

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-538187
(P2005-538187A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005.12.15)

(51) Int.C1.⁷**C07D 453/02****A61K 31/439****A61K 31/444****A61K 31/4709****A61K 31/498**

F 1

C07D 453/02

A61K 31/439

A61K 31/444

A61K 31/4709

A61K 31/498

テーマコード(参考)

4 C064

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-502013 (P2005-502013)	(71) 出願人	591019645 ニューロサーチ、アクティーゼルスカブ
(86) (22) 出願日	平成15年8月13日 (2003.8.13)		NEUROSEARCH A/S
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月25日 (2005.3.25)		デンマーク国パレルップ、ペデルストルプ
(86) 國際出願番号	PCT/DK2003/000538		ペイ、93
(87) 國際公開番号	W02004/016608	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(87) 國際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(31) 優先権主張番号	PA200201208	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(32) 優先日	平成14年8月14日 (2002.8.14)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		
(31) 優先権主張番号	PA200201472		
(32) 優先日	平成14年10月2日 (2002.10.2)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規キヌクリジン誘導体及びその使用方法

(57) 【要約】

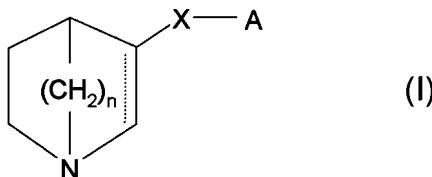
本発明は、新規キヌクリジン誘導体及び医薬としてこれを使用する方法に関する。その薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



10

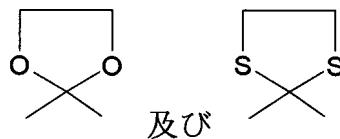
{ 式中、

----- は任意の二重結合を示し、

n は 1, 2 又は 3 であり、

X は、 -0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, -CH₂-, -C(=CH₂)-, -NH-, -N(アルキル)-, -C(=O)-, -C(=S)-,

【化 2】



20

から選ばれる架橋基を示し、そして

A は単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

30

但しこの際、

X が O 又は S を示す場合、

A はフェニルでなく、またフェニル基以外の基によって置換されたフェニルでもない。} で表わされるキヌクリジン誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩。

40

【請求項 2】

----- が単 (共有)結合を示す、請求項1記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 3】

n が 1, 2 又は 3 である、請求項1又は2記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 4】

X が -0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S- 及び -CH₂- から選ばれる架橋基を示す、請求項1-3のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 5】

A がフェニル；

インダニル、特に4-インダニル及び5-インダニル；

インデニル、特に1-インデニル、2-インデニル及び3-インデニル；

50

ナフチル，特に1-ナフチル及び2-ナフチル；
 5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフチル，特に5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル及び5,6,7,8-テ
 トライドロ-2-ナフチル；
 アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル及び
 フルオレニル，特に1-フルオレニル，2-フルオレニル，3-フルオレニル及び4-フルオレニ
 ル及び
 アントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニル
 から選ばれる単環状又は多環炭素環状基を示し、
 この炭素環状基は、場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，
 アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ-アルコキシ，シ
 クロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アルコキシ，ハロ，CF
 3，CN，NO₂，NH₂，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている。
 請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項6】

Aがフェニル；
 インデニル，特に1-インデニル，2-インデニル及び3-インデニル；
 ナフチル，特に1-ナフチル及び2-ナフチル；
 アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル及び
 アントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニル
 から選ばれる芳香族単環状又は多環状炭素環状基を示し、
 この芳香族炭素環状基は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ-アルコキシ，シクロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アルコキシ，ハロ，CF₃，CN，NO₂，NH₂，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている。
 請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項7】

当該誘導体が、
 (±)-3-(2-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(3-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(4-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(4-フェニルフェニル-メトキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又
 は
 (±)-3-(5-インダニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、
 又はその対掌体，又はその薬学的に許容し得る付加塩，又はそのオニウム塩である、請求
 項5記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項8】

Aが、
 ピリジル，特にピリド-2-イル，ピリド-3-イル及びピリド-4-イル；
 チエニル，特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル；
 フラニル，特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル；
 ピリダジニル，特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル；
 チアゾリル，特にチアゾール-2-イル，チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル；
 チアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，1,3,4-チアジアゾール-5-イル，
 1,2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル；
 キノリニル，特にキノリン-2-イル，キノリン-3-イル，キノリン-4-イル，キノリン-5-イ
 ル及びキノリン-6-イル；

キノキサリニル, 特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル;
 ベンズイミダゾリル, 特にベンズイミダゾール-2-イル;
 ベンズオキサゾリル, 特にベンズオキサゾール-2-イル及び
 ベンズチアゾリル, 特にベンズチアゾール-2-イルから選ばれる単環状又は多環状ヘテロ
 環状基を示し、

この単環状又は多環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアル
 キル-アルキル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ
 -アルコキシ, シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アル
 コキシ, ハロ, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイ
 ル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基
 又はヘテロ環状基によって1回以上置換され, この付加的な単環状又は多環状の、炭素環
 状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキ
 ル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ-アルコキシ
 , シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アルコキシ, ハロ
 , CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイル及びフェニ
 ルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されてよい、請求項1-4のいずれか
 1つに記載のキヌクリジン誘導体。 10

【請求項9】

Aが、

ピリジル, 特にピリド-2-イル, ピリド-3-イル及びピリド-4-イル; 20
 チエニル, 特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル;
 フラニル, 特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル;
 ピリダジニル, 特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル;
 チアゾリル, 特にチアゾール-2-イル, チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル;
 チアジアゾリル, 特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル, 1,3,4-チアジアゾール-5-イル, 1,
 2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イルから選ばれる単環状ヘテロ
 環状基を示し、

この単環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル, シクロアルキル, アルコキシ, シクロ
 アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , フェニル, 2-チエニル, 3-チエニル, 2-フラニ
 ル, 3-フラニル及び3-ピリジニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換さ
 れ, このフェニル基, 2-チエニル基, 3-チエニル基, 2-フラニル基, 3-フラニル基及び3
 -ピリジニル基は場合によりアルキル, シクロアルキル, アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN, NO
₂, NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい
 、 30

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項10】

当該誘導体が、

(±)-3-(3,4,5-トリクロロ-チエン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-(5-ブロモ-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-(5-フェニル-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-[5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2
 .2]オクタン; 40
 (±)-3-[5-(3-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-[5-(2-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-[5-(3-フラニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-[5-(3-ピリジル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-(6-クロロ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-(6-フェニル-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;
 (±)-3-[6-(3-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン; 50

(±)-3-[6-(2-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[6-(2-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[6-(3-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[6-(3-ピリジル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(5-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又は
 (±)-3-[5-(2-チエニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、

又はその対掌体，又はその薬学的に許容し得る付加塩，又はそのオニウム塩である、請求項9記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 1 1】

A が、
 インドリル，特にインドール-2-イル及びインドール-3-イル；
 イソインドリル，特にイソインドール-2-イル；
 キノリニル，特にキノリン-2-イル，キノリン-3-イル，キノリン-4-イル，キノリン-5-イル及びキノリン-6-イル；
 キノキサリニル，特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル；
 ベンズイミダゾリル，特にベンズイミダゾール-2-イル；
 ベンズオキサゾリル，特にベンズオキサゾール-2-イル；
 ベンズチアゾリル，特にベンズチアゾール-2-イル；
 ベンズイソチアゾリル，特にベンズイソチアゾール-3-イル；
 ベンズトリアゾリル，特に1,2,3-ベンズトリアゾール-1-イル；
 イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル，特にイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル及び
 ジベンゾフラニル，特にジベンゾフラン-2-イル
 から選ばれる多環状ヘテロ環状基を示し、

この単環状又は多環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，シクロアルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され，このフェニル基は場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 1 2】

当該誘導体が、
 (±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-メトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-エトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；
 (±)-3-(6-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；
 (±)-3-(3-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(3-メトキシ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(ベンズオキサゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

10

20

30

40

50

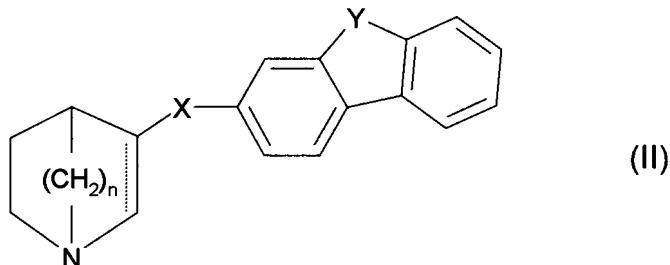
(±)-3-(1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン
又は

(±)-3-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、
又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である、
請求項11記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項13】

式 II

【化3】



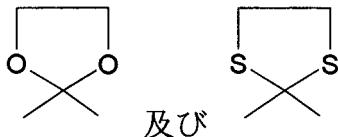
{式中、

-----が任意の二重結合を示し、

nが1、2又は3であり、

Xが-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-S-CH₂-CH₂-、-CH₂-、-C(=C
H₂)-、-NH-、-N(アルキル)-、-C(=O)-、-C(=S)-、

【化4】



から選ばれる架橋基を示し、そして

YがO、S、SO₂又はNR'（式中、R'は水素又はアルキルを示す。）を示す。}を示す。}

で表わされる、請求項1記載のキヌクリジン誘導体。

30

【請求項14】

-----が単(共有)結合を示す、請求項13記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項15】

nが1、2又は3である、請求項13又は14記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項16】

Xが-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-S-及び-CH₂-から選ばれる架橋基を示す、請求項13-1
5のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項17】

