(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6693943号
(P6693943)
(45)発行日　令和2年5月13日(2020.5.13)　(24)登録日　令和2年4月20日(2020.4.20)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 453/02 (2006.01)　　C07D 453/02 CSP
A61K 31/439 (2006.01)　　A61K 31/439
A61P 11/00 (2006.01)　　A61P 11/00

請求項の数 5　(全 33 頁)

(21)出願番号　特願2017-503441 (P2017-503441)
(86)(22)出願日　平成28年2月25日(2016.2.25)
(86)国際出願番号　PCT/JP2016/055637
(87)国際公開番号　WO2016/140136
(87)国際公開日　平成28年9月9日(2016.9.9)
審査請求日　平成31年1月8日(2019.1.8)
(31)優先権主張番号　特願2015-40321 (P2015-40321)
(32)優先日　平成27年3月2日(2015.3.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

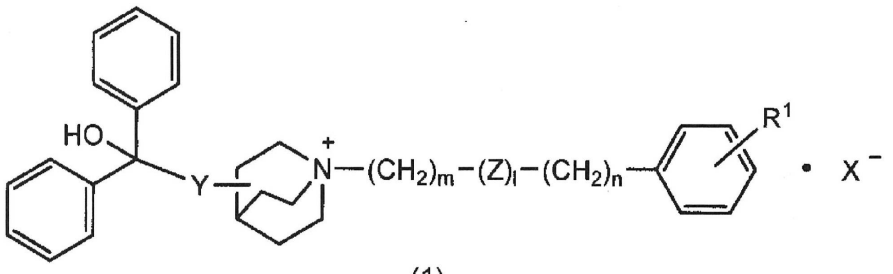
前置審査

(73)特許権者　303010452
株式会社ＬＴＴバイオファーマ
東京都港区海岸一丁目２番２０号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(72)発明者　水島　徹
東京都港区海岸１丁目２番２０号　株式会社ＬＴＴバイオファーマ内
(72)発明者　山下　泰信
東京都港区海岸１丁目２番２０号　株式会社ＬＴＴバイオファーマ内
(72)発明者　山川　直樹
岡山県岡山市北区学南町３丁目６番３３－１００３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キヌクリジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）で表されるキヌクリジン誘導体。
【化１】

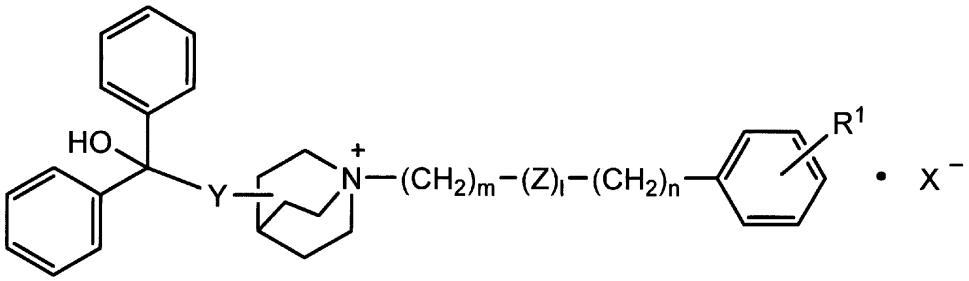


(1)

（式中、R^1は水素原子を示し；Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－を示し；ｍは３の整数を示し；Ｚは酸素原子又は硫黄原子を示し；ｌは０の数を示し；ｎは０の整数を示し；X^-はアニオンを示し；キヌクリジン環の置換基は１，３－結合を示す。）
【請求項２】
（Ｒ）体である、請求項１記載のキヌクリジン誘導体。
【請求項３】
請求項１又は２記載のキヌクリジン誘導体を有効成分とする医薬。

【請求項４】
慢性閉塞性肺疾患治療剤である請求項３記載の医薬。
【請求項５】
請求項１又は２記載のキヌクリジン誘導体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、キヌクリジン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ：Chronic obstructive pulmonary disease）は、従来、慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた疾患の総称である。タバコの煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の慢性疾患であり、喫煙習慣を背景に中高年に発症する生活習慣病といわれている。
【０００３】
ＣＯＰＤの薬物療法の中心は、気管支拡張薬（抗コリン薬、β_2刺激薬、テオフィリン薬）であり、主として長時間気管支を拡張する吸入抗コリン薬や吸入β_2刺激薬が使用されている。また、重症の場合には吸入ステロイド薬が使用されている。
【０００４】
近年、ＣＯＰＤ治療に有効な薬物として、ムスカリンM_3レセプターアンタゴニストとしてのキヌクリジン誘導体（特許文献１）、気管支拡張作用を有するＮ－フェニルベンズアミド（特許文献２）、肺気腫抑制剤としてのコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの生成もしくは蓄積を阻害する物質（特許文献３）等が報告されている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【特許文献１】国際公開第２００１/００４１１８号
【特許文献２】特開２００６－５６８９０号公報
【特許文献３】特開２００８－１８９６６７号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
しかしながら、前記のキヌクリジン誘導体やＮ－フェニルベンズアミドは、ある程度の長時間の気管支拡張作用は有するものの、ＣＯＰＤに対して十分な治療効果があるとは言えないのが現状である。
従って、本発明の課題は、ＣＯＰＤに対する治療効果に優れた新たな化合物を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
そこで本発明者は、新たなＣＯＰＤ治療薬を開発すべく検討し、長時間の気管支拡張作用だけではＣＯＰＤ治療薬としては十分でなく、さらに肺の慢性炎症に対する抑制効果も併せて有する薬物が有用であるとの知見に基づき、種々検討したところ、下記一般式（１）で表される化合物が、特許文献１記載の化合物に比べてより長時間の気管支拡張作用を有し、さらに肺の炎症も抑制することからＣＯＰＤ治療薬として特に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００８】
すなわち、本発明は、次の〔１〕～〔１２〕を提供するものである。
【０００９】
〔１〕一般式（１）で表されるキヌクリジン誘導体。

