中枢および自律神経系の機能不全に随伴する状態および疾患を含む、多種多様な状態および疾患を診断することができる。こうした疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病および精神分裂病を含む多種多様なCNS疾患および障害が挙げられる。評価することができるこれらおよび他の代表的な疾病および疾患には、Bencherifらの米国特許第5,952,339号に記載されているものが挙げられる。この特許の内容は、本明細書に参照により組込まれる。

【0120】

もう一つの側面において、本診断用組成物は、人間患者などの被験者の選択的ニコチン性受容体サブタイプをモニターするための方法に使用することができる。この方法は、本明細書に記載するような検出可能標識化合物をこの患者に投与すること、および選択ニコチン性受容体サブタイプ（例えば、 $\alpha 7$ 受容体サブタイプ）に対するこの化合物の結合を検出することを含む。

【0121】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するために提供するものであり、本発明の制限とみなすべきではない。

【0122】

IV. 合成例

以下の合成例は、本発明を説明するために提供するものであり、本発明の範囲の制限とみなすべきではない。これらの例において、すべての部およびパーセントは、特に別様に言及しなければ、重量によるものである。反応収率は、モルパーセントで報告する。

【0123】

目的の化合物の合成の第一段階は、下に記載するような2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オンの合成である：

2-((3-ピリジニル)メチレン)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン

水酸化カリウム(56 g、0.54 mol)をメタノール(420 mL)に溶解した。塩酸3-キヌクリジノン(75 g、0.49 mol)を添加し、この混合物を30分間、周囲温度で攪拌した。3-ピリジンカルボキシアルデヒド(58 g、0.54 mol)を添加し、この混合物を16時間、周囲温度で攪拌した。この反応混合物は、この期間に黄色になり、固体がフラスコの壁上にこびりついた。固体を壁からこすり落とし、これらの

10

20

30

40

50

かたまりを粉碎した。急速攪拌しながら、水（390 mL）を添加した。固体が溶解したら、この混合物を4で一晩冷却した。結晶を濾過により回収して、水で洗浄し、空気乾燥させて、80 gの黄色の固体を得た。濾液をこの以前の量の～10％に濃縮し、4で一晩冷却することにより、第二の収量（8 g）を得た。両方の収量は、さらなる変換のために充分純粋であった（88 g、82％）。

【0124】

2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オン

2 - ((3 - ピリジニル) メチレン) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オン (20 g、93 mmol) をメタノール (200 mL) に懸濁させ、46 mLの6 N HClで処理した。10％パラジウム / 炭素 (1.6 g) を添加し、この混合物を25 psiの水素のもとで16時間振盪した。混合物をCeliteに通して濾過し、回転蒸発により濾液から溶媒を除去して、粗製塩酸 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オンを白色のゴム (20 g) として得た。これを2 NのNaOH (50 mL) およびクロロホルム (50 mL) で処理し、1時間攪拌した。クロロホルム層を分離し、水性相は、このpHを10に上げるために充分な (約5 mLの) 2 NのNaOHと、NaCl飽和水溶液 (25 mL) とで処理した。これをクロロホルム (3 x 10 mL) で抽出し、併せた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、回転蒸発により濃縮した。残留物 (18 g) を温エーテル (320 mL) に溶解し、4に冷却した。白色の固体を濾過して取り出し、少量の冷エーテルで洗浄して、空気乾燥させた。濾液をこの以前の量の～10％に濃縮し、4に冷却することにより、第二の収量を生じさせた。併せた収量16 g (79％) を得た。

【0125】

次に、この2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オンを使用して、残りの実施例を合成する骨格を生じさせることができる。3つの骨格の合成および個々のエナンチオマーへのこれらの分離は、以下の手順によって遂行した。

【0126】

骨格1： 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オール

Warawara, J. Med. Chem. 17 (5) : 497 (1974) により報告された手順に従って、250 mLの三ツ口丸底フラスコにヴィグロウカラムおよび蒸留ヘッドを装着した。2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オン (3.00 g、13.9 mmol)、イソプロパノール (165 mL)、アルミニウムイソプロポキシド (10.4 g、50.9 mmol) および沸石4個をこのフラスコに添加した。この混合物を窒素下でゆっくりと蒸留し、留出物を3時間にわたって回収した。留出物が、(2, 4 - ジニトロフェニルヒドラゾンの形成による) アセトンの存在をほぼ示さなくなったら、蒸留を停止し、この反応混合物を周囲温度に冷却した。回転蒸発により揮発成分を除去し、ゲル状の残留物をNaCl飽和水溶液 (50 mL) および50％NaOH水溶液 (10 mL) で希釈した。次に、この混合物をクロロホルム (3 x 25 mL) で抽出し、抽出物を併せて、MgSO₄で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。得られたコハク色の油は、高圧処理すると、クリーム色の固体 (3.02 g、収率99.7％) になった。GCMS分析は、この生成物が、ジアステレオマーの93 : 7混合物であることを示した。2 - [(ピリジン - 3 - イル) メチル] キヌクリジン - 3 - オールのシス相対立体配置が主ジアステレオマーであることは、この3 - H化学シフトと、シス - およびトランス - 2 - (アリールメチル) キヌクリジン - 3 - オールの対応する化学シフトとの比較により示された (Warawara and Champbell, J. Org. Chem. 39 (24) : 3511 (1974))。

【0127】

(R , R) および (S , S) - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ

[2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オール

(シス) - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オール (1 . 9 7 g 、 9 . 0 4 m m o l) 、 N , N - ジクロロヘキシルカルボジイミド (3 . 7 3 g 、 1 8 . 1 m m o l) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (5 5 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 (S) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル酢酸 (3 . 0 0 g 、 1 8 . 1 m m o l) および無水ジクロロメタン (1 2 5 m L) の混合物を、窒素下、周囲温度で 2 4 時間攪拌した。沈殿した N , N - ジシクロヘキシル尿素をこの反応混合物から濾過し、濾液を水 (2 0 0 m L) 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液 (2 0 0 m L) および N a C l 飽和水溶液 (2 0 0 m L) で順次洗浄した。有機層を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮して、濃橙色の油 (4 . 4 5 g) を得た。このジアステレオマー混合物の一部 (4 . 2 g) をアセトニトリル (8 . 4 m L) に溶解し、溶離剤として 9 0 : 1 0 : 0 . 1 のアセトニトリル / 水 / トリフルオロ酢酸を使用する分取 H P L C により少しずつ分離した。これらのジアステレオマーは、 3 . 8 分と 4 . 5 分の保持時間を示した。様々な注入からの対応する画分を併せ、濃縮して、 1 . 1 g (収率 5 6 %) および 0 . 7 0 g (収率 3 6 %) それぞれを透明無色の油として得た。これらの溶媒非含有エステルを L C M S 分析により、ジアステレオマー純度 9 2 % (3 . 8 分の画分について) および 9 5 % (4 . 5 分の画分について) を示すこれらの分離効率を確認した。