YがO、S、SO₂又はNR'（式中、R'は水素又はアルキルを示す。）を示す、請求項
13-15のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

40

【請求項18】

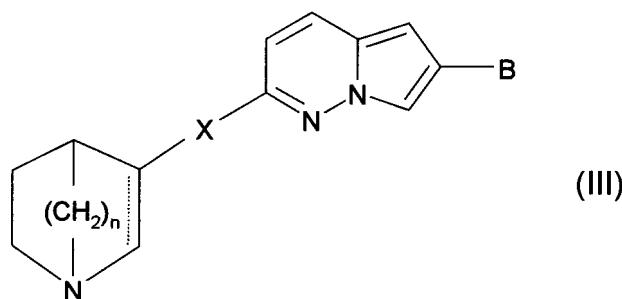
当該誘導体が、

(±)-3-(ジベンゾフラン-2-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン
又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である、
請求項13記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項19】

式 III

【化5】



10

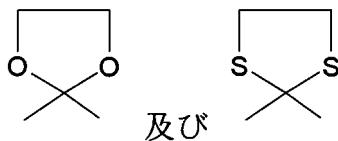
{ 式中、

----- が任意の二重結合を示し、

n が1, 2 又は3であり、

Xが-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, -CH₂-, -C(=C_{H₂})-, -NH-, -N(アルキル)-, -C(=O)-, -C(=S)-,

【化6】



20

から選ばれる架橋基を示し、そして

B が单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。 }

30

で表わされる、請求項1記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項20】

----- が单(共有)結合を示す、請求項19記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項21】

n が1, 2 又は3である、請求項19又は20記載のキヌクリジン誘導体。

40

【請求項22】

Xが-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-及び -CH₂-から選ばれる架橋基を示す、請求項19-21のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項23】

B が单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアル

50

ルキル, シクロアルキル-アルキル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ-アルコキシ, シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項19-22のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項24】

Bがフェニル基を示し、このフェニルは場合によりアルキル, シクロアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロ, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている、請求項23記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項25】

当該誘導体が、
(±)-3-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である、請求項24記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項26】

請求項1-25のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を含む薬学的調合物。

【請求項27】

ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態 この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する

の治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に請求項1-25のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。

【請求項28】

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項27記載の使用する方法。

【請求項29】

疾患、障害又は病態が、不安、認知障害、学習欠陥、記憶-欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、精神病、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食及び肥満、睡眠発作、侵害受容、AIDS-痴呆症、老人性痴呆症、神経障害、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、遅い黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケである、請求項28記載の化合物の使用する方法。

【請求項30】

疾患、障害又は病態が痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む、平滑筋収縮に関連する、請求項27記載の使用する方法。

【請求項31】

疾患、障害又は病態が内分泌系、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈に関連する、請求項27記載の使用する方法。

【請求項32】

疾患、障害又は病態が一時的無酸素症及び誘発された神経変性を含む神経変性疾患である、請求項27記載の使用する方法。

【請求項33】

疾患、障害又は病態が炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む、炎症障害である、請求項27記載の使用方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4】

疾患、障害又は病態が、急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい苦痛及び偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、幻想肢痛、神経障害性苦痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に又は末梢神経傷害に関連する苦痛である、請求項27記載の使用する方法。

【請求項 3 5】

疾患、障害又は病態が、ニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様薬物、又はアルコールを含む依存性物質の使用中止に起因する禁断症状に関連する、請求項27記載の使用方法。

10

【請求項 3 6】

ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態---この障害、疾患又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する---を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項1-25のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和する方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、新規キヌクリジン誘導体及び医薬としてこれを使用する方法に関する。その薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

20

【背景技術】**【0 0 0 2】**

内因性コリン作動性神経伝達物質、アセチルコリン、は2種のコリン作動性レセプター、すなわちムスカリン性アセチルコリンレセプター(mAChR)及びニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)を介してその生物学的効果を発揮する。

30

【0 0 0 3】

ムスカリン性アセチルコリンレセプターは、記憶及び認知に重要である脳領域中でニコチン性アセチルコリンセプターを定量的に支配することが十分に証明されているので、記憶に関連する障害の治療用製剤の開発をめざす多くの研究がムスカリン性アセチルコリンレセプター モジュレーターの合成に集まっている。

【0 0 0 4】

確かにいくつかのCNS障害は、コリン作動性欠陥、ドパミン作動性欠陥又はセロトニン作動性欠陥に起因すると考えられる。

【0 0 0 5】

Brown等の非特許文献1には、コレステロール生合成の阻害剤として有用な3-置換されたキヌクリジン誘導体の合成が記載されている。ニコチン及び(又は)モノアミンレセプターへの作用は報告されていない。

40

【非特許文献1】Brown等: Quinuclidine Inhibitors of 2,3-Oxidosqualene Cyclase-Lanosterol Synthase: Optimization from Lipid Profiles; J. Med. Chem. 1999 421306-1311。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0 0 0 6】****発明の要旨**

本発明は、ニコチン性及び(又は)モノアミンレセプターの新規モジュレーターである

50

新規キヌクリジン誘導体を提供することに關し、このモジュレーターは、コリン作動性レセプター及び特にニコチン性アセチルコリンレセプター、モノアミンレセプター、特にセロトニンレセプター(5-HT)、ドパミンレセプター(DAR)及びノルエピネフリンレセプター(NER)、及びにセロトニン(5-HT)、ドパミン(DA)及びノルエピネフリン(NE)に対する生体アミン輸送体に關連する疾患又は障害の治療に有効である。

【0007】

その薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に關連する疾患又は障害、平滑筋収縮に關連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に關連する疾患又は障害、炎症に關連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

【0008】

本発明の化合物は、また種々の診断法で、特に生体内レセプターアイメージング(画像化)(neuroimaging)用診断器具又は監視剤(monitoring agent)として有用であって、そして本発明の化合物は標識された及び標識されていない形で使用することができる。

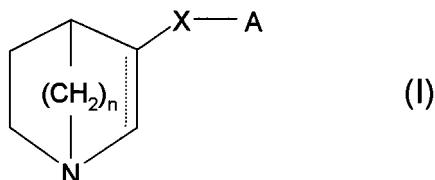
【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、その第一の局面で、本発明は、

【0010】

【化1】



【0011】

{式中、

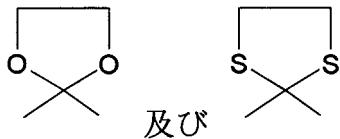
-----は任意の二重結合を示し、

nは1、2又は3であり、

Xは、-0-、-0-CH₂-、-0-CH₂-CH₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-S-CH₂-CH₂-、-CH₂-、-C(=CH₂)-、-NH-、-N(アルキル)-、-C(=O)-、-C(=S)-、

【0012】

【化2】



【0013】

から選ばれる架橋基を示し、そして

Aは単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シ

10

20

30

40

50

ロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

但しこの際、

Xが0又はSを示す場合、

Aはフェニルでなく、またフェニル基以外の基によって置換されたフェニルでもない（すなわちビフェニル基である。）。

で表わされるキヌクリジン誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩を提供する。

【0014】

別の局面で、本発明は、本発明のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量を含む薬学的調合物を提供する。

【0015】

第三の局面で、本発明は、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態 この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプターモジュレーターに応答する の治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に本発明のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法に関する。

【0016】

別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 - - - この障害、疾患又は病態はニコチン性アセチルコリンレセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する - - - を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和する方法を提供する。

【0017】

本発明のそして他の目的は、以下の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかである。

【0018】

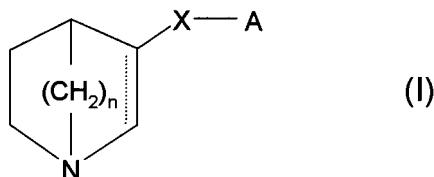
発明の詳細な説明

キヌクリジン誘導体

その第一の局面で、本発明は、式 I

【0019】

【化3】



【0020】

{式中、

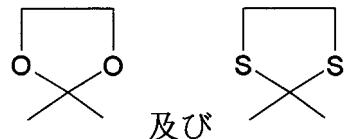
-----は任意の二重結合を示し、

nは1、2又は3であり、

Xは、-0-、-0-CH₂-、-0-CH₂-CH₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-S-CH₂-CH₂-、-CH₂-、-C(=CH₂)-、-NH-、-N(アルキル)-、-C(=O)-、-C(=S)-、

【0021】

【化4】



10

20

30

40

50

【0022】

から選ばれる架橋基を示し、そして

A は単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、

但しこの際、

XがO又はSを示す場合、

A はフェニルでなく、またフェニル基以外の基によって置換されたフェニルでもない(すなわちXがO又はSを示し、そしてAがフェニル基を示す場合、このフェニル基はビフェニル基のみでなければならない)。}

で表わされる新規キヌクリジン誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩を提供する。

【0023】

好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式Iで表わされる化合物(式中、-----は単(共有)結合を示す。)である。

【0024】

別の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式Iで表わされる化合物(式中、nは1, 2又は3である。)である。

【0025】

第三の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式Iで表わされる化合物(式中、Xは-O-, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -S-, 及び-CH₂-から選ばれる架橋基を示す。)である。より好ましい実施態様において、Xは-O-, -O-CH₂-, 及び-O-CH₂-CH₂-から選ばれる架橋基を示す。