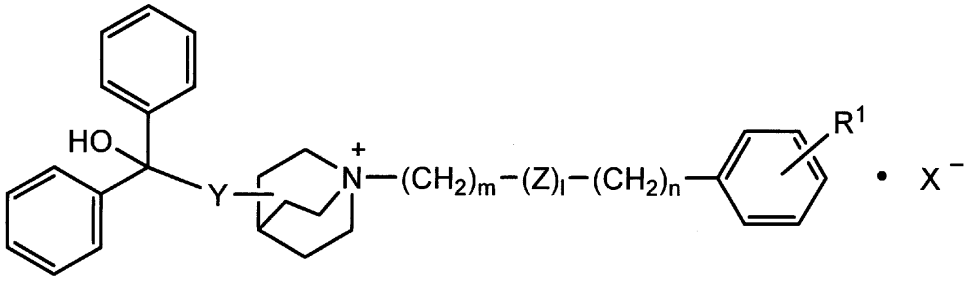
【００１０】
【化１】



(1)

【００１１】
（式中、Ｒ^{1}は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基又はハロアルコキシ基を示し；Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＣＨ$_{2}$Ｏ－を示し；ｍは１～５の整数を示し；Ｚは酸素原子又は硫黄原子を示し；ｌは０又は１の数を示し；ｎは０～４の整数を示し；Ｘ$^{－}$はアニオンを示し；キヌクリジン環の置換基は１，３－結合又は１，４－結合を示す。ただし、ｍが３、ｌが１、かつｎが０の場合、Ｒ^{1}はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基又はハロアルコキシ基を示す。）
〔２〕ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１の数であり、ｎが０又は１の数である〔１〕記載のキヌクリジン誘導体。
〔３〕ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１であり、ｎが０である〔１〕又は〔２〕記載のキヌクリジン誘導体。
〔４〕ｍが３であり、ｌ及びｎが０である〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体。
〔５〕（Ｒ）体である〔１〕～〔４〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体。
〔６〕〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体を有効成分とする医薬。
〔７〕慢性閉塞性肺疾患治療剤である〔６〕記載の医薬。
〔８〕〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
〔９〕〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体の医薬製造のための使用。
〔１０〕医薬が、慢性閉塞性肺疾患治療剤である〔９〕記載の使用。
〔１１〕慢性閉塞性肺疾患を治療するための〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体。
〔１２〕〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のキヌクリジン誘導体の有効量を投与することを特徴とする慢性閉塞性肺疾患の治療方法。
【発明の効果】
【００１２】
本発明のキヌクリジン誘導体（１）は、より長時間の気管支拡張作用を有し、かつ肺の炎症も抑制するため、ＣＯＰＤ治療薬として有用であり、特に慢性気管支炎のような炎症を伴うＣＯＰＤの治療に有用である。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
【図１】本発明化合物のメタコリン誘発気道収縮に対する作用を示す（投与１時間後）。
【図２】本発明化合物とアクリジニウム(特許文献１の実施例４４の化合物、Aclidinium)のメタコリン誘発気道収縮に対する作用を示す（投与９６時間後）。
【図３】本発明化合物のメタコリン誘発気道収縮に対する作用を示す（投与１２０時間後）。
【図４】本発明化合物とアクリジニウムの抗炎症作用を示す。

【発明を実施するための形態】
【００１４】
本発明のキヌクリジン誘導体は、次の一般式（１）で表される。
【００１５】
【化２】



(1)