10

【 0 1 2 8 】

別々のフラスコで、前記ジアステレオマー各々の一部 (0 . 1 7 5 g 、 0 . 4 7 7 m m o l) をメタノール (2 . 5 m L) に溶解し、メタノール (3 m L) 中の K O H (0 . 2 0 g 、 3 . 6 m m o l) の溶液で処理した。これらの混合物を一晩、周囲温度で攪拌した。蒸発によりメタノールを除去し、残留物を N a C l 飽和水溶液 (2 m L) と 5 0 % N a O H (1 m L) の混合物で希釈し、次いで、クロロホルム (3 x 5 m L) で抽出した。前記加水分解各々について、有機層を併せ、乾燥させて (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮した。これによって、 3 . 8 分ピーク由来のエナンチオマー 0 . 0 6 1 g (収率 5 1 %) および 4 . 5 分ピーク由来のエナンチオマー 0 . 0 5 6 g (収率 5 4 %) を得た。両方とも透明無色の油であった。

20

【 0 1 2 9 】

骨格 2 : 3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン

30

窒素下、乾燥メタノール (2 0 m L) 中の 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - オン (3 . 0 0 g 、 1 3 . 9 m m o l) の攪拌溶液に、エーテル中の Z n C l ₂ の 1 M 溶液 (2 . 7 8 m L 、 2 . 7 8 m m o l) を添加した。周囲温度で 3 0 分間攪拌した後、この混合物を固体ギ酸アンモニウム (1 0 . 4 g 、 1 6 7 m m o l) で処理した。もう 1 時間、周囲温度で攪拌した後、固体シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 7 5 g 、 2 7 . 8 m m o l) を少しずつ添加した。次に、この反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、水 (~ 5 m L) の添加により反応を停止させた。この反応停止反応混合物を 5 M の N a O H (1 0 m L) とクロロホルム (2 0 m L) で分配した。水性層をクロロホルム (2 0 m L) で抽出し、併せた有機層を乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、濃縮した。これによって、 2 . 9 7 g の黄色のゴムが残った。G C / M S 分析は、この生成物が、微量の対応するアルコールを伴うシスアミンとトランスアミンの 9 0 : 1 0 混合物であることを示した (質量回収率 9 8 %) 。

40

【 0 1 3 0 】

(R , R) および (S , S) - 3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン

ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸 (5 . 3 3 g 、 1 3 . 8 m m o l) を、メタノール (2 0 m L) 中の粗製 3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (6 . 0 0 g 、 2 7 . 6 m m o l 、 9 : 1 シス / トランスのもの) の攪拌溶液に添加した。完全に溶解したら、この透明な溶液を回転蒸発により固体の塊になるまで濃縮した。この固体を最少量の沸騰メタノール (~ 5 m L) に溶解した。こ

50

の溶液を、最初は周囲温度に（１時間）、次に～４時間にわたって５℃に、および最後に一晩にわたって－５℃に、ゆっくりと冷却した。沈殿した塩を吸引濾過により回収し、５ｍＬのメタノールから再結晶させた。残った１．４ｇの白色固体を乾燥させ、これをクロロホルム（５ｍＬ）と２ＭのＮａＯＨ（５ｍＬ）とで分配した。クロロホルム層と、水性層のクロロホルム抽出物５ｍＬを併せ、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、無色の油（０．４３４ｇ）を得た。この遊離塩基のエナンチオマー純度は、一部をこのＮ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリンアミドに転化させることにより決定し、次いで、ＬＣＭＳを使用してこれをジアステレオマー純度について分析した（９８％）。

【０１３１】

最初の結晶化からの母液を２ＭのＮａＯＨで塩基性（～ｐＨ１１）にし、クロロホルム（１０ｍＬ）で二回抽出した。これらのクロロホルム抽出物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、油を得た。このアミン（３．００ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、ジ－ｐ－トルオイル－Ｌ－酒石酸（２．７６ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）で処理した。溶解を助長するためにこの混合物を温め、次いで、－５℃にゆっくりと冷却し、そのまま一晩置いた。吸引濾過により沈殿を回収し、再結晶させ、乾燥させた。これによって、１．０５ｇの白色の固体が残った。この塩を他の異性体について上で説明したように遊離塩基に転化させ（収量＝０．３６４ｇ）、上で説明したプロリンアミド法を使用してこのエナンチオマー純度を評定した（９７％）。

【０１３２】

骨格３： ３－アミノメチル－２－（（３－ピリジニル）メチル）－１－アザビシクロ
[２．２．２]オクタン

２－（（３－ピリジニル）メチル）－１－アザビシクロ[２．２．２]オクタン－３－オン（２．１６ｇ、０．０１ｍｏｌ）、メチルアミン（２５ｍＬ、０．０５ｍｏｌ）および塩化亜鉛（５ｍＬ、０．００５ｍｏｌ）を乾燥メタノール（３０ｍＬ）に添加し、室温で３０分間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３０ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を注意深く添加し、この混合物を室温で４８時間攪拌した。２Ｎの水酸化カリウムを使用してこの混合物をｐＨ１０にし、次いで、回転蒸発により溶媒を蒸発させた。残留物をクロロホルム（３×５０ｍＬ）で抽出し、乾燥させて（ MgSO_4 ）、濾過し、回転蒸発により濃縮して、粗製の所望のアミンを淡黄色の油として得た（２．４０ｇ、８３％）。この生成物は、さらに精製せずに次の段階に持ち越した。

【０１３３】

次の実施例は、骨格１を基に作られる、様々なＮ－アリアルカルバミン酸２－（（３－ピリジニル）メチル）－１－アザビシクロ[２．２．２]オクト－３－イルの合成を説明するものである。表１は、合成したこの実施例の中の様々な化合物のリストを示すものである。

【実施例１】

【０１３４】

Ｎ－アリアルカルバミン酸２－（（３－ピリジニル）メチル）－１－アザビシクロ[２．２．２]オクト－３－イル

様々なアリアルイソシアネート（０．２ｍｍｏｌ）を、無水トルエン（１ｍＬ）中の２－（（３－ピリジニル）メチル）－１－アザビシクロ[２．２．２]オクタン－３－オール（０．２ｍｍｏｌ）と併せた。これらの反応混合物を１００℃で３時間加熱し、遠心蒸発により濃縮した。残留物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、０．０５％トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル／水の傾斜を溶離剤として使用するＣ１８シリカゲルカラムでのＨＰＬＣにより精製した。化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離し、ＬＣＭＳにより特性付けをした。すべての化合物は、適切な分子イオンおよびフラグメンテーションパターンを示した。純度９０％以上のものを生物学的評価に付した。選択化合物をＮＭＲ分光法により分析し、これらの構造割当を確認した。