【0026】

第四の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式Iで表わされる化合物(式中、Aは、フェニル; インダニル、特に4-インダニル及び5-インダニル; インデニル、特に1-インデニル、2-インデニル及び3-インデニル; ナフチル、特に1-ナフチル及び2-ナフチル; 5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフチル、特に5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル及び5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル; アズレニル、特に1-アズレニル、2-アズレニル及び3-アズレニル; 及びフルオレニル、特に1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル及び4-フルオレニル; 及びアントラセニル、特に1-アントラセニル及び2-アントラセニルから選ばれる単環状又は多環炭素環状基を示し、この炭素環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている。)である。

【0027】

第五の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式Iで表わされる化合物(式中、Aはフェニル; インデニル、特に1-インデニル、2-インデニル及び3-インデニル; ナフチル、特に1-ナフチル及び2-ナフチル; アズレニル、特に1-アズレ

10

20

30

40

50

ニル, 2-アズレニル 及び 3-アズレニル; 及び アントラセニル, 特に 1-アントラセニル 及び 2-アントラセニルから選ばれる芳香族单環状又は多環状炭素環状基を示し、この芳香族炭素環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ-アルコキシ, シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている。)である。

【0028】

最も好ましい実施態様において、式 1で表わされる本発明のキヌクリジン誘導体は、

(±)-3-(2-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン; 10

(±)-3-(3-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;

(±)-3-(4-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;

(±)-3-(4-フェニルフェニル-メトキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;

(±)-3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;

(±)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又は

(±)-3-(5-インダニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン;

又はその対掌体, 又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩である。

【0029】

第六の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式 1で表わされる化合物(式中、Aはピリジル, 特にピリド-2-イル, ピリド-3-イル及びピリド-4-イル;

チエニル, 特にチエン-2-イル 及び チエン-3-イル; フラニル, 特にフラン-2-イル 及び

フラン-3-イル; ピリダジニル, 特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル; チアゾリル, 特にチアゾール-2-イル, チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル; チアジアゾリル, 特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル, 1,3,4-チアジアゾール-5-イル, 1,2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル; キノリニル, 特にキノリン-2-イル, キノリン-3-イル, キノリン-4-イル, キノリン-5-イル 及び キノリン-6-イル; キノキサリニル, 特にキノキサリン-2-イル 及び キノキサリン-3-イル; ベンズイミダゾリル, 特にベンズイミダゾール-2-イル; ベンズオキサゾリル, 特にベンズオキサゾール-2-イル; ベンズチアゾリル, 特にベンズチアゾール-2-イルから選ばれる单環状又は多環状ヘテロ環状基を示し、この单環状又は多環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ-アルコキシ, シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキル, アルコキシ, ヒドロキシアルコキシ, アルコキシ-アルキル, アルコキシ-アルコキシ, シクロアルコキシ, シクロアルコキシ-アルキル, シクロアルコキシ-アルコキシ, ハロ, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , カルボキシ, カルバモイル, アミド, スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されてよい。)である。

【0030】

第七の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 1で表わされる化合物(式中、Aはピリジル, 特にピリド-2-イル, ピリド-3-イル 及び ピリド-4-イル;

チエニル, 特にチエン-2-イル 及び チエン-3-イル; フラニル, 特にフラン-2-イル 及び

フラン-3-イル; ピリダジニル, 特にピリダジン-3-イル 及び ピリダジン-4-イル; チアゾリル, 特にチアゾール-2-イル, チアゾール-4-イル 及び チアゾール-5-イル; チアジアゾリル, 特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル, 1,3,4-チアジアゾール-5-イル, 1,2,

,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イルから選ばれる单環状ヘテロ

20

30

40

50

環状基を示し、この単環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル及び3-ピリジニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され、このフェニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フラニル基、3-フラニル基及び3-ピリジニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい。)である。

【0031】

最も好ましい実施態様において、式Iで表わされる本発明のキヌクリジン誘導体は、
 $(\pm)-3-(3,4,5\text{-トリクロロ-チエン-2-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(5\text{-ブロモ-チアゾール-2-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(5\text{-フェニル-チアゾール-2-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[5-(2,4\text{-ジフルオロ-フェニル})\text{-チアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[5-(3\text{-チエニル})\text{-チアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[5-(2\text{-チエニル})\text{-チアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[5-(3\text{-フラニル})\text{-チアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[5-(3\text{-ピリジル})\text{-チアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(6\text{-クロロ-ピリダジン-3-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(6\text{-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(6\text{-フェニル-ピリダジン-3-イルオキシ})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[6-(3\text{-チエニル})\text{-ピリダジン-3-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[6-(2\text{-チエニル})\text{-ピリダジン-3-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[6-(2\text{-フラニル})\text{-ピリダジン-3-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[6-(3\text{-フラニル})\text{-ピリダジン-3-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-[6-(3\text{-ピリジル})\text{-ピリダジン-3-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(5\text{-フェニル-1,3,4\text{-チアジアゾール-2-イルオキシ}})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$;
 $(\pm)-3-(5\text{-フェニル-1,2,4\text{-チアジアゾール-3-イルオキシ}})-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$ 又は
 $(\pm)-3-[5-(2\text{-チエニル})-1,3,4\text{-チアジアゾール-2-イルオキシ}]-1\text{-アザ-ビシクロ}[2.2.2]\text{オクタン}$

又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩である。

【0032】

第八の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式Iで表わされる化合物(式中、Aはインドリル、特にインドール-2-イル及びインドール-3-イル; イソインドリル、特にイソインドール-2-イル; キノリニル、特にキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル及びキノリン-6-イル; キノキサリニル、特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル; ベンズイミダゾリル、特にベンズイミダゾール-2-イル; ベンズオキサゾリル、特にベンズオキサゾール-2-イル; ベンズチアゾリル、特にベンズチアゾール-2-イル; ベンズイソチアゾリル、特にベンズイソチアゾール-3-イル; ベンズトリアゾリル、特に1,2,3-ベンズトリアゾール-1-イル; イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、特にイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル; ジベンゾフラニル、特にジベンゾフラン-2-イルから選ばれる多環状ヘテロ環状基を示し、この単環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル及び3-ピリジニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され、このフェニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フラニル基、3-フラニル基及び3-ピリジニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい。)である。

10

20

30

40

50

【0033】

最も好ましい実施態様において、式 Iで表わされる本発明のキヌクリジン誘導体は、
 (±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-メトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-エトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；
 (±)-3-(6-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；
 (±)-3-(3-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(3-メトキシ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(ベンズオキサゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン
 又は
 (±)-3-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン
 又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩である。

10

20

30

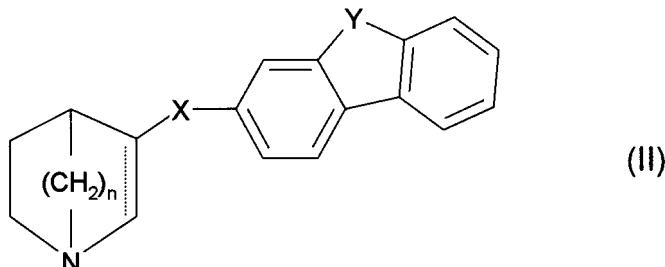
40

【0034】

別の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式 II

【0035】

【化5】



【0036】

{式中、

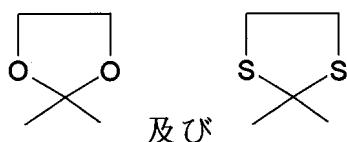
----- が任意の二重結合を示し、

n が1, 2 又は3であり、

Xが-0-、-0-CH₂-、-0-CH₂-CH₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-S-CH₂-CH₂-、-CH₂-、-C(=C
 H₂)-、-NH-、-N(アルキル)-、-C(=O)-、-C(=S)-、

【0037】

【化6】



【0038】

から選ばれる架橋基を示し、そして

YがO、S、SO₂ 又はNR' (式中、R' は水素又はアルキルを示す。) を示す。}

50

で表わされる化合物である。

【0039】

この局面のより好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式IIで表わされる化合物（式中、-----は単（共有）結合を示す。）である。

【0040】

別の局面のより好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式IIで表わされる化合物（式中、nは1, 2又は3である。）である。

【0041】

この局面の第三の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は、式IIで表わされる化合物（式中、Xは-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-, 及び-CH₂-から選ばれる架橋基を示す。）である。

【0042】

この局面の第四の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式IIで表わされる化合物[式中、Yは0, S, SO₂又はNR', (式中、R'は水素又アルキルを示す。)を示す。]である。

【0043】

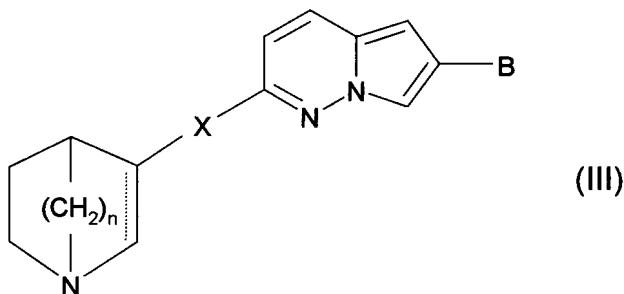
最も好ましい実施態様において、式IIで表わされる本発明のキヌクリジン誘導体は、(±)-3-(ジベンゾフラン-2-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である。