【００１６】
（式中、R^1は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基又はハロアルコキシ基を示し；Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2Ｏ－を示し；ｍは１～５の整数を示し；Ｚは酸素原子又は硫黄原子を示し；ｌは０又は１の数を示し；ｎは０～４の整数を示し；X^-はアニオンを示し；キヌクリジン環の置換基は１，３－結合又は１，４－結合を示す。ただし、ｍが３、ｌが１、かつｎが０の場合、R^1はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基又はハロアルコキシ基を示す。）
【００１７】
一般式（１）中、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2Ｏ－を示すが、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－がより好ましい。
【００１８】
Ｚは、酸素原子又は硫黄原子を示すが、酸素原子がより好ましい。
【００１９】
R^1で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。低級アルキル基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基等が挙げられる。このうち、メチル基、エチル基がより好ましく、特にメチル基が特に好ましい。ハロアルキル基としては、１～３個のハロゲン原子が置換した炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基等が挙げられる。
【００２０】
R^1で示される低級アルコキシ基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基等が挙げられる。このうち、メトキシ基、エトキシ基がより好ましく、メトキシ基が特に好ましい。ハロアルコキシ基としては、１～３個のハロゲン原子が置換した炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはトリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基等が挙げられる。
【００２１】
R^1としては、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロ－C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はハロ－C_1－C_6アルコキシ基が好ましい。
【００２２】

また、R^1の置換位置は、特に限定されず、オルト位、メタ位又はパラ位が挙げられるが、オルト位又はパラ位が好ましく、特にパラ位がより好ましい。

【００２３】

ｍは１～５の整数を示し、２～５の整数がより好ましく、２～４の整数がさらに好ましく、３が特に好ましい。ｌは０又は１の数を示す。ｎは０～４の整数を示し、０～２の整数がより好ましく、０又は１がさらに好ましい。

ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１であり、ｎが０又は１であるのがより好ましく；ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１であり、ｎが０であるのがさらに好ましく；ｍが３であり、ｌ及びｎが０であるのがさらに好ましい。

【００２４】

X^-はアニオンを示し、ハロゲンアニオン、トリフルオロ酢酸アニオン、硫酸アニオン、硝酸アニオン、酢酸アニオン、シュウ酸アニオン、コハク酸アニオン等が挙げられるが、ハロゲンアニオン、トリフルオロ酢酸アニオンがより好ましい。

【００２５】

キヌクリジン環の置換基の結合位置は、１，３－結合又は１，４－結合を示し、１，３－結合がより好ましい。

【００２６】

本発明のキヌクリジン誘導体（１）の好ましい態様は、次のとおりである。

（１）Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、Ｚが酸素原子であり、R^1が、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロ－C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はハロ－C_1－C_6アルコキシ基であり、ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１であり、ｎが０又は１であり、X^-がハロゲンイオンである（ただし、R^1が水素原子のとき、ｍ＝３、ｌ＝１、かつｎ＝０ではない）。

【００２７】

（２）Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、Ｚが酸素原子であり、R^1が、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロ－C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はハロ－C_1－C_6アルコキシ基であり、ｍが２～５の整数であり、ｌが０又は１であり、ｎが０であり、X^-がハロゲンイオンである（ただし、R^1が水素原子のとき、ｍ＝３、ｌ＝１、かつｎ＝０ではない）。

【００２８】

（３）Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、Ｚが酸素原子であり、R^1が、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロ－C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基又はハロ－C_1－C_6アルコキシ基であり、ｍが２～５の整数であり、ｌ及びｎが０であり、X^-がハロゲンイオンである。

【００２９】

（４）Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、Ｚが酸素原子であり、R^1が水素原子であり、ｍが２～５の整数であり、ｌ及びｎが０であり、X^-がハロゲンイオンである場合。

【００３０】

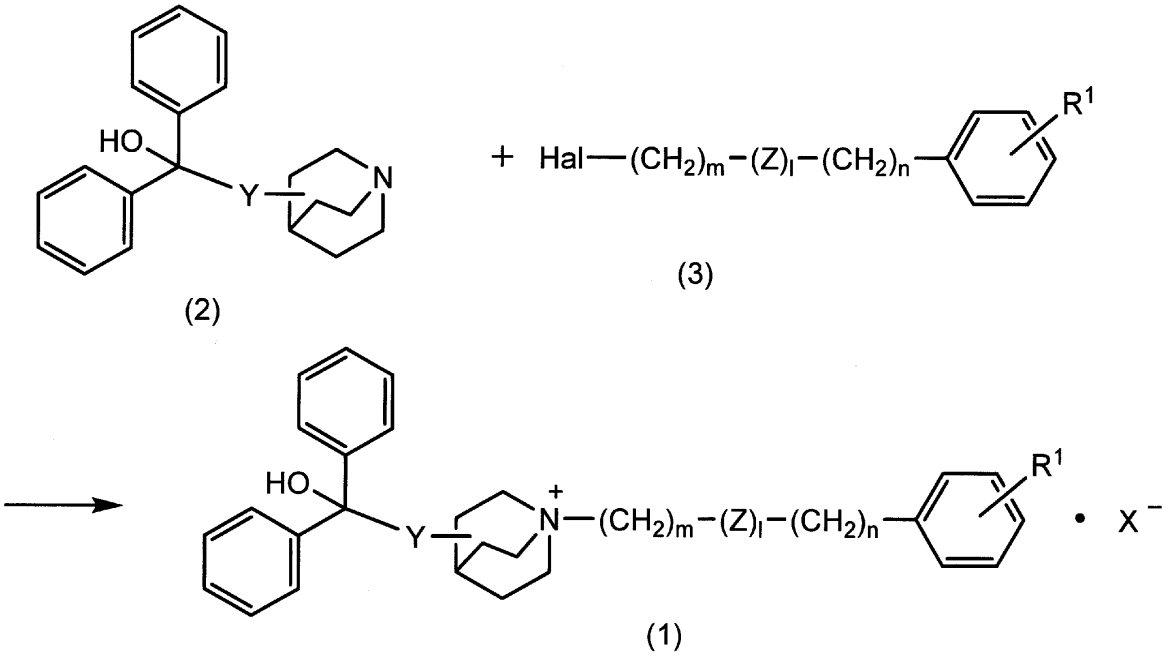
本発明のキヌクリジン誘導体（１）は、キヌクリジン骨格の３位の炭素原子が不斉炭素原子であることから、光学異性体が存在する。光学活性体及びラセミ体のいずれも含まれるが、（Ｒ）体が特に好ましい。