【０１３５】

【表 1】

表 1

化合物番号	化合物名	FB質量 計算値	LCMS質量 (MH ⁺)
1	N-(4-ブロモフェニル)カルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	416.321	418.17 (⁸¹ Br)
2	N-フェニルカルバミン酸2-((3-ピリジニル) メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル	337.425	338.34
3	N-(4-フルオロフェニル)カルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	355.416	356.30
4	N-(4-メトキシフェニル)カルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	367.452	368.4
5	N-(4-メチルチオフェニル)カルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	383.516	384.29
6	左旋性N-フェニルカルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	337.425	338.36
7	右旋性N-フェニルカルバミン酸 2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル	337.425	338.37

【0136】

(N-(4-ブロモフェニル)カルバミン酸2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル・塩酸塩(化合物1)のスケールアップ

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オール(0.218g、1.00mmol)およびp-ブロモフェニルイソシアネート(0.198g、1.00mmol)を無水トルエン(2mL)に懸濁させ、180℃で5分間加熱した(マイクロ波反応器)。揮発成分を回転蒸発によって除去し、最初にクロロホルム/ヘキサン/メタノール/アンモニア(68:25:7:1)、次にクロロホルム/メタノール/アンモニア(90:10:1)を溶離剤として使用するフラッシュ(シリカゲル)カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製した。選択画分の濃縮により、0.260g(収率62.5%)の無色の油を得、これを周囲温度で放置すると蠟様の白色固体になった。NMR分析により、この物質が主としてシスジアステレオマーであることを確認した。この物質をジオキサン中4MのHClに溶解し、濃縮乾固すると、吸湿性の白色固体が残った。

【 0 1 3 7 】

次の実施例は、骨格 2 を基に作られる、様々な N - (2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) アリールカルボキサミドの合成を説明するものである。表 2 は、合成したこの実施例の中の様々な化合物のリストを示すものである。

【実施例 2】

【 0 1 3 8 】

N - (2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) アリールカルボキサミド

ジフェニルクロロホスフェート (0 . 3 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (1 m L) 中の様々なアリールカルボン酸 (0 . 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 3 m m o l) の溶液に一滴ずつ添加した。周囲温度で 1 時間攪拌した後、乾燥ジクロロメタン (0 . 5 m L) 中の 3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (0 . 3 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 6 m m o l) の溶液を前記混合無水溶液の各々に添加した。これらの反応混合物を一晩、周囲温度で攪拌し、次いで、クロロホルム (2 m L) で希釈して、5 M の N a O H (2 m L) で洗浄した。減圧下で有機層を濃縮し、残留物をメタノール (0 . 5 m L) に溶解して、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水の傾斜を溶離剤として使用する C 1 8 シリカゲルカラムでの H P L C により精製した。化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離し、LCMS により特性付けをした。すべての化合物は、適切な分子イオンおよびフラグメンテーションパターンを示した。純度 9 0 % 以上のものを生物学的評価に付した。選択化合物を N M R 分光法により分析し、これらの構造割当を確認した。

【 0 1 3 9 】

【表 2】

表 2

化合物番号	化合物名	FB質量 計算値	LCMS質量 (MH ⁺)
8	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-4-フルオロベンズアミド	339.416	340.31

9	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド	361.448	362.33
10	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-4-ブromoベンズアミド	400.322	402.25 (⁸¹ Br)
11	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-4-フェニルチオベンズアミド	429.589	430.30
12	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-5-メチルチオチオフェン-2-カルボキサミド	373.543	374.32
13	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)ベンズアミド	321.426	322.35
14	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-3-メトキシベンズアミド	351.452	352.37
15	N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-3-ブromoベンズアミド	400.322	402.24 (⁸¹ Br)

10

20

【0140】

30

N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物9)のスケールアップ

ジフェニルクロロホスフェート(0.35 mL、0.46 g、1.69 mmol)を、乾燥ジクロロメタン(5 mL)中のアリールカルボン酸(0.280 g、1.73 mmol)およびトリエチルアミン(0.24 mL、0.17 g、1.7 mmol)の溶液に一滴ずつ添加した。周囲温度で30分間攪拌した後、乾燥ジクロロメタン(5 mL)中の3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.337 g、1.55 mmol)およびトリエチルアミン(0.24 mL、0.17 g、1.7 mmol)の溶液を添加した。この反応混合物を一晩、周囲温度で攪拌し、次いで、10% NaOH(1 mL)で処理した。この二相混合物を相濾過により分離し、有機層をGenevac遠心蒸発器で濃縮した。残留物をメタノール(6 mL)に溶解して、0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の傾斜を溶離剤として使用するC18シリカゲルカラムでのHPLCにより精製した。選択画分の濃縮により、0.310 g(収率42%)の白色の粉末(GCMSにより純度95%)を得た。

40

【0141】

次の実施例は、骨格2および3を基に作られる、様々なN-アリール-N'-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)尿素の合成を説明するものである。表3は、合成したこの実施例の中の様々な化合物のリストを示すものである。

【実施例3】

50

【 0 1 4 2 】

N - アリール - N' - (2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) 尿素

様々なアリールイソシアネート (0 . 3 m m o l) を周囲温度で 4 8 時間、クロロホルム溶液 (1 m L) 中の 3 - アミノ - 2 - ((3 - ピリジニル) メチル) - 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (0 . 3 m m o l) とともに攪拌した。これらの反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をメタノール (0 . 5 m L) に溶解して、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水の傾斜を溶離剤として使用する C 1 8 シリカゲルカラムでの H P L C により精製した。化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離し、LCMS により特性付けをした。すべての化合物は、適切な分子イオンおよびフラグメンテーションパターンを示した。純度 9 0 % 以上のものを生物学的評価に付した。選択化合物を N M R 分光法により分析し、これらの構造割当を確認した。

10

【 0 1 4 3 】

【表 3】

表 3

化合物番号	化合物名	FB質量 計算値	LCMS質量 (MH ⁺)
16	N-フェニル-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザピシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)尿素	336.440	337.39
17	N-(4-フェキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザピシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)尿素	428.539	429.36

20

18	N-(4-メチルチオフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	382.532	383.34	
19	N-(3-フルオロフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	354.431	355.35	
20	N-(4-ブロモフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	415.337	417.22 (⁸¹ Br)	10
21	N-(2-メトキシフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	366.467	367.34	
22	N-(2,4-ジメトキシフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	396.493	397.37	20
23	N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	405.331	405.23 (³⁵ Cl)	
24	N-(4-メトキシフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	366.467	367.34	
25	N-(4-ジメチルアミノフェニル)-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	379.509	380.40	30
26	N-フェニル-N'-メチル-N'-(2-((3- ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2] オクト-3-イル)尿素	350.468	351.42	
27	N-(4-ブロモフェニル)-N'-メチル-N'-(2- ((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル)尿素	429.364	431.26 (⁸¹ Br)	40

【 0 1 4 4 】

次の実施例は、骨格2を基に作られる、様々なN-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)シンナムアミドの合成を説明するものである。表4は、合成したこの実施例の中の様々な化合物のリストを示すものである。