【0044】

また別の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式III

【0045】

【化7】



20

30

【0046】

{式中、

-----は任意の二重結合を示し、

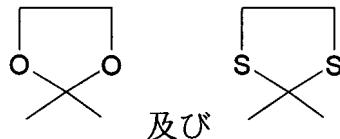
nは1, 2又は3であり、

Xは-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, -CH₂-, -C(=C H₂)-, -NH-, -N(アルキル)-, -C(=O)-, -C(=S)-,

【0047】

【化8】

40



【0048】

から選ばれる架橋基を示し、そして

Bは単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-

50

アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。}

で表わされる化合物である。

10

【0049】

この局面のより好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 IIIで表わされる化合物（式中、-----は単（共有）結合を示す。）である。

【0050】

この局面の別の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 IIIで表わされる化合物（式中、nは1、2又は3である。）である。

【0051】

この局面の第三の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 IIIで表わされる化合物（式中、Xは-0-、-0- CH_2 -、-0- CH_2 - CH_2 -、-S-及び- CH_2 -から選ばれる架橋基を示す。）である。

20

【0052】

この局面の第四の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 IIIで表わされる化合物（式中、Bは单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な单環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。）である。

30

【0053】

この局面の第五の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は式 IIIで表わされる化合物（式中、Bはフェニル基を示し、このフェニルは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている。）である。

40

【0054】

最も好ましい実施態様において、式 IIIで表わされる本発明のキヌクリジン誘導体は、(±)-3-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である。

【0055】

ここに記載した実施態様の2個以上のあらゆる組み合わせは、本発明の範囲内であるとみなされる。

【0056】

置換基の定義

本発明の範囲において、ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を

50

示す。したがってトリハロメチル基はたとえばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基及び同様なトリハロ-置換されたメチル基を示す。

【0057】

本発明の範囲において、アルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は好ましくは炭素原子1～18個を有し(C_{1-18} -アルキル)、更に好ましくは炭素原子1～6個を有し(C_{1-6} -アルキル:低級アルキル)、これはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを包む。好ましい具体例において、アルキルは C_{1-4} -アルキル基を示し、これはブチル、イソブチル、*s*-ブチル及び*t*-ブチルを含む。本発明の好ましい具体例において、アルキルは C_{1-3} -アルキル基を示し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよい。

10

【0058】

本発明の範囲において、シクロアルキル基は環状アルキル基、好ましくは炭素原子3～7個を有するシクロアルキル基であって(C_{3-7} -シクロアルキル)、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0059】

本発明の範囲において、シクロアルキル-アルキル基は、上記に定義された通りのシクロアルキル基を示し、このシクロアルキル基は上記に定義された通りのアルキル基が置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル-アルキル基の例はシクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルを含む。

【0060】

本発明の範囲において、アルコキシ基は“アルキル-*O*-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。好ましいアルコキシ基の例はメトキシ及びエトキシを含む。

20

【0061】

本発明の範囲において、ヒドロキシ-アルコキシ基は上記に定義された通りのアルコキシ基を示し、このアルコキシ基は1個以上のヒドロキシ基によって置換されている。本発明の好ましいヒドロキシ-アルコキシ基は、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-ブロポキシ、4-ヒドロキシ-ブトキシ、5-ヒドロキシ-ペントキシ及び6-ヒドロキシ-ヘキソキシを含む。

30

【0062】

本発明の範囲において、シクロアルコキシ基は“シクロアルキル-*O*-”基を示し、このシクロアルキルは上記に定義された通りである。

【0063】

本発明の範囲において、アルコキシ-アルキル基は“アルキル-*O*-アルキル-”基を示し、この際アルキルは上記に定義された通りである。本発明の好ましいアルコキシ-アルキル基の例は、メトキシ-メチル、メトキシ-エチル、エトキシ-メチル、及びエトキシ-エチルを含む。

【0064】

本発明の範囲において、アルコキシ-アルコキシ基は“アルキル-*O*-アルキル-*O*-”基を示し、この際アルキルは上記に定義された通りである。本発明の好ましいアルコキシ-アルコキシ基の例は、メトキシ-メトキシ、メトキシ-エトキシ、エトキシ-メトキシ及びエトキシ-エトキシを含む。

40

【0065】

本発明の範囲において、シクロアルコキシ-アルキル基は“シクロアルキル-*O*-アルキル”基を示し、この際シクロアルキル及びアルキルは上記に定義された通りである。

【0066】

本発明の範囲において、シクロアルコキシ-アルコキシ基は“シクロアルキル-*O*-アルキル-*O*-”基を示し、この際シクロアルキル及びアルキルは上記に定義された通りである。

【0067】

本発明の範囲において、単-又は多環状炭素環状基は、環原子として炭素のみを有する

50

単- 又は多環状炭素環状基である。その環構造は、特に芳香族（すなわちアリール基）であるか、あるいは飽和又は一部飽和されていてよい。

【0068】

本発明の好ましい単- 又は多環状炭素環状基は、フェニル； インダニル，特に4-インダニル 及び 5-インダニル； インデニル，特に1-インデニル，2-インデニル及び3-インデニル； ナフチル，特に1-ナフチル及び2-ナフチル； 5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフチル，特に5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル及び5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル； アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル； フルオレニル，特に1-フルオレニル，2-フルオレニル，3-フルオレニル及び4-フルオレニル； 及びアントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニルを含む。

10

【0069】

単- 又は多環状炭素環状基は、特に芳香族基（アリール）であることができる。本発明の好ましいアリール基は、フェニル； インデニル，特に1-インデニル，2-インデニル及び3-インデニル； ナフチル，特に1-ナフチル及び2-ナフチル； アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル； 及びアントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニルを含む。

【0070】

本発明の範囲において、単- 又は多環状ヘテロ環状基はその環構造中にヘテロ原子1個以上を有する単- 又は多環状化合物である。“多-ヘテロ環状基”なる用語はヘテロ原子1個以上を有する、ベンゾ-融合された5- 及び6-員のヘテロ環状環を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素(N)，酸素(O)，及びイオウ(S)を含む。環構造1個以上が特に芳香族（すなわちヘテロアリール）であることができる。

20

【0071】

本発明の好ましい単環状ヘテロ環状基は、ピリジル，特にピリド-2-イル，ピリド-3-イル及びピリド-4-イル； チエニル，特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル； フラニル，特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル； ピリダジニル，特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル； チアゾリル，特にチアゾール-2-イル，チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル； 及びチアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，1,3,4-チアジアゾール-5-イル，1,2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イルを含む。

30

【0072】

本発明の好ましい多環状ヘテロ環状基は、インドリル，特にインドール-2-イル及びインドール-3-イル； イソインドリル，特にイソインドール-2-イル； キノリニル，特にキノリン-2-イル，キノリン-3-イル，キノリン-4-イル，キノリン-5-イル及びキノリン-6-イル； キノキサリニル，特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル； ベンズイミダゾリル，特にベンズイミダゾール-2-イル； ベンズオキサゾリル，特にベンズオキサゾール-2-イル； ベンズチアゾリル，特にベンズチアゾール-2-イル； ベンズイソチアゾリル，特にベンズイソチアゾール-3-イル； ベンズトリアゾリル，特に1,2,3-ベンズトリアゾール-1-イル； イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル，特にイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル； 及びジベンゾフラニル，特にジベンゾフラン-2-イルを含む。

40

【0073】

薬学的に許容し得る塩

本発明のキヌクリジン誘導体を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は薬学的に（すなわち生理学的に）許容し得る塩及び本発明のキヌクリジン誘導体のプレドラッグ形及びプロドラッグ形を含む。

【0074】

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機- 及び有機酸付加塩、たとえば塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニチン酸に

50

由来するアコニチン酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、ケイヒ酸に由来するケイヒ酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸(embonic acid)に由来するエンボン酸塩、エナンチン酸(enanthic acid)に由来するエナンチン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリコール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸に由来するナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸に由来するトルエン-p-スルホン酸塩を包含している。この様な塩は従来公知のかつ当該技術分野で記載されている方法で製造することができる。

【0075】

その他の酸、たとえばシウ酸--これ自体、薬学的に許容し得るとは考えられない--は、本発明の化合物及びその薬学的に許容し得る酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の製造に適している。

【0076】

本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩の例は、以下のものに限定されることなく、アニオン基を含む本発明の化合物のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、アルミニウム塩、リチウム塩、コリン塩、リジン塩及びアンモニウム塩等々を含む。このようなカチオン塩は、従来公知のかつ当該技術分野で記載されている方法で製造することができる。

【0077】

本発明の範囲において、N-含有化合物の“オニウム塩”も薬学的に許容し得る塩(アザ-オニウム塩)として考慮される。好ましい“オニウム塩”はアルキル-オニウム塩、特にメチル-及びエチル-オニウム塩；シクロアルキル-オニウム塩、特にシクロプロピル-オニウム塩；及びシクロアルキルアルキル-オニウム塩、特にシクロプロピル-メチル-オニウム塩を含む。

【0078】

立体異性体

本発明のキヌクリジン誘導体は(+)-及び(-)形並びにラセミ形(±)で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体それ自体は本発明の範囲内にある。

【0079】

ラセミ形は公知の方法及び処理で光学対掌体に分割することができる。そのジアステレオマー塩を分離する一つの方法は、光学的に活性な酸を使用し、次いで塩基で処理して光学的に活性アミン化合物を遊離することにある。ラセミ化合物の光学対掌体への他の分割法は、光学的活性なマトリックス上のクロマトグラフィー法に基づく。本発明のラセミ化合物は、たとえばd-又はl-塩(酒石酸塩、マンデル酸塩、又はショウノウスルホン酸塩)の分別結晶によって、その光学的対掌体に分割することができる。