【００３１】

本発明のキヌクリジン誘導体（１）は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【００３２】

【化３】



【００３３】

（式中、Ｈａｌはハロゲン原子を示し、Ｙ、Ｚ、Ｒ[1]、ｌ、ｍ及びｎは前記と同じ）

【００３４】

すなわち、化合物（２）と化合物（３）とを反応させることにより、キヌクリジン誘導体（１）を製造することができる。

【００３５】

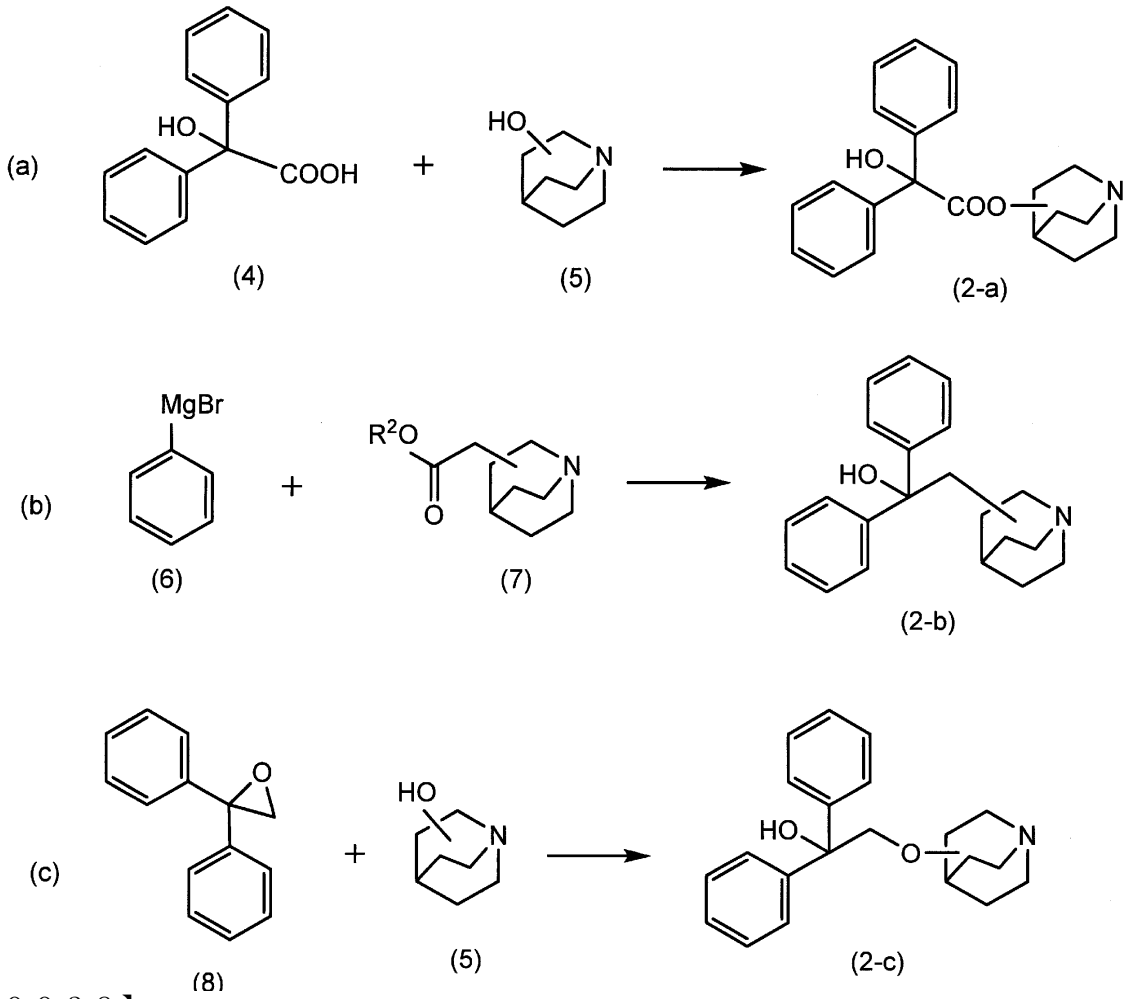
化合物（２）と化合物（３）の反応は、室温～１００℃程度に加熱することにより容易に進行する。反応溶媒としては、ジオキサン、アセトニトリル等を用いることができる。なお、化合物（２）のハロゲン原子（Ｈａｌ）としては、臭素原子、塩素原子等が用いられる。