【 実施例 4 】

【 0 1 4 5 】

N-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3

10

20

30

40

50

- イル) シンナムアミド

乾燥ジクロロメタン (0.5 mL) 中のトリエチルアミン (25 mL) の攪拌溶液に、3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン (0.040 g、0.18 mmol) を添加した。この混合物を 0 に冷却し、30 分間攪拌した。次に、様々な塩化シンナモイル (0.18 mmol) を添加し、これらの混合物を 0 で 30 分間攪拌させておき、次いで、室温に温めて、一晩攪拌した。これらの混合物を NaHCO₃ 飽和溶液 (25 mL) とクロロホルム (25 mL) とで分配した。有機層をブライン (3 x 5 mL) で洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、回転蒸発により濃縮した。残留物をメタノール (0.5 mL) に溶解し、0.05% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水の傾斜を溶離剤として使用する C18 シリカゲルカラムでの HPLC により精製した。化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離し、LCMS により特性付けをした。すべての化合物は、適切な分子イオンおよびフラグメンテーションパターンを示した。純度 90% 以上のものを生物学的評価に付した。選択化合物を NMR 分光法により分析し、これらの構造割当を確認した。

【0146】

【表 4】

表 4

化合物番号	化合物名	FB質量 計算値	LCMS質量 (MH ⁺)
28	N-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-フェニルプロ-2-エナミド	347.464	348.16
29	N-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(4-クロロフェニル) プロ-2-エナミド	381.909	382.26
30	N-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(4-ブロモフェニル) プロ-2-エナミド	426.360	428.20 (⁸¹ Br)

31	N-2-((3-ヒ°リジ°ニル)メチル)-1-アサ°ヒ°シクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(3-ヒト°ロキシフェニル) フ°ロフ°-2-エナミト°	363.463	364.35
32	N-2-((3-ヒ°リジ°ニル)メチル)-1-アサ°ヒ°シクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(3-メトキシフェニル) フ°ロフ°-2-エナミト°	377.491	378.32
33	N-2-((3-ヒ°リジ°ニル)メチル)-1-アサ°ヒ°シクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル) フ°ロフ°-2-エナミト°	365.454	366.33
34	N-2-((3-ヒ°リジ°ニル)メチル)-1-アサ°ヒ°シクロ [2.2.2]オクト-3-イル)-3-(2-ヒト°ロキシフェニル) フ°ロフ°-2-エナミト°	363.463	364.35

10

【 0 1 4 7 】

V . バイオアッセイ

20

【 実施例 5 】

【 0 1 4 8 】

CNS nAChRにおける放射リガンド結合

4 2 nAChRサブタイプ

体重150から250gのラット(雌、Sprague-Dawley)を12時間の昼夜サイクルで維持し、水およびPMI Nutrition International, Inc.により供給された餌を自由に取りれるようにした。動物たちを70%CO₂で麻酔して、断頭した。脳を除去し、氷冷プラットホーム上に置いた。大脳皮質を除去し、20容量(重量:容量)の氷冷分取バッファ(137mM NaCl、10.7mM KCl、5.8mM KH₂PO₄、8mM Na₂HPO₄、20mM HEPES (酸非含有)、5mM ヨードアセトアミド、1.6mM EDTA、pH7.4)の中に置き、メタノールに溶解して最終濃度100μMにしたPMSFを添加して、この懸濁液をPolytronにより均質化した。このホモジネートを18,000×gで20分間、4で遠心分離し、得られたペレットを20容量の氷冷水に再び懸濁させた。氷上で60分間インキュベートした後、18,000×gで20分間、4での遠心分離により、新たなペレットを回収した。この最終ペレットを10容積のバッファに再び懸濁させ、-20で保管した。アッセイ当日、組織を解凍し、18,000×gで20分間遠心分離し、次いで、氷冷PBS(ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、138mM NaCl、2.67mM KCl、1.47mM KH₂PO₄、8.1mM Na₂HPO₄、0.9mM CaCl₂、0.5mM MgCl₂、Invitrogen/Gibco、pH7.4)に再び懸濁させて、蛋白質約4mg/mLの最終濃度にした。標準物質としてウシ血清アルブミンを使用し、Lowryら, J. Biol. Chem. 193:265(1951)の方法により、蛋白質を測定した。

30

40

【 0 1 4 9 】

Romanoら, Science 210:674(1980)およびMarksら, Mol. Pharmacol. 30:427(1986)の方法の変形を用いて、[³H]ニコチンの結合を測定した。この[³H]ニコチン(比放射能=81.5Ci/mmol)は、NEN Research Productsから入手した。[³H]ニコチンの結合は、4での3時間のインキュベーションを用いて測定した。インキュベーションは、48ウエルのマイクロタイタープレート内で行い、最終インキュベーション容量30

50

0 μ Lで1ウエルあたり約400 μ gの蛋白質を収容していた。インキュベーションバッファはPBSであり、[3 H]ニコチンの最終濃度は、5 nMであった。結合反応は、4でBrandel Tissue Harvesterを使用するガラス繊維フィルタ(GF/B、Brandel)での蛋白質含有結合リガンドの濾過によって停止させた。0.33%ポリエチレンイミンを含有する脱イオン水にフィルタを浸漬して、非特異的結合を減少させた。各フィルタを氷冷バッファ(3 x 1 mL)で洗浄した。非特異的結合は、選択ウエルに10 μ Mの非放射性L-ニコチン(Across Organics)を含めることにより測定した。

【0150】

試験化合物による[3 H]ニコチン結合の阻害は、選択ウエルに7つの異なる濃度の試験化合物を含めることにより判定した。各濃度は、三重に反復測定した。IC₅₀値は、特異的[3 H]ニコチン結合の50パーセントを阻害する化合物の濃度として概算した。nMで報告する阻害定数(Ki値)は、Chengら, Biochem. Pharmacol. 22: 3099 (1973)の方法を使用してIC₅₀値から計算した。

【0151】

初期スクリーニングについては、単一濃度の試験化合物を、以下の変形を施した上記アッセイ形式で試験した。[3 H]エピバチジンの結合を測定した。この[3 H]エピバチジン(非放射能=48 Ci/mmol)は、NEN Research Productsから入手した。[3 H]エピバチジンの結合は、21 (室温)での2時間のインキュベーションを用いて測定した。インキュベーションは、最終インキュベーション容積150 μ Lで1ウエルあたり約200 μ g分の蛋白質を収容している96ウエルのMillipore Multiscreen (MAFB)プレートで行った。インキュベーションバッファはPBSであり、[3 H]エピバチジンの最終濃度は、0.3 nMであった。結合反応は、Multiscreenプレートのガラス繊維フィルタベースでの蛋白質含有結合リガンドの濾過によって停止させた。0.33%ポリエチレンイミンを含有する脱イオン水にフィルタを浸漬して、非特異的結合を減少させた。各フィルタを氷冷バッファ(3 x 0.25 mL)で洗浄した。非特異的結合は、選択ウエルに10 μ Mの非放射性L-ニコチン(Across Organics)を含めることにより判定した。前記試験化合物の単一濃度は、5 μ Mであり、試験は、三重で行った。「活性」化合物は、競合物質不在の状態での[3 H]エピバチジンの結合と比較して、受容体に対する[3 H]エピバチジンの結合を少なくとも50%阻害した化合物と定義した。単点スクリーニングにおいて活性であると判明した化合物についての阻害定数(Ki値)を、このセクションの前のパラグラフで説明したようにして測定した。