【0080】

本発明のキヌクリジン誘導体はまた、本発明の化合物と光学的活性に活性化されたカルボン酸、たとえば(+)又は(-)フェニルアラニン、(+)又は(-)フェニルグリシン、(+)又は(-)カンフアン酸に由来するカルボン酸とを反応させてジアステレオマー-アミドを生成させることによってあるいは本発明の化合物と光学的活性なクロロギ酸塩等々とを反応させて、ジアステレオマー-カルバミン酸塩を生成させることによって分割することができる。

【0081】

他の光学的異性体分割法は技術上周知である。この様な方法は、Jaques J. Collet A,

及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

【0082】

また、光学的活性化合物も光学的活性出発化合物から製造することができる。

【0083】

製造方法

本発明のキヌクリジン誘導体を、化学合成に通常の方法、たとえば下記例に記載する方法によって製造することができる。本発明で記載される方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から常法で製造することができる。

【0084】

本発明の化合物は、常法で本発明の他の化合物に変えることができる。

【0085】

ここに記載される反応最終生成物を、通常の手段、たとえば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

【0086】

生物学的活性

本発明は新規キヌクリジン誘導体に関し、これはニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)に於けるコリン作動性リガンド及び(又は)モノアミンレセプター、特に生体アミン輸送体、たとえばセロトニンレセプター(5-HT), ドバミンレセプター(DAR)及びノルエピネフリンレセプター(NER)のモジュレーター、及びセロトニン(5-HT), ドバミン(DA)及びノルエピネフリン(NE)に対する生体アミン輸送体のモジュレーターであることがわかっている。また好ましいキヌクリジン誘導体は、実施例にを示したように選択的活性を示す。本発明の化合物は特にレセプターのアゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニスト及びアロステリックモジュレーターであることができる。

【0087】

その薬理学的プロフィールの故に、本発明のキヌクリジン誘導体はCNS関連疾患、PNS関連疾患、平滑筋収縮に関連する疾患、内分泌性疾患、神経変性に関連する疾患、炎症に関連する疾患、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は病態の治療に有効であるといえる。

【0088】

更に好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は中枢神経系に関連する疾患、障害又は病態の治療に有効である。このような疾患又は障害は不安、認知障害、学習欠陥、記憶・欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、精神病、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食症及び肥満、睡眠発作、侵害受容、AIDS-痴呆症、老人性痴呆症、パーカエリック(periferic)ニューロパシー、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、慢性疲労症候群、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、晚期黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケを含む。

【0089】

好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体が使用される中枢神経系に関連する疾患、障害又は病態は認知障害、精神病、統合失調症及び(又は)鬱病である。

【0090】

他の好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む平滑筋収縮に関連する疾患、障害又は症状の病態に有効である。

【0091】

更に好ましい実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は内分泌性障害、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈の治療に有効であることができる。

10

20

30

40

50

【0092】

好みの実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は神経変性疾患、たとえば一次的無酸素症及び誘発された神経変性の治療に有効である。

【0093】

また別の実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む炎症性疾患、障害又は病態の治療に有効である。

【0094】

その他の好みの実施態様において、本発明のキヌクリジン誘導体は苦痛は軽い、穏やかな又は激しい、急性、慢性又は習慣的特徴のある苦痛、偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、又は幻想肢痛の治療に有効である。苦痛は特に神経障害性苦痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に又は末梢神経傷害に関連する苦痛であることができる。

10

【0095】

最後に、本発明のキヌクリジン誘導体は依存性物質の使用の終了によって生じる禁断症状の治療に有効である。このような依存性物質は、ニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様ドラッグ、又はアルコールを含む。依存性物質からの禁断症状は、一般に不安及び欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きがない、心拍数の減少及び食欲の増加及び体重増加によって特徴づけられるトラウマ的体験である。

20

【0096】

本発明において、“治療”なる用語は禁断症状の処置、阻止、予防及び緩和並びに依存性物質の自発的に減少した摂取量を生じる処置を含む。

その他の観点において、本発明のキヌクリジン誘導体は診断剤として、たとえば種々の組織でニコチンレセプターの同定及び局在化用診断剤として使用される。

【0097】

薬学的調合物

本発明の別の局面で、本発明は、本発明のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量を含む新規薬学的調合物を提供する。

30

【0098】

本発明の化合物を治療で使用するにあたり、そのまま化合物として投与することができるが、有効成分を場合により生理学的に許容し得る塩の形で、1種以上の佐剤、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、及び(又は)その他の慣用の薬学的助剤と共に薬学的調合物の形で提供するが好みの。

【0099】

好みの実施態様において、本発明は、更に本発明のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に容認されたキャリヤー1種以上及び場合により他の治療及び(又は)予防成分と共に含有する薬学的調合物を提供する。このキャリヤーは、調合物中の他の成分と適合しあつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容し得”なければならない。

40

【0100】

本発明の薬学的調合物を所望の治療に適するあらゆる好都合な手段で投与することができる。好みの投与手段は経口投与、特に錠剤の形で、カプセルの形で、糖衣錠の形で、粉末の形で、又は液体の形での経口投与及び非経口投与、特に皮膚、皮下、筋肉内又は静脈内注射を含む。薬学的調合物は所望の調合物に妥当な標準かつ通常の方法を用いて当業者によって製造することができる。所望の場合には、有効成分の持続した放出を生じるのに適合した調合物を使用することができる。

【0101】

調合物及び投与方法に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版中に見出される。

50

【0102】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。しかし単位投薬形あたり有効成分約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgを含有する調合物が治療的処置に適当であると現在考えられている。

【0103】

有効成分を、1日1回又は数回の薬用量で投与することができる。満足のいく結果は、ある場合、0.1μg/kg(静脈内)及び1μg/kg(腹腔内)ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10mg/kg(静脈内)及び100mg/kg(腹腔内)であると現在見なされる。好ましい範囲は、一日あたり約0.1μg/kg～約10mg/kg(静脈内)及び約1μg/kg～約100mg/kg(腹腔内)である。

【0104】

治療法

その薬理学的プロフィールの故に、本発明のキヌクリジン誘導体はCNS関連疾患、PNS関連疾患、平滑筋収縮に関連する疾患、内分泌性疾患、神経変性に関連する疾患、炎症に関連する疾患、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は病態の治療に有効であるといえる。

【0105】

別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態-----この疾患、障害又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのミュレーションに応答する-----を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

【0106】

本発明の範囲において、用語“治療”は処置、阻止、予防又は緩和を含み、そして用語“疾患”は当該疾患に関連する病気、疾患、障害及び病態を含む。

【0107】

適する投薬量は投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、患者(subject involved)及び患者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて1日あたり有効物質約0.1～500mg、更に好ましくは1日あたり有効物質約10～70mgの範囲内であって、1日1回又は2回投与されると現在考えられている。

【実施例】

【0108】

次の例によって本発明を詳述するが、これらが請求項に記載される本発明の範囲に何らの限定を与えることを意図するものではない。

【0109】

例1製造例

通則：空気に敏感な試薬又は中間体を伴うすべての反応を窒素下に、そして無水溶剤中で行う。硫酸マグネシウムを後処理で乾燥剤として使用し、溶剤を減圧下に蒸発させる。

【0110】

方法A

(±)-3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩
(化合物A1)

2-ナフトール(5.0g, 34.5mmol), (±)-3-キヌクリジノール(2.94g, 23.1mmol), トリフェニルホスフィン(9.0g, 34.5mmol)及びテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート(5.4ml, 34.5mmol)を室温で30分間添加する。反応混合物を、20時間50°Cで攪拌させる。水酸化ナトリウム水溶液(100ml, 1M)を

10

20

30

40

50

添加する。混合物をジクロロメタン ($3 \times 100 \text{ ml}$) で抽出する。シリカゲル上でジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてクロマトグラフィー分離して、目的化合物を生じる。対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって得られる。収量 3.7 g (43%)。融点 (Mp) 140.9-141.6 °C。

【0111】

(\pm)-3-(4-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 A2)

4-フェニルフェノールから方法 A にしたがって製造。Mp 173.5-185.1 °C。

【0112】

(\pm)-3-(3-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン遊離塩基 (化合物 A3)

3-フェニルフェノールから方法 A にしたがって製造。生成物を油状物として単離する。

【0113】

(\pm)-3-(2-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 A4)

2-フェニルフェノールから方法 A にしたがって製造。Mp 125.4 °C。

【0114】

(\pm)-3-(6-キノリンオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 A5)

6-ヒドロキシキノリンから方法 A にしたがって製造。Mp 146.0-147.0 °C。

【0115】

(\pm)-3-(5-インダニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 A6)

5-インダノールから方法 A にしたがって製造。Mp 149.3-150.5 °C。

【0116】

(\pm)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 A7)

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトールから方法 A にしたがって製造。Mp 109.7-111.3 °C

。

【0117】

方法 B

(\pm)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-キノリン フマル酸塩 (化合物 B1)

(\pm)-3-キヌクリジノール (2.0 g, 15.7 mmol), 2-クロロキノリン (2.6 g, 15.7 mmol) 及び DMF (30 ml) の混合物を、室温で攪拌する。水酸化ナトリウム (0.94 g, 23.6 mmol, 60% in oil) を少しづつ分けて添加する。反応混合物を、1.5 時間 50 °C で攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M) を添加し、ついでジエチルエーテル ($3 \times 50 \text{ ml}$) で抽出する。一緒にされたエーテル相 (etheral phases) を、水酸化ナトリウム水溶液 ($2 \times 50 \text{ ml}$, 1 M) で洗浄する。対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって得られる。収量 4.62 g (79%)。Mp 160.0-160.5 °C。