【００３６】

原料化合物（２）（以下の化合物（２－ａ）、（２－ｂ）、（２－ｃ））は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【００３７】

【化４】



【００３８】

（式中、R^2はアルキル基を示す）

【００３９】

すなわち、ベンジル酸（４）とキヌクリジノール（５）とを縮合させることにより化合物（２－ａ）が得られる。ベンジル酸（４）とキヌクリジノール（５）との反応は、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）等の縮合剤の存在下に行うのが好ましい。反応は、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等の極性有機溶媒の存在下に行うのが好ましい。反応は、室温～溶媒の沸点の温度で１～２４時間撹拌して行うのが好ましい。

【００４０】

化合物（６）と化合物（７）とを反応させることにより、化合物（２－ｂ）が得られる。化合物（６）と化合物（７）との反応は、クラニャール反応であり、例えばテトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～溶媒の沸点の温度で３０分～２４時間撹拌して行うのが好ましい。

【００４１】

化合物（８）とキヌクリジノール（５）とを反応させることにより、化合物（２－ｃ）が得られる。化合物（８）とキヌクリジノール（５）との反応は、例えば水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等の極性有機溶媒中、室温～溶媒の沸点の温度で１～２４時間撹拌して行うのが好ましい。

【００４２】

化合物（２）は、単離して用いてもよいが、単離することなく次の反応に用いてもよい。反応終了後は、抽出、溶媒留去、クロマトグラフィーにより精製することができる。また、本発明の目的物（１）の精製手段も同様に行うことができる。

なお、本発明化合物（１）の光学活性体を得るには、（＋）キヌクリジノール、（－）

キヌクリジノール、（＋）キヌクリジン酢酸エステル又は（－）キヌクリジン酢酸エステルを用いればよい。

【００４３】

本発明のキヌクリジン誘導体（１）は、後記実施例に示すように、持続的かつ強力な気管支拡張作用を有するとともに、優れた抗炎症作用を有することから、肺気腫及び慢性気管支炎の症状を呈するＣＯＰＤ治療剤として有用である。特に、炎症を伴なうＣＯＰＤの治療薬として有用である。

【００４４】

本発明化合物（１）のＣＯＰＤ治療剤の投与形態としては、吸入剤、経気道剤、点鼻剤、注射剤、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤）、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、坐剤等が挙げられる。このうち、吸入剤、経気道剤、点鼻剤、経口剤が特に好ましい。これらの医薬組成物の形態とするには、薬学的に許容される担体とともに製剤化することができる。そのような担体としては、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、乳糖、ブドウ糖、Ｄ－マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸－水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサール、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【００４５】

吸入剤、経気道剤は気管、気管支、肺等の各組織へ到達させるための医薬組成物を意味し、好適には点鼻剤又は経鼻若しくは経肺投与に適した組成物であり、これらはネブライザー、アトマイザー、スポイト、ピペット、カニューレなどで投与すると効果的である。

【００４６】

本発明化合物（１）は、抗コリン作用を有する薬物、例えばイプラトロピウム、スコポラミン、ピレンゼピン、チオトロピウム、オキシトロピウム、アクリジニウム、グリコピロニウム、ウメクリジニウム、またはβ2刺激薬、例えばインダカテロール、ビランテロール、サルメテロール、ホルモテロールなどと併用投与することにより効果的に使用することができる。また、ステロイド剤と併用することにより効果的に治療効果を発揮する。

【００４７】

さらに、本発明の医薬組成物製剤中における本発明の有効成分（キヌクリジン誘導体（１））の含有量は、製剤の形態によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して０．０１～１００質量％、好ましくは１～１００質量％である。

【００４８】

本発明のＣＯＰＤ治療剤の投与量は、投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、キヌクリジン誘導体（１）として、成人に対して１日あたり１．０μｇ～１０ｍｇであるのが好ましい。またこの投与量は１日に１～４回に分けて投与することもできるが、好ましくは１日１回である。

【実施例】

【００４９】

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【００５０】

試験例１（ヒトM_3受容体アンタゴニスト活性）

受容体結合能の測定は、遺伝子導入したヒトM_3受容体発現したＣＨＯ細胞膜、１－［Ｎ－メチル－^{3}Ｈ］スコポラミンメチルブロマイド（［^{3}Ｈ］ＮＭＳ、８２Ｃｉmmolの特異