【0152】

7 nAChRサブタイプ

体重150から250 gのラット(雌、Sprague-Dawley)を12時間の昼夜サイクルで維持し、水およびPMI Nutrition International, Inc.により供給された餌を自由に取れるようにした。動物たちを70%CO₂で麻酔して、断頭した。脳を除去し、氷冷プラットホーム上に置いた。海馬体を除去し、10容量(重量:容量)の氷冷分取バッファ(137 mM NaCl、10.7 mM KCl、5.8 mM KH₂PO₄、8 mM Na₂HPO₄、20 mM HEPES(酸非含有)、5 mM ヨードアセトアミド、1.6 mM EDTA、pH 7.4)の中に置き、メタノールに溶解して最終濃度100 μ MにしたPMSFを添加して、この組織懸濁液をPolytronにより均質化した。このホモジネートを18,000 x gで20分間、4で遠心分離し、得られたペレットを10容量の氷冷水に再び懸濁させた。氷上で60分間インキュベートした後、18,000 x gで20分間、4での遠心分離により、新たなペレットを回収した。この最終ペレットを10容積のバッファに再び懸濁させ、-20で保管した。アッセイ当日、組織を解凍し、18,000 x gで20分間遠心分離し、次いで、氷冷PBS(ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、138 mM NaCl、2.67 mM KCl、1.47 mM KH₂PO₄、8.1 mM Na₂HPO₄、

10

20

30

40

50

0.9 mM CaCl_2 、0.5 mM MgCl_2 、Invitrogen/Gibco、pH 7.4) に再び懸濁させて、蛋白質約 2 mg/mL の最終濃度にした。標準物質としてウシ血清アルブミンを使用し、Lowry ら, J. Biol. Chem. 193: 265 (1951) の方法により、蛋白質を測定した。

【0153】

Davies ら, Neuropharmacol. 38: 679 (1999) の方法の変形を用いて、 $[^3\text{H}]$ MLA の結合を測定した。この $[^3\text{H}]$ MLA (比放射能 = 25 から 35 Ci/mmol) は、Tocris から入手した。 $[^3\text{H}]$ MLA の結合は、21 での 2 時間のインキュベーションを用いて測定した。インキュベーションは、48 ウェルのマイクロタイタープレート内で行い、最終インキュベーション容量 300 μL で 1 ウェルあたり約 200 μg の蛋白質を収容していた。インキュベーションバッファは PBS であり、 $[^3\text{H}]$ MLA の最終濃度は、5 nM であった。結合反応は、室温で Brandel Tissue Harvester を使用するガラス繊維フィルタ (GF/B、Brandel) での蛋白質含有結合リガンドの濾過によって停止させた。0.33% ポリエチレンイミンを含有する脱イオン水にフィルタを浸漬して、非特異的結合を減少させた。各フィルタを室温の PBS (3 x 1 mL) で洗浄した。非特異的結合は、選択ウェルに 50 μM の非放射性 MLA を含めることにより測定した。

【0154】

試験化合物による $[^3\text{H}]$ MLA 結合の阻害は、選択ウェルに 7 つの異なる濃度の試験化合物を含めることにより判定した。各濃度は、三重に反復測定した。IC₅₀ 値は、特異的 $[^3\text{H}]$ MLA 結合の 50 パーセントを阻害する化合物の濃度として概算した。nM で報告する阻害定数 (K_i 値) は、Cheng ら, Biochem. Pharmacol. 22: 3099 (1973) の方法を使用して IC₅₀ 値から計算した。

【0155】

初期スクリーニングについては、単一濃度の試験化合物を、以下の変形を施した上記アッセイ形式で試験した。インキュベーションは、最終インキュベーション容積 150 μL で 96 ウェルプレート内で行った。ガラス繊維フィルタでの濾過により結合反応を停止させたら、濾液を室温、約 250 μL の PBS で 4 回洗浄した。非特異的結合は、選択ウェルに 10 μM の非放射性 MLA を含めることにより測定した。前記試験化合物の単一濃度は、5 μM であり、試験は、三重で行った。「活性」化合物は、競合物質不在の状態での $[^3\text{H}]$ MLA の結合と比較して、受容体に対する $[^3\text{H}]$ MLA の結合を少なくとも 50% 阻害した化合物と定義した。単点スクリーニングにおいて活性であると判明した化合物についての阻害定数 (K_i 値) を、このセクションの前のパラグラフで説明したようにして決定した。

【0156】

ドーパミン放出の測定

ドーパミン放出は、ラットの脳から得た線条体シナプトソームを使用し、Rapier ら, J. Neurochem. 54: 973 (1990) により記載された手順に従って測定した。体重 150 から 250 g のラット (雌、Sprague-Dawley) を 12 時間の昼夜サイクルで維持し、水および PMI Nutrition International, Inc. により供給された餌を自由に取れるようにした。動物たちを 70% CO₂ で麻酔して、断頭した。脳を迅速に除去し、線条体を解剖した。2 匹のラット各々からの線条体組織をプールし、ガラス/ガラスホモジナイザーを使用して、5 mM HEPES、pH 7.4 を含有する 0.32 M の氷冷スクロース (5 mL) 中で均質化した。次に、この組織を 1,000 x g で 10 分間、遠心分離した。このペレットは廃棄し、上清を 12,000 x g で 20 分間遠心分離した。得られたペレットを、モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する灌流バッファ (128 mM NaCl、1.2 mM KH₂PO₄、2.4 mM KCl、3.2 mM CaCl_2 、1.2 mM MgCl_2 、25 mM HEPES、1 mM アスコルビン酸、0.02 mM 塩酸パルジリンおよび 10 mM グルコース、pH 7.4) に再び懸濁させ、15 分間、25,000 x g で遠心分離

した。この最終ペレットを、早々使用するために灌流バッファ(1.4 mL)に再び懸濁させた。

【0157】

このシナプトソーム懸濁液を10分間、37℃でインキュベートして、代謝活性を回復させた。 $[^3\text{H}]$ ドーパミン($[^3\text{H}]$ DA、非放射能=28.0 Ci/mmol、NE N Research Products)を最終濃度0.1 μM で添加し、この懸濁液を37℃でもう10分間インキュベートした。組織のアリコート(50 μL)および灌流バッファ(100 mL)をBrandel Suprafusion System(シリーズ2500、メリーランド州、ゲーサズバーグ)のスプラフュージョンチャンバに充填した。8分間の洗浄時間の間、灌流バッファ(室温)をこのチャンバに3 mL/分の速度でポンプ移送した。次に、試験化合物(10 μM)またはニコチン(10 μM)を40秒間、この灌流の流れにあてた。この実験を通して継続的に各チャンバから画分(各12秒)を回収して、基底放出および作動薬誘発ピーク放出を捕捉し、作動薬適用後に基線を再び設定した。灌流物をシンチレーションバイアルに直接回収し、それにシンチレーション液を添加した。 $[^3\text{H}]$ DA放出は、シンチレーション計数法により定量した。各チャンバについて、ピークの積分面積を、この基線に対して正規化した。