【0118】

(\pm)-3-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B2)

2,6-ジクロロベンゾチアゾールから方法 B にしたがって製造。Mp 203-205 °C。

【0119】

(\pm)-3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩

(化合物 B3)

10

20

30

40

50

2-クロロベンゾチアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 173.7-174.2 °C。

【0120】

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-3-クロロ-キノキサリン フマル酸塩

(化合物 B4)

2.3-ジクロロキノキサリンから方法Bにしたがって製造。Mp 120.8-122.1 °C。

【0121】

(±)-3-(1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B5)

2-クロロ-1-メチルベンゾイミダゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 184.9-185.9 °C。 10

【0122】

(±)-3-(ベンズオキサゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B6)

2-クロロベンズオキサゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 187.2-188.8 °C。

【0123】

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-キノキサリン フマル酸塩 (化合物 B7)

2-クロロキノキサリンから方法Bにしたがって製造。Mp 127.7-128.5 °C。

【0124】

(±)-3-(6-フェニルピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B8)

3-クロロ-6-フェニルピリダジンから方法Bにしたがって製造。Mp 168.5-172.0 °C。 20

【0125】

(±)-3-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B9)

2-クロロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 168.5-172.0 °C。 10

【0126】

(±)-3-(5-ブロモ-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B10)

反応温度として0 °Cを用いて2,5-ジブロモチアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 157.8-162.1 °C。 30

【0127】

(±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B11)

3-クロロ-1,2-ベンゾイソチアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 172.3-173.6 °C。 40

【0128】

(±)-3-(5-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B12)

3-クロロ-5-フェニル-1,2,4-チアジアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 155.0-159.3 °C。 40

【0129】

(±)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B13)

3,6-ジブロモピリダジンから方法Bにしたがって製造。Mp 152.8 °C。

【0130】

(±)-3-(6-クロロ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B14)

3,6-ジクロロピリダジンから方法Bにしたがって製造。Mp 164-164.5°C。

(±)-3-(3,4,5-トリクロロ-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩

(化合物 B15)

条件: カリウムtert-ブトキサイド, クラウンエーテル (18:6)を用いて, テトラクロロチオフェンから方法Bにしたがって製造。Mp 188-189.4°C。

【0131】

(±)-3-(3-メトキシ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B16)

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-3-クロロ-キノキサリン (化合物 B4; 1.38 g, 4.76 mmol), 炭酸セシウム(1.55 g, 4.76 mmol) 及びメタノール (15 ml)の混合物を、3 時間45°Cで攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M)を 添加し、ついでジエチルエーテル (3 x 50 ml)で抽出する。対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1)の添加によって得られる。収量 0.51 g, 27%。Mp 168.5-170.0°C。

(±)-3-[5-(3-チエニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B17)

2-クロロ-5-(3-チエニル)-1,3,4-チアジアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 186-188°C。

【0132】

(±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-メトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B18)

N-(2-ブロモメチル)-フタルイミドから方法Bにしたがって製造。Mp 212-213°C。

【0133】

(±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-エトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 遊離塩基 (化合物 B19)

N-(2-ブロモエチル)-フタルイミドから方法Bにしたがって製造。遊離塩基, 油状物として単離。

【0134】

(±)-3-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 B20)

1-(クロロメチル)-1H-ベンゾトリアゾールから方法Bにしたがって製造。Mp 163.3-164.5°C。

【0135】

方法 C

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-キノキサリン メチリウムヨーダイド塩 (化合物 C1)

(±)-3-(キノキサリン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン (1.27 g, 5.0 mmol) 及びジクロロメタン (10 ml)の混合物を-70°Cで添加する: ジクロロメタン (1.5 ml)中に溶解されたヨウ化メチル (0.31 g, 5.0 mmol)を10分かけて添加する。反応を-70°Cで40分間攪拌する。反応混合物を、室温で3 時間攪拌させる。沈殿をろ過によって単離する。Mp 229-230°C。

【0136】

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-キノリン メチリウムヨーダイド (化合物 C2)

(±)-2-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-キノリンから方法Cにしたがって製造。Mp 156.6-175.2°C。

【0137】

(±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド

10

20

30

40

50

(化合物 C3)

(\pm)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Cにしたがって製造。Mp 180.1-186.4°C。

【0138】

方法D

(\pm)-3-(5-フェニル-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D1)

(\pm)-3-(5-ブロモ-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン (1.25 g, 4.32 mmol), フェニルボロン酸 (0.791 g, 6.48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.150 g, 0.13 mmol), 炭酸カリウム水溶液 (6.5 ml, 2 M), 1,3-プロパンジオール (0.97 ml, 13.0 mmol) 及び 1,2-ジメトキシエタン (30 ml)の混合物を、15時間還流攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M)を添加し、混合物を酢酸エチル (3 x 50 ml)で抽出する。シリカゲル上でジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (89:10:1)を用いてクロマトグラフィー分離して、目的化合物を生じる。収量 3.7 g (43%)。対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1)の添加によって得られる。Mp 170.9-172.2°C。

【0139】

(\pm)-3-[5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D2)

方法Dにしたがって製造。Mp 84.3-86.3°C。

【0140】

(\pm)-3-[5-(3-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D3)

方法Dにしたがって製造。Mp 68.5-74.3°C。

【0141】

(\pm)-3-[5-(2-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D4)

方法Dにしたがって製造。Mp 152.6-154.9°C。

【0142】

(\pm)-3-[5-(3-フラニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D5)

方法Dにしたがって製造。Mp 127.6-136.2°C。

【0143】

(\pm)-3-[5-(3-ピリジル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D6)

方法Dにしたがって製造。Mp 82.7-86.0°C。

【0144】

(\pm)-3-[6-(3-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D7)

(\pm)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Dにしたがって製造。Mp 197.9°C。

(\pm)-3-[6-(2-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D8)

(\pm)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Dにしたがって製造。Mp 180.3-191.1°C。

【0145】

(\pm)-3-[6-(2-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 D9)

(\pm)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Dにしたがって製造。Mp 175.8-178.2°C。

10

20

30

40

50

(±)-3-[6-(3-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン
フマル酸塩
(化合物 D10)

(±)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Dにしたがって製造。Mp 224.8-225.4 °C。

【0146】

(±)-3-[6-(3-ピリジル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン
フマル酸塩 (化合物 D11)

(±)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタンから方法Dにしたがって製造。Mp 137.2-143.2 °C。

10

【0147】

方法 E

(±)-3-(4-フェニルフェニル-メトキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩
(化合物 E1)

(±)-3-キヌクリジノール (2.0 g, 15.7 mmol), 4-フェニルベンジルクロライド (3.2 g, 15.7 mmol), 水素化ナトリウム, 60%油状物として (1.26 g, 31.4 mmol) 及び DMF (30 ml)の混合物を、50 °Cで4.5 時間置く。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M)を添加する。混合物をジエチルエーテル (3 x 50 ml)で抽出する。シリカゲル上でジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてクロマトグラフィー分離して、目的化合物を生じる。収量 2.0 g (29%)。

20

【0148】

対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1)の添加によって得られる。Mp 159.8-160.4 °C。

【0149】

この化合物を、(±)-3-(ビフェニル-4-イル-メトキシ)-キヌクリジンと呼ぶこともできる。

【0150】

方法 F

(±)-3-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩 (化合物 F1)

DMF (30 ml)中に6-クロロ-2-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (J. Heterocycl. Chem. 39, 737, 2002にしたがって製造) (3.6 g, 15.7 mmol), (±)-3-キヌクリジノール 2.0 g, 15.7 mmol)を有する混合物に、水素化ナトリウム (1.26 g, 31.4 mmol)を20分かけて室温で加え、ついで50 °Cで4 時間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M)を添加する。混合物をジエチルエーテル (3 x 100 ml)で抽出する。シリカゲル上でジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1)を用いてクロマトグラフィー分離して、目的化合物を生じる。収量 2.9 g (57%)。

30

対応する塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1)の添加によって得られる。Mp 211-216 °C。

【0151】

方法 G

(±)-3-(ジベンゾフラン-2-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン フマル酸塩
(化合物 G1)

(±)-3-キヌクリジノール (3.0 g, 23.6 mmol), 2-ヒドロキシジベンゾフラン (4.3 g, 23.6 mmol), トリフェニルホスフィン (9.29 g, 35.4 mmol) 及び THFの混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (6.3 ml, 35.4 mmol)を40分の時間をかけて室温で添加する。混合物を50 °Cで7日間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M)を添加する。混合物をジクロロメタン (3 x 100 ml)で抽出する。シリカゲル上でジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1)を用いてクロマトグラフィー分離して、目的化合物を生じる。収量 2.0 g (29%)。

40

50

【0152】

対応するフマル酸塩がフマル酸によって飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物(9:1)の添加によって得られる。Mp 131.3-133.8°C。

【0153】

この化合物を(±)-3-(ジベンゾフラン-2-イルオキシ)-キヌクリジンと呼ぶこともできる。

【0154】

生物学的活性

ラット脳での³H- - ブンガロトキシン結合の試験管内阻害

この例で、ニコチンレセプターの₇-サブタイプに結合する本発明の化合物の親和性を 10 測定する。

【0155】

- ブンガロトキシンは、Elapidae snake *Bungarus multicinctus*の毒液から単離されたペプチドである。これは神経単位- 及び神経筋- ニコチンレセプターに対して高い親和性を有し、そこで強力なアンタゴニストとして作用する。