的な活性）を用いて行った。細胞膜のタンパク質濃度は1wellあたり２μｇ、［^{3}H］ＮＭＳ濃度は、１．０nMであった。

拮抗剤濃度の範囲（10^{-4}～10^{-11}M）は、比較曲線を作成することにより試験した。不特定な結合は１μＭのアトロピンの存在下で測定した。

試薬は結合緩衝液（リン酸バッファー／食塩水）にて、全量が１００μＬになるようにした。平衡になるように室温で２時間インキュベーションを行った後、反応混合液は０．０５％ポリエチレンイミンを含有する洗浄バッファーで１時間前処理したＧＦ／Ｃフィルタープレートに移植した。

結合した［^{3}H］ＮＭＳ及び遊離な［^{3}H］ＮＭＳを、迅速真空濾過により分離し、リンスバッファー（５０mMトリス、１００mM食塩水、pH７．４）で３回洗浄した。得られたフィルターを乾燥後、固形シンチレーターＭｅｌｔｉＬｅｘＡ（PerkinElmer））を融着させてβ－カウンター（MicroBeta microplate scintillation counter(Trilux)）を用いて測定し、定量した。

Ｋｉ値は以下の式により算出した。（［Ｌ］；［^{3}H］ＮＭＳ濃度，Ｋｄ；［^{3}H］ＮＭＳの解離定数）

（数１）

$$Ki = IC50 / (1 + [L] / Kd)$$

【００５１】

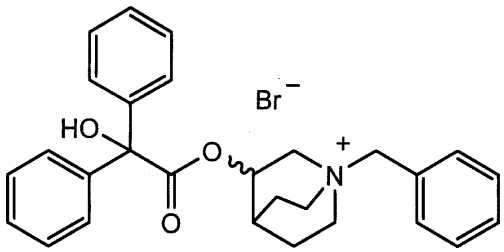
得られた化合物のＫｉ値(nM)は、各実施例に示した。

【００５２】

実施例１

【００５３】

【化５】



(1-1)

【００５４】

ベンジル酸１．５ｇ（６．５７mmｏｌ）、（±）キヌクリジノール９９７mｇ（７．８５mmｏｌ）、カルボジイミダゾール（ＣＤＩ）１．５９ｇ（９．８５mmｏｌ）をＤＭＦ１５mＬ中に添加し、三級アミンを得、その三級アミン１．６ｇ（４．８mmｏｌ）とベンジルブロミド１．０８ｇ（６．４mmｏｌ）をジオキサン６０mｌ中に添加し、化合物（１－１）を２．２４ｇ（収率６５％）得た。

【００５５】

^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ=7.26-7.33(m,10H),7.47-7.55(m,5H),6.76(s,1H),5.21(br,1H),4.47(dd,J=13.1,10.5Hz,2H),3.40(d,J=7.8Hz,1H),3.86(dd,J=11.2,8.4Hz,1H),3.32(m,2H),3.25(d,J=13.9Hz,1H),3.01(br,1H),2.22(br,1H),1.51-1.93(m,4H)

mp 219.2-220.4℃

Ki(M_3receptor)=4.12nM

【００５６】

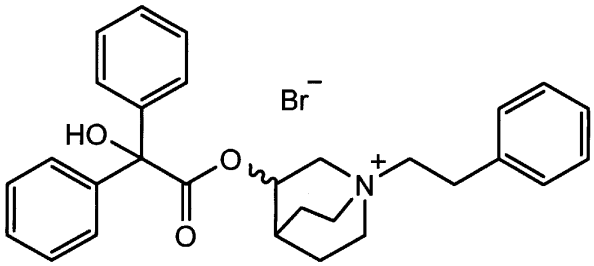
実施例２～実施例４１

実施例１と同様にして実施例２～４１の化合物を得た。得られた化合物のM_3受容体に対するＫｉ値も示した。

【００５７】

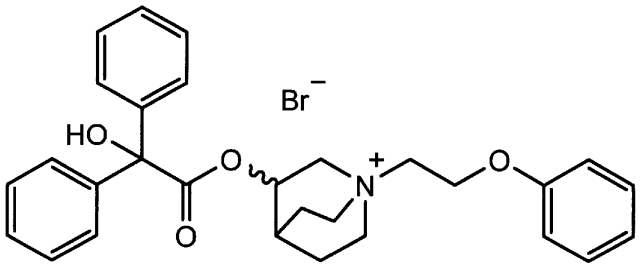
実施例２（化合物（１－２））

【００５８】
【化６】



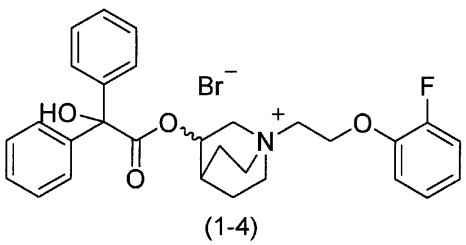
(1-2)