10

【0158】

放出は、等濃度のL-ニコチンで得られた放出のパーセンテージとして表した。各アッセイの中で、2から3のチャンバを使用して各試験化合物を反復測定し、反復測定値を平均した。適する場合には、試験化合物の用量反応曲線を決定した。個々の化合物についての最大活性化(E_{max})は、L-ニコチンにより誘発された最大活性のパーセンテージとして決定した。特定のイオンフラックスの最大活性の半分が生じる化合物濃度(EC_{50})も定義した。

20

【実施例6】

【0159】

末梢性nAChRに対する選択性

ヒト筋肉nAChRサブタイプでの相互作用

筋肉型nAChRの活性化は、胎児性横紋筋肉腫から誘導されるヒトクローン系統TE671/RD(Strattonら, Carcinogen 10:899(1989))を用いて確立した。これらの細胞は、筋肉型nAChRに類似した薬理学的プロファイル(Lukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251:175(1989))、電気生理学的プロファイル(Oswaldら, Neurosci. Lett. 96:207(1989))および分子生物学的プロファイル(Lutherら, J. Neurosci. 9:1082(1989))を有する受容体を発現する。

30

【0160】

TE671/RD細胞は、常用のプロトコル(Bencherifら, Mol. Cell. Neurosci. 2:52(1991)およびBencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257:946(1991))に従って、増殖成長期で維持した。10%ウシ血清(Gibco/BRL)5%ウシ胎仔血清(Hyclone, ユタ州、ローガン)、1 mM ピルビン酸ナトリウム、4 mM L-グルタミンおよび50,000単位のペニシリン・ストレプトマイシン(Irvine Scientific)を含有するダルベッコの変性イーグル培地(Gibco/BRL)で細胞を培養した。細胞が、80%集密になったら、6ウエルのポリスチレンプレート(Costar)にプレーティングした。これらの細胞が100%集密に達したとき、実験を行った。

40

【0161】

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の機能を、 $^{86}\text{Rb}^+$ 外向き流束を使用し、Lukasら, Anal. Biochem. 175:212(1988)により記載された方法に従ってアッセイした。実験当日、増殖培地をウエルから穏やかに除去し、塩化 ^{86}Rb ジウム(10⁶ $\mu\text{Ci/mL}$)を各ウエルに添加した。細胞を37℃で最低3時間インキュベートした。このローディング期間の後、過剰な $^{86}\text{Rb}^+$ を除去し、細

50

胞を侵害しないように注意しながら、細胞を無標識のダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (138 mM NaCl、2.67 mM KCl、1.47 mM KH_2PO_4 、8.1 mM Na_2HPO_4 、0.9 mM CaCl_2 、0.5 mM MgCl_2 、Invitrogen/Gibco、pH 7.4) で2回洗浄した。次に、100 μM の試験化合物、100 μM の L - ニコチン (Acros Organics) またはバッファのみのいずれかに4分間暴露した。暴露期間の後、放出された $^{86}\text{Rb}^+$ を含有する上清を除去し、シンチレーションバイアルに移した。シンチレーション液を添加し、放出された放射能を液体シンチレーション計数法により測定した。

【0162】

各アッセイの中で、各ポイントは、2回反復測定し、それらを平均した。 $^{86}\text{Rb}^+$ の放出量を、陽性対照 (100 μM の L - ニコチン) と陰性対照 (バッファのみ) の両方と比較して、L - ニコチンのものを基準とした放出率を決定した。

10

【0163】

適する場合には、試験化合物の用量反応曲線を決定した。個々の化合物についての最大活性化 (Emax) は、L - ニコチンにより誘発された最大活性のパーセンテージとして決定した。特定のイオンフラックスの最大活性の半分が生じる化合物濃度 (EC_{50}) も決定した。

【0164】

ラット神経節 nAChR サブタイプでの相互作用

ラット神経節 nAChR の活性化は、ラット副腎髄質腫瘍から誘導される、神経堤由来の連続クローン細胞系統であるクロム親和性細胞腫クローン系統 PC12 を用いて確立した。これらの細胞は、神経節様 nAChR を発現する (Whitingら, Nature 327: 515 (1987); Lukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251: 175 (1989); Whitingら, Mol. Brain Res. 10: 61 (1990) 参照)。

20

【0165】

ラット PC12 細胞は、常用のプロトコル (Bencherifら, Mol. Cell Neurosci. 2: 52 (1991) および Bencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946 (1991)) に従って、増殖成長期で維持した。10% ウシ血清 (Gibco/BRL) 5% ウシ胎仔血清 (HyClone, ユタ州、ローガン)、1 mM ピルビン酸ナトリウム、4 mM L - グルタミンおよび 50,000 単位のペニシリン・ストレプトマイシン (Irvine Scientific) を含有するダルベッコの変性イーグル培地 (Gibco/BRL) で細胞を培養した。細胞が、80% 集密になったら、6 ウェルの Nunc プレート (Nunc) にプレATINGし、0.03% ポリ-L-リシン (Sigma、100 mM のホウ酸に溶解したもの) で覆った。これらの細胞が80% 集密に達したとき、実験を行った。

30

【0166】

ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の機能を、 $^{86}\text{Rb}^+$ 外向き流束を使用し、Lukasら, Anal. Biochem. 175: 212 (1988) により記載された方法に従ってアッセイした。実験当日、増殖培地をウェルから穏やかに除去し、塩化 ^{86}Rb (10⁶ $\mu\text{Ci}/\text{mL}$) を各ウェルに添加した。細胞を37℃で最低3時間インキュベートした。このローディング期間の後、過剰な $^{86}\text{Rb}^+$ を除去し、細胞を侵害しないように注意しながら、細胞を無標識のダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (138 mM NaCl、2.67 mM KCl、1.47 mM KH_2PO_4 、8.1 mM Na_2HPO_4 、0.9 mM CaCl_2 、0.5 mM MgCl_2 、Invitrogen/Gibco、pH 7.4) で2回洗浄した。次に、100 μM の試験化合物、100 μM のニコチンまたはバッファのみのいずれかに4分間暴露した。暴露期間の後、放出された $^{86}\text{Rb}^+$ を含有する上清を除去し、シンチレーションバイアルに移した。シンチレーション液を添加し、放出された放射能を液体シンチレーション計数法により測定した。

40

50

【0167】

各アッセイの中で、各ポイントは、2回反復測定し、それらを平均した。 $^{86}\text{Rb}^{+}$ の放出量を、陽性対照(100 μM のニコチン)と陰性対照(バッファのみ)の両方と比較して、L-ニコチンのものを基準とした放出率を決定した。