【0156】

³H- - ブンガロトキシンは、脳中に見い出される₇-サブユニットイソホルム及び神経筋接合部中に見い出される₁イソホルムによって産生されるニコチン性アセチルコリンレセプターを標識する

組織調製物

0-4°Cで調製を行う。雄性ウスターラット(150-250g)から得られた大脳皮質をウルトラタラックスホモジナイザーを用いて118 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄及び2.5 mM CaCl₂(pH 7.5)を有する20 mM ヘペス緩衝液15mI中で10秒間ホモジナイズする。組織浮遊液を10分間27.000×gで遠心分離する。上澄みを捨て、ペレットを新鮮な緩衝液20 mI中で、10分間27.000×gで遠心分離して2回洗滌し、最終ペレットを0.01% BSAを含有する新鮮な緩衝液(原組織1gあたり35mI)中に再浮遊させ、結合アッセイに使用する。

【0157】

アッセイ

ホモジナート500 μlを有するアリコートを、テスト溶液25 μl及び³H- - ブンガロトキシン(最終濃度2 nM)25 μlに加え、混合し、37°Cで2時間インキュベートする。非特異的結合を(-)-ニコチン(1 mM、最終濃度)を用いて測定する。インキュベーション後、サンプルを0.05% PEIを含有する氷冷ヘペス緩衝液5 mIに加え、吸引下にワットマンG F / Cガラスファイバーフィルター(少なくとも6時間0.1% PEI中に予め浸漬されている)上に直接注ぎ、直ちに氷冷緩衝液2 × 5 mI洗滌する。

【0158】

フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的結合は、全結合から非特異的結合を差し引いたものである。

【0159】

テスト値をIC₅₀として表わす(³H- - ブンガロトキシンの特異結合を50%阻害するテスト物質の濃度)。

その結果を下記表1に示す。

【0160】

表1

³H- - ブンガロトキシン結合の阻害

【0161】

【表1】

化合物 No.	IC ₅₀ (μM)
A2	0.16
B2	0.18
B3	0.17
B17	0.15
D1	0.052
D3	0.11
D4	0.020
D5	0.048
D6	0.18
D7	0.13
D8	0.053

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月12日(2005.4.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

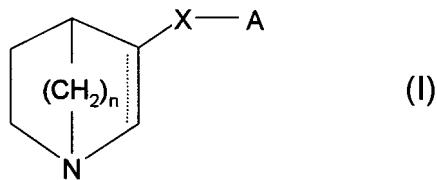
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 1

【化1】



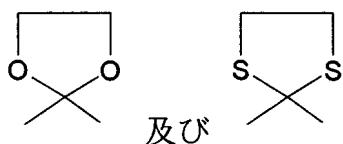
{式中、

-----は任意の二重結合を示し、

nは1, 2又は3であり、

Xは、-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, -CH₂-, -C(=CH₂)-, -NH-, -N(アルキル)-, -C(=O)-, -C(=S)-、

【化2】



から選ばれる架橋基を示し、そして

Aは単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

但しこの際、

XがO又はSを示す場合、

Aはフェニルでなく、またフェニル基以外の基によって置換されたフェニルでもない。}で表わされるキヌクリジン誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム-塩。

【請求項2】

-----が単(共有)結合を示す、請求項1記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項3】

nが1, 2又は3である、請求項1又は2記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項4】

Xが-0-, -0-CH₂-, -0-CH₂-CH₂-, -S-及び-CH₂-から選ばれる架橋基を示す、請求項1-3のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項5】

Aがフェニル；

インダニル、特に4-インダニル及び5-インダニル；

インデニル、特に1-インデニル、2-インデニル及び3-インデニル；

ナフチル、特に1-ナフチル及び2-ナフチル；

5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフチル、特に5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル及び5,6,7,8-テ

トラヒドロ-2-ナフチル；

アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル及び

フルオレニル，特に1-フルオレニル，2-フルオレニル，3-フルオレニル及び4-フルオレニル及び

アントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニル

から選ばれる単環状又は多環炭素環状基を示し、

この炭素環状基は、場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ-アルコキシ，シクロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アルコキシ，ハロ，CF₃，CN，NO₂，NH₂，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている、

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項6】

Aがフェニル；

インデニル，特に1-インデニル，2-インデニル及び3-インデニル；

ナフチル，特に1-ナフチル及び2-ナフチル；

アズレニル，特に1-アズレニル，2-アズレニル及び3-アズレニル及び

アントラセニル，特に1-アントラセニル及び2-アントラセニル

から選ばれる芳香族単環状又は多環状炭素環状基を示し、

この芳香族炭素環状基は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ-アルコキシ，シクロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アルコキシ，ハロ，CF₃，CN，NO₂，NH₂，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている、

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項7】

当該誘導体が、

(±)-3-(2-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(3-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(4-フェニルフェニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(4-フェニルフェニル-メトキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又は

(±)-3-(5-インダニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、

又はその対掌体，又はその薬学的に許容し得る付加塩，又はそのオニウム塩である、請求項5記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項8】

Aが、

ピリジル，特にピリド-2-イル，ピリド-3-イル及びピリド-4-イル；

チエニル，特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル；

フラニル，特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル；

ピリダジニル，特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル；

チアゾリル，特にチアゾール-2-イル，チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル；

チアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，1,3,4-チアジアゾール-5-イル，

1,2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル；

キノリニル，特にキノリン-2-イル，キノリン-3-イル，キノリン-4-イル，キノリン-5-イル及びキノリン-6-イル；

キノキサリニル，特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル；

ベンズイミダゾリル，特にベンズイミダゾール-2-イル；

ベンズオキサゾリル，特にベンズオキサゾール-2-イル及び
ベンズチアゾリル，特にベンズチアゾール-2-イルから選ばれる単環状又は多環状ヘテロ
環状基を示し、

この単環状又は多環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアル
キル-アルキル，アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ
-アルコキシ，シクロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アル
コキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 ，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモ
イル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基
又はヘテロ環状基によって1回以上置換され，この付加的な単環状又は多環状の、炭素環
状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキ
ル，アルコキシ，ヒドロキシアルコキシ，アルコキシ-アルキル，アルコキシ-アルコキ
シ，シクロアルコキシ，シクロアルコキシ-アルキル，シクロアルコキシ-アルコキシ，ハロ
， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 ，カルボキシ，カルバモイル，アミド，スルファモイル及びフェニ
ルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されてよい、請求項1-4のいずれか
1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 9】

Aが、

ピリジル，特にピリド-2-イル，ピリド-3-イル及びピリド-4-イル；
チエニル，特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル；
フラニル，特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル；
ピリダジニル，特にピリダジン-3-イル及びピリダジン-4-イル；
チアゾリル，特にチアゾール-2-イル，チアゾール-4-イル及びチアゾール-5-イル；
チアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，1,3,4-チアジアゾール-5-イル，1,
2,4-チアジアゾール-3-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イルから選ばれる単環状ヘテロ
環状基を示し、

この単環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，シクロ
アルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 ，フェニル，2-チエニル，3-チエニル，2-フラニ
ル，3-フラニル及び3-ピリジニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換さ
れ，このフェニル基，2-チエニル基，3-チエニル基，2-フラニル基，3-フラニル基及び3
-ピリジニル基は場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 及び
フェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されてよい
、

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 10】

当該誘導体が、

(±)-3-(3,4,5-トリクロロ-チエン-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-(5-ブロモ-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-(5-フェニル-チアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2
.2]オクタン；
(±)-3-[5-(3-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[5-(2-チエニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[5-(3-フラニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[5-(3-ピリジル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-(6-クロロ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-(6-フェニル-ピリダジン-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[6-(3-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[6-(2-チエニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
(±)-3-[6-(2-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-[6-(3-フラニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-[6-(3-ピリジル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；
 (±)-3-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(5-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又は

(±)-3-[5-(2-チエニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、

又はその対掌体，又はその薬学的に許容し得る付加塩，又はそのオニウム塩である、請求項9記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 1 1】

A が、

インドリル，特にインドール-2-イル及びインドール-3-イル；

イソインドリル，特にイソインドール-2-イル；

キノリニル，特にキノリン-2-イル，キノリン-3-イル，キノリン-4-イル，キノリン-5-イル及びキノリン-6-イル；

キノキサリニル，特にキノキサリン-2-イル及びキノキサリン-3-イル；

ベンズイミダゾリル，特にベンズイミダゾール-2-イル；

ベンズオキサゾリル，特にベンズオキサゾール-2-イル；

ベンズチアゾリル，特にベンズチアゾール-2-イル；

ベンズイソチアゾリル，特にベンズイソチアゾール-3-イル；

ベンズトリアゾリル，特に1,2,3-ベンズトリアゾール-1-イル；

イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル，特にイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル及び

ジベンゾフラニル，特にジベンゾフラン-2-イル

から選ばれる多環状ヘテロ環状基を示し、

この単環状又は多環状ヘテロ環状基は、場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，シクロアルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され，このフェニル基は場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，ハロ， CF_3 ，CN， NO_2 ， NH_2 及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、

請求項1-4のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項 1 2】

当該誘導体が、

(±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-メトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-[(1,3-ジオン)-2-イソインドリル-エトキシ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(2-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；