【００５９】
^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ=7.24-7.41(m,15H),6.79(s,1H),5.26(br,1H),3.91(m,1H),3.35-3.60(m,6H),2.89-3.14(m,3H),2.28(br,1H),1.53-1.99(m,4H)
mp 223.2-223.9℃
Ki(M_3receptor)=0.083nM
【００６０】
実施例３（化合物（１－３））
【００６１】
【化７】



(1-3)

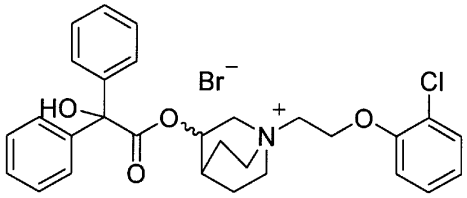
【００６２】
^{1}H NMR(DMSO-d_6)：δ=6.94-7.52(m,15H),6.75(s,1H),5.20(br,1H),4.37(m,2H),4.01(m,1H),3.15-3.66(m,6H),3.12(m,1H),2.24(m,1H),1.50-1.94(m,4H)
mp 213.5-214.2℃
Ki(M_3 receptor)=0.13nM
【００６３】
実施例４（化合物（１－４））
【００６４】
【化８】



(1-4)

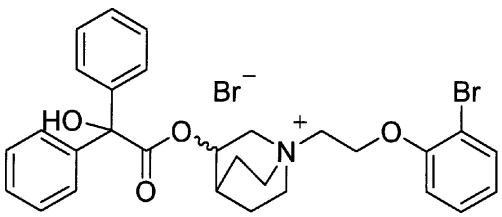
【００６５】
^{1}H NMR (DMSO-d_6)： δ=7.01-7.38(m,14H),6.77(s,1H),5.23(m,1H),4.05(m,1H),3.74(m,2H

),3.20-3.41(m,6H),3.14(m,1H),2.27(m,1H),1.91(m,2H),1.52-1.70(m,2H)
mp 223.4-224.1 ℃
Ki (M3 receptor) = 0.114 nM
【００６６】
実施例５（化合物（１－５））
【００６７】
【化９】



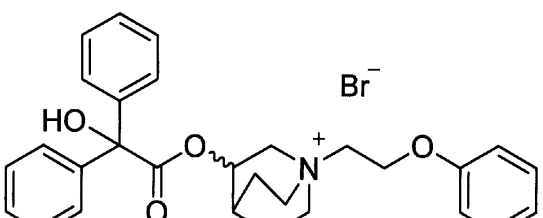
(1-5)

【００６８】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.02-7.48(m,14H),6.95(s,1H),5.24(m,1H),4.02(m,1H),3.89(m,2H),3.21-3.42(m,6H),3.24(m,1H),2.20(m,1H),1.45-1.90(m,4H)
mp 211.4-212.2 ℃
Ki (M3 receptor) = 2.39 nM
【００６９】
実施例６（化合物（１－６））
【００７０】
【化１０】



(1-6)

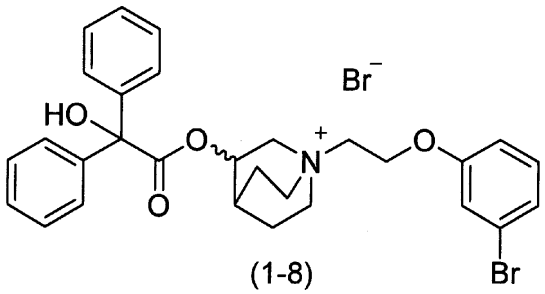
【００７１】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=6.95-7.62(m,14H),6.89(s,1H),5.22(m,1H),4.04(m,1H),3.78(m,2H),3.40-3.60(m,6H),3.21(m,1H),2.22(m,1H),1.55-1.98(m,4H)
mp 202.9-203.9 ℃
Ki (M3 receptor) = 0.458nM
【００７２】
実施例７（化合物（１－７））
【００７３】
【化１１】



(1-7)

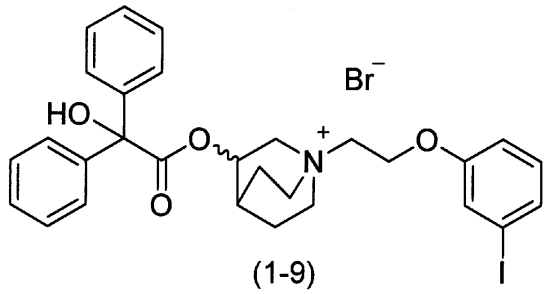
【００７４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=6.95-7.36 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.40-3.68 (m, 6H), 3.14 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.49-1.92 (m, 4H).
mp 182-184 ℃
【００７５】
実施例８（化合物（１－８））
【００７６】
【化１２】



(1-8)