【0168】

適する場合には、試験化合物の用量反応曲線を決定した。個々の化合物についての最大活性化(E_{max})は、L-ニコチンにより誘発された最大活性のパーセンテージとして決定した。特定のイオンフラックスの最大活性の半分が生じる化合物濃度(EC_{50})も決定した。

【0169】

ヒト神経節nAChRサブタイプでの相互作用

細胞系統SH-SY5Yは、親細胞系統、SK-N-SH(元はヒト末梢神経芽腫から得られたもの)の逐次サブクロニングにより誘導される連続系統である。SH-SY5Y細胞は、神経節様nAChRを発現する(Lukasら, Mol. Cell. Neurosci. 4:1(1993))。

【0170】

ヒトSH-SY5Y細胞は、常用のプロトコル(Bencherifら, Mol. Cell. Neurosci. 2:52(1991)およびBencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257:946(1991))に従って、増殖成長期で維持した。10%ウシ血清(Gibco/BRL)5%ウシ胎仔血清(Hyclone, ユタ州、ローガン)、1mM ピルビン酸ナトリウム、4mM L-グルタミンおよび50,000単位のペニシリン・ストレプトマイシン(Irvine Scientific)を含有するダルベッコの変性イーグル培地(Gibco/BRL)で細胞を培養した。細胞が、80%集密になったら、6ウエルのポリスチレンプレート(Costar)にプレーティングした。これらの細胞が100%集密に達したとき、実験を行った。

【0171】

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の機能を、 $^{86}\text{Rb}^{+}$ 外向き流束を使用し、Lukasら, Anal. Biochem. 175:212(1988)により記載された方法に従ってアッセイした。実験当日、増殖培地をウエルから穏やかに除去し、塩化 ^{86}Rb ルビジウム(10⁶ $\mu\text{Ci}/\text{mL}$)を各ウエルに添加した。細胞を37℃で最低3時間インキュベートした。このローディング期間の後、過剰な $^{86}\text{Rb}^{+}$ を除去し、細胞を侵害しないように注意しながら、細胞を無標識のダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(138mM NaCl、2.67mM KCl、1.47mM KH_2PO_4 、8.1mM Na_2HPO_4 、0.9mM CaCl_2 、0.5mM MgCl_2 、Invitrogen/Gibco、pH7.4)で2回洗浄した。次に、100 μM の試験化合物、100 μM のニコチンまたはバッファのみのいずれかに4分間暴露した。暴露期間の後、放出された $^{86}\text{Rb}^{+}$ を含有する上清を除去し、シンチレーションバイアルに移した。シンチレーション液を添加し、放出された放射能を液体シンチレーション計数法により測定した。

【0172】

各アッセイの中で、各ポイントは、2回反復測定し、それらを平均した。 $^{86}\text{Rb}^{+}$ の放出量を、陽性対照(100 μM のニコチン)と陰性対照(バッファのみ)の両方と比較して、L-ニコチンのものを基準とした放出率を決定した。

【0173】

適する場合には、試験化合物の用量反応曲線を決定した。個々の化合物についての最大活性化(E_{max})は、L-ニコチンにより誘発された最大活性のパーセンテージとして決定した。特定のイオンフラックスの最大活性の半分が生じる化合物濃度(EC_{50})も決定した。

【実施例7】

【0174】

非ニコチン性受容体ムスカリン性M3サブタイプでの結合の測定

胎児性横紋筋肉腫から誘導されるヒトクローン系統TE671/RD(Strattonら, Carcinogen 10:899(1989))を使用して、ムスカリン性M3受容体サブタイプに対する結合を定義した。薬理学的研究(Bencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257:946(1991))およびLukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251:175(1989)、電気生理学的研究(Oswaldら, Neurosci. Lett. 96:207(1989))および分子生物学的研究(Lutherら, J. Neurosci. 9:1082(1989))により証明されているように、これらの細胞は、ムスカリン様ニコチン性受容体を発現する。

10

【0175】

TE671/RD細胞は、常用のプロトコル(Bencherifら, Mol. Cell. Neurosci. 2:52(1991))およびBencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257:946(1991))に従って、増殖成長期で維持した。それらを20から150mm組織培養処理プレートで集密になるまで増殖させた。次に、培地を除去し、80mLのPBS(ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、138mM NaCl、2.67mM KCl、1.47mM KH_2PO_4 、8.1mM Na_2HPO_4 、0.9mM CaCl_2 、0.5mM MgCl_2 、Invitrogen/Gibco、pH7.4)を使用して細胞をこすり落として、1000rpmで10分間遠心分離した。次に、上清を吸引除去し、ペレット(複数を含む)を使用時まで

20

【0176】

アッセイ当日、ペレットを解凍し、PBSで再び懸濁させて、18,000×gで20分間遠心分離し、次いで、PBSに再び懸濁させて、蛋白質約4mg/mLの最終濃度にし、Polytronにより均質化した。標準物質としてウシ血清アルブミンを使用し、Lowryら, J. Biol. Chem. 193:265(1951)の方法により、蛋白質を測定した。

【0177】

Bencherifら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257:946(1991)の方法の変形を用いて、 $[^3\text{H}]$ QNBの結合を測定した。この $[^3\text{H}]$ QNB(比放射能=30から60Ci/mmol)は、NEN Research Productsから入手した。 $[^3\text{H}]$ QNBの結合は、4での3時間のインキュベーションを用いて測定した。インキュベーションは、48ウエルのマイクロタイタープレート内で行い、最終インキュベーション容量300μLで1ウエルあたり約400μgの蛋白質を収容していた。インキュベーションバッファはPBSであり、 $[^3\text{H}]$ QNBの最終濃度は、1nMであった。結合反応は、4でBrandel Tissue Harvesterを使用するガラス繊維フィルタ(GF/B, Brandel)での蛋白質含有結合リガンドの濾過によって停止させた。0.33%ポリエチレンイミンを含有する脱イオン水にフィルタを浸漬して、非特異的結合を減少させた。各フィルタを氷冷バッファ(3×1mL)で洗浄した。非特異的結合は、選択ウエルに10μMの非放射性アトロピンを

30

40

【0178】

試験化合物による $[^3\text{H}]$ QNB結合の阻害は、選択ウエルに7つの異なる濃度の試験化合物を含めることにより測定した。各濃度は、三重に反復測定した。IC₅₀値は、特異的 $[^3\text{H}]$ QNB結合の50パーセントを阻害する化合物の濃度として概算した。nMで報告する阻害定数(Ki値)は、Chengら, Biochem. Pharmacol. 22:3099(1973)の方法を使用してIC₅₀値から計算した。