(±)-3-(6-キノリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン メチリウムヨーダイド；

(±)-3-(3-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(3-メトキシ-2-キノキサリニルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(ベンズオキサゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

(±)-3-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン；

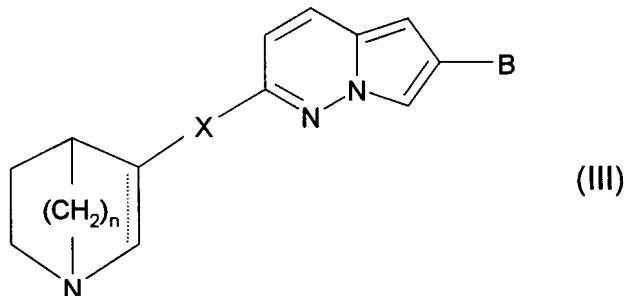
(±)-3-(1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン又は

(±)-3-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である、請求項11記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項13】

式 III

【化3】



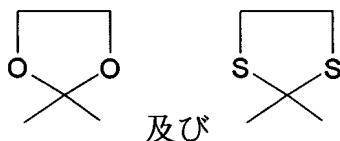
{式中、

-----が任意の二重結合を示し、

nが1、2又は3であり、

Xが-0-、-0-CH₂-、-0-CH₂-CH₂-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-S-CH₂-CH₂-、-CH₂-、-C(=C₂H₂)-、-NH-、-N(アルキル)-、-C(=O)-、-C(=S)-、

【化4】



から選ばれる架橋基を示し、そして

Bが単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。}

で表わされる、請求項1記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項14】

-----が単(共有)結合を示す、請求項13記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項15】

nが1、2又は3である、請求項13又は14記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項16】

Xが-0-、-0-CH₂-、-0-CH₂-CH₂-、-S-及び-CH₂-から選ばれる架橋基を示す、請求項13-15のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項17】

Bが単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基を示し、これは場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、

アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基又は別の単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基によって1回以上置換され、この付加的な単環状又は多環状の、炭素環状基又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ-アルキル、アルコキシ-アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂、カルボキシ、カルバモイル、アミド、スルファモイル及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項13-16のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項18】

Bがフェニル基を示し、このフェニルは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロ、CF₃、CN、NO₂、NH₂及びフェニルより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されている、請求項17記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項19】

当該誘導体が、
(±)-3-(2-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

又はその対掌体、又はその薬学的に許容し得る付加塩、又はそのオニウム塩である、請求項18記載のキヌクリジン誘導体。

【請求項20】

請求項1-19のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を含む薬学的調合物。

【請求項21】

ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態 この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーションに応答するの治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に請求項1-19のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。

【請求項22】

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項21記載の使用する方法。

【請求項23】

疾患、障害又は病態が、不安、認知障害、学習欠陥、記憶-欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、精神病、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食及び肥満、睡眠発作、侵害受容、AIDS-痴呆症、老人性痴呆症、神経障害、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、遅い黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケである、請求項22記載の化合物の使用する方法。

【請求項24】

疾患、障害又は病態が痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む、平滑筋収縮に関連する、請求項21記載の使用する方法。

【請求項25】

疾患、障害又は病態が内分泌系、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈に関連する、請求項21記載の使用する方法。

【請求項26】

疾患、障害又は病態が一時的無酸素症及び誘発された神経変性を含む神経変性疾患である、請求項21記載の使用する方法。

【請求項 27】

疾患、障害又は病態が炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む、炎症障害である、請求項21記載の使用方法。

【請求項 28】

疾患、障害又は病態が、急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい苦痛及び偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、幻想肢痛、神経障害性苦痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に又は末梢神経傷害に関連する苦痛である、請求項21記載の使用する方法。

【請求項 29】

疾患、障害又は病態が、ニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様薬物、又はアルコールを含む依存性物質の使用中止に起因する禁断症状に関連する、請求項21記載の使用方法。

【請求項 30】

ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 - - - この障害、疾患又は病態はコリン作動性レセプター及び(又は)モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する - - - を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項1-19のいずれか1つに記載のキヌクリジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DK 03/00538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/00
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 589 477 A (CHOKAI SHOICHI ET AL) 31 December 1996 (1996-12-31) claims ---	1-36
X	WO 98 15551 A (COURTEMANCHE GILLES ; BOVY PHILIPPE (FR); EVEN LUC (FR); SYNTHELABO) 16 April 1998 (1998-04-16) claims page 9 ---	1-36
X	WO 99 31097 A (COURTEMANCHE GILLES ; SANOFI SYNTHELABO (FR); BOVY PHILIPPE R (FR);) 24 June 1999 (1999-06-24) claims page 15, line 4 - line 10 ---	1-36 -/-

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
--

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the International filing date
"L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2003

Date of mailing of the International search report
--

12 12 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GOMEZ LAGERLÖF

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK 03/00538

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 998 404 A (WARD JOHN S ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) examples ---	1-36
X	US 5 646 289 A (ALT CHARLES A ET AL) 8 July 1997 (1997-07-08) examples ---	1-36
X	US 5 763 457 A (BYMASTER FRANKLIN P ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) column 12; claims ---	1-36
X	US 5 852 037 A (BYMASTER FRANKLIN P ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) claims ---	1-36
X	WO 98 27983 A (SAUERBERG PER ;NOVONORDISK AS (DK); HANSEN KRISTIAN TAGE (DK)) 2 July 1998 (1998-07-02) examples ---	1-4,8,9
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File ZCPLUS, ZCPLUS accession no. 1996:509522, Document no. 125:167796; YAMANOUCHI PHARMA CO LTD: "Preparation of quinuclidine derivatives as squalene synthase inhibitors" XP002261104 abstract & JP 08 134067 A 28 May 1996 (1996-05-28) -----	1-4, 13-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 03/00538

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 36
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: 1-4
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/DK 03/00538

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 36

Claim 36 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-4

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

Consequently, the search has been restricted to:
The compounds covered by claims 5-25 that are modulators of the receptors mentioned in page 1, lines 33-39 in the application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DK 03/00538

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5589477	A	31-12-1996	AU	8405991 A	30-03-1992
			CA	2090027 A1	01-03-1992
			CN	1059908 A	01-04-1992
			EP	0555478 A1	18-08-1993
			WO	9204333 A1	19-03-1992
WO 9815551	A	16-04-1998	FR	2754261 A1	10-04-1998
			AU	4559297 A	05-05-1998
			WO	9815551 A1	16-04-1998
WO 9931097	A	24-06-1999	FR	2772378 A1	18-06-1999
			AU	1566499 A	05-07-1999
			WO	9931097 A1	24-06-1999
US 5998404	A	07-12-1999	US	5605908 A	25-02-1997
			AU	4009795 A	15-05-1996
			CA	2203426 A1	02-05-1996
			EP	0788489 A1	13-08-1997
			JP	10512546 T	02-12-1998
			WO	9612711 A1	02-05-1996
			US	6071900 A	06-06-2000
			US	6187776 B1	13-02-2001
			US	6030966 A	29-02-2000
			US	6194416 B1	27-02-2001
US 5646289	A	08-07-1997	AU	705047 B2	13-05-1999
			AU	3439695 A	02-05-1996
			BR	9504509 A	27-05-1997
			CA	2161176 A1	25-04-1996
			CN	1145364 A ,B	19-03-1997
			CZ	9502759 A3	14-08-1996
			EP	0709381 A1	01-05-1996
			FI	955051 A	25-04-1996
			HU	76347 A2	28-08-1997
			JP	8225575 A	03-09-1996
			NO	954239 A	25-04-1996
			NZ	280300 A	24-11-1997
			PL	311077 A1	29-04-1996
			RU	2158262 C2	27-10-2000
			TR	960343 A2	21-06-1996
			TW	420680 B	01-02-2001
			US	5821370 A	13-10-1998
			US	5821371 A	13-10-1998
			US	5672709 A	30-09-1997
			US	5929247 A	27-07-1999
			US	5665745 A	09-09-1997
			ZA	9508962 A	23-04-1997
US 5763457	A	09-06-1998	AU	7726396 A	05-06-1997
			CA	2237220 A1	22-05-1997
			EP	0773021 A1	14-05-1997
			JP	2000500453 T	18-01-2000
			WO	9717956 A1	22-05-1997
US 5852037	A	22-12-1998	AU	1074397 A	05-06-1997
			CA	2236594 A1	22-05-1997
			EP	0774256 A1	21-05-1997
			JP	2000501384 T	08-02-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DK 03/00538

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5852037	A	WO	9717962 A1	22-05-1997
WO 9827983	A	02-07-1998	AU 7871498 A WO 9827983 A1	17-07-1998 02-07-1998
JP 08134067	A	28-05-1996	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 5/24	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	

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

(72)発明者 ペータース・ダン

デンマーク国、バレルブ、ペデルストルブヴェイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 オルセン・グンナール・エム

デンマーク国、バレルブ、ペデルストルブヴェイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 ニールセン・エルセベト・エステアガード

デンマーク国、バレルブ、ペデルストルブヴェイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 アーリング・フィリップ・コ

デンマーク国、バレルブ、ペデルストルブヴェイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 イエルゲンセン・チノ・ディーリンク

デンマーク国、バレルブ、ペデルストルブヴェイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

F ターム(参考) 4C064 AA06 CC01 EE03 GG03 GG06 GG12 GG14 GG17 GG18 GG19

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05

ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66

ZA70 ZA81 ZA89 ZA94 ZC03 ZC06 ZC21