【実施例8】

【0179】

7 nAChRサブタイプでの活性の測定

50

選択的 7 作動薬は、市販の高処理能アッセイ（カリフォルニア州、サニーヴェールの Molecular Devices Corporation）である FLIPR での機能アッセイ（例えば、PCT 国際公開公報第 00/73431 号 A2 参照。前記特許の内容は、本明細書に参照により組込まれる）を使用して見出すことができる。FLIPR は、96 または 384 ウエルプレートの各ウエルからの蛍光シグナルを 30 分までの間、1 秒に 2 回ほどの速さで読み取るように設計されている。このアッセイを用いて、7 nAChR および 5HT₃R サブタイプの機能薬理を正確に測定することができる。薬物ターゲットとして 7/5-HT₃ チャンネルを使用して機能的形態の 7 nAChR サブタイプを発現する細胞系統、および/または機能的 5-HT₃ を発現する細胞系統を使用してこのアッセイを行う。両方の場合、リガンド依存性イオンチャンネルが、SH-EP 1 細胞において発現される。両方のイオンチャンネルが、FLIPR アッセイにおいて強いシグナルを生じさせることができる。FLIPR アッセイを使用して、本明細書に記載する化合物を 7 nAChR サブタイプにおいて作動薬、不完全作動薬または拮抗薬として機能するこれらの能力について評価することができる。

【実施例 9】

【0180】

生物活性の要約

化合物 1 から 34 は、0.5 から 60 nM の平行定数 (K_i) 値で、ラット脳海馬体 7 nAChR サブタイプに対する放射性標識 MLA の結合を競合的に阻害した。これは、7 nAChR サブタイプに対して非常に高い親和性を有することを示している。高処理能スクリーニングは、如何なる有意な親和性 (K_i 値 > 10 μM) でも 4₂ nAChR サブタイプに結合する化合物がないことを示した。

【0181】

化合物 1 から 34 は、筋肉型受容体（ヒト TE671/RD クローン細胞における 1 サブタイプ）または神経節型受容体（ラットクロム親和性細胞腫 PC12 細胞の Shooter サブクローンにおける、およびヒト SHSY-5Y クローン細胞における 34 サブタイプ）を有する機能的モデルにおいて、殆どまたは全く作動薬活性を示さず、これらのサブタイプにおいてニコチンの反応の 1 から 12%（ヒト筋肉）、1 から 19%（ラット神経節）および 1 から 15%（ヒト神経節）しか生じなかった。これらのデータは、PNS nAChR に勝る CNS に対する選択性を示している。類似化合物はムスカリン様活性を示すと他の者が記載していた（例えば、Sabb の米国特許第 5,712,270 号ならびに PCT 国際公開公報第 02/00652 号および同第 02/051841 号参照）ため、代表化合物（#1、2、4、9 および 11）を、ヒトクローン系統 TE671/RD におけるムスカリン様部位で [³H]QNB 結合を阻害するこれらの能力について評価した。[³H]QNB 結合を阻害することができる化合物はなかった。これは、これらの化合物が、ヒト M3 受容体に結合しないことを示している。従って、本発明の化合物は、これらの構造において 1-アザピシクロ環の 2 位に 3-ピリジニルメチル置換基を含めることにより、これらのインビトロでの薬理に関して参照化合物（例えば、Sabb の米国特許第 5,712,270 号ならびに PCT 国際公開公報第 02/00652 号および同第 02/051841 号参照）とは区別される。

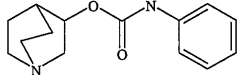
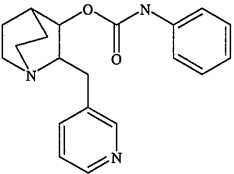
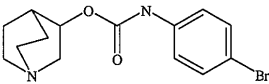
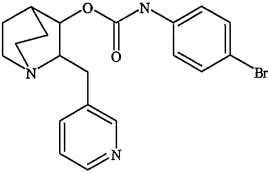
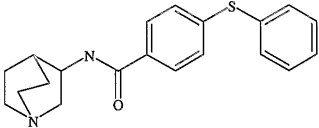
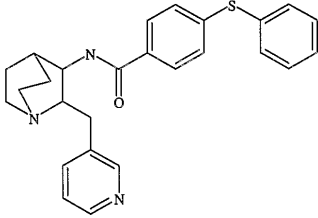
【0182】

この興味をそそる発見に関して追跡するために、7 nAChR の結合親和性の比較に取り組んで、この 2-(3-ピリジニル)メチル置換基の作用を測定した。結果を表 5 に示す。この構造に 2-(3-ピリジニル)-C₁₋₄ アルキル置換基、好ましくは 2-(3-ピリジニル)メチル置換基を含めることにより、結合親和性が実質的に上昇することは、このデータから、明らかである。従って、本発明の化合物は、2-(3-ピリジニル)アルキル置換基、好ましくは 2-(3-ピリジニル)メチル置換基が無い化合物より、7 nAChR サブタイプにおける大きな親和性と 7 nAChR サブタイプに対する大きな選択性の両方を示す。

【0183】

【表 5】

表 5

構造	a7 Ki (nM)	構造	a7 Ki (nM)
	120		7
	40		5
	53		9

【0184】

このデータは、本発明の化合物が、 $\alpha 7$ nAChRサブタイプにおいて選択的に結合する強力な $\alpha 7$ ニコチン性リガンドであることを示している。対照的に、本発明の化合物は、末梢神経系の特徴であるnAChRのサブタイプでは、およびM3ムスカリン性受容体では十分に結合しない。従って、本発明の化合物は、末梢神経系との相互作用に関連した副作用をもたらすことなく中枢神経系障害を治療する、治療の可能性を有する。 $\alpha 7$ nAChRサブタイプに対するこれらのリガンドの親和性は、多種多様なアリール（式1におけるAr）基およびそれらにある置換基に対して寛容である。さらに、この合成は、簡単であり、効率的であり、大規模並列プロトコルに適用できる。

【0185】

本発明の主題を開示したが、本発明についての多数の変更、置換および変型が、本発明に照らして可能であることは、はっきりと理解されるべきである。本発明は、具体的に記載した以外にも実施することができる。こうした変更、置換および変型は、本出願の範囲内であるとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 マズロブ, アナトリー・エイ

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27410、グリーンズボロ、ティンバーオーク・ドライブ・3704

(72)発明者 クルチツク, ヨーゼフ

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27045、ルーラル・ホール、チヤンサーウッド・ドライブ・9071

(72)発明者 マイオ, ラン

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27006、アドバンス、フエリー・ロード・226

(72)発明者 シーマンズ, アンジェラ・エス

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27282、ジェイムスタウン、コットン・ミル・レイン・5211

(72)発明者 ファリツプス, テレサ・ヤングピーター

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27409、グリーンズボロ、タラント・ロード・1230

(72)発明者 シュミット, ジェフリー・ダニエル

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27409、ウインストン・セイラム、パインビュー・ドライブ・5619

(72)発明者 ミラー, クレイグ・ハリスン

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・27103、ウインストン・セイラム、シャロン・ロード・1564

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表2002-531564(JP, A)

国際公開第02/016358(WO, A1)

特開平10-087661(JP, A)

HEESCHEN, C. et al., J. Clin. Invest., 2002年, Vol.110, No.4, p.527-36

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 453/02

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)