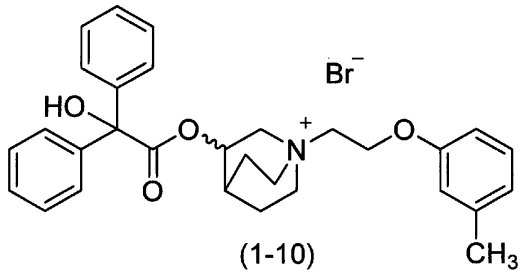
【００７７】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 6.91-7.36 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.40-3.69 (m, 6H), 3.12 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.49-1.96 (m, 4H).
mp 188-190 ℃
【００７８】
実施例９（化合物（１－９））
【００７９】
【化１３】



(1-9)

【００８０】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 6.95-7.36 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.39-3.67 (m, 6H), 3.11 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.49-1.96 (m, 4H).
mp 150-153 ℃
【００８１】
実施例１０（化合物（１－１０））
【００８２】

【化１４】



(1-10)

【００８３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 6.80-7.25 (m, 14H), 6.77 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.39-3.67 (m, 6H), 3.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.49-1.99 (m, 4H).

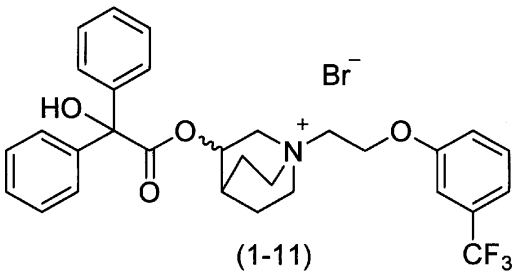
mp 169-173 ℃

【００８４】

実施例１１（化合物（１－１１））

【００８５】

【化１５】



(1-11)

【００８６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 7.22-7.55 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.41-3.71 (m, 6H), 3.14 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.50-1.83 (m, 4H).

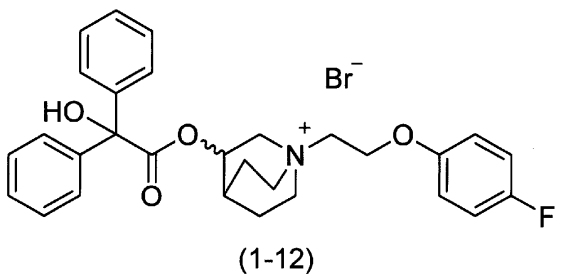
mp 155-157 ℃

【００８７】

実施例１２（化合物（１－１２））

【００８８】

【化１６】



(1-12)

【００８９】

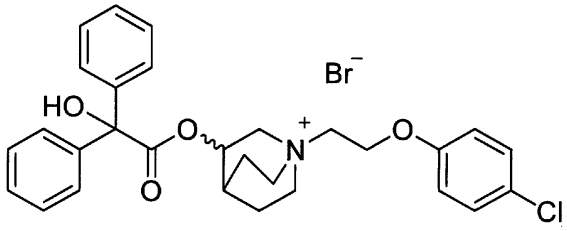
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 7.12-7.35 (m, 14H), 6.76 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 6H), 3.16 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.48-1.83 (m, 4H).

mp 211-213 ℃

【００９０】

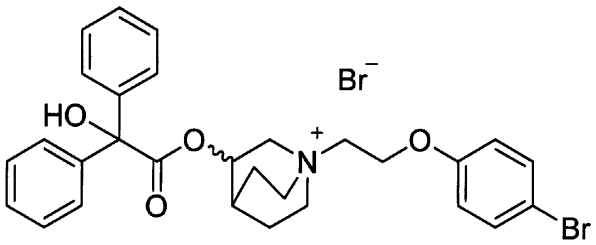
実施例１３（化合物（１－１３））

【００９１】
【化１７】



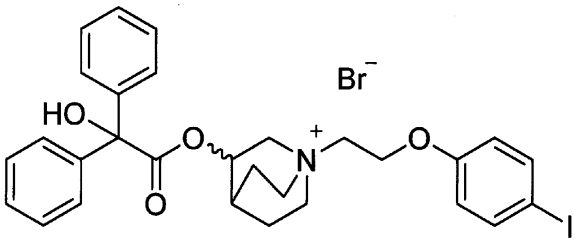
(1-13)

【００９２】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.95-7.37 (m, 14H), 6.76 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.40-3.71 (m, 6H), 3.16 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.48-1.87 (m, 4H).
mp 205-207 ℃
【００９３】
実施例１４（化合物（１－１４））
【００９４】
【化１８】



(1-14)

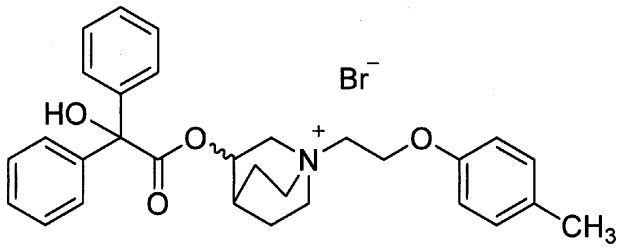
【００９５】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.47-7.47 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 10H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.67-3.68 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.48-1.52 (m, 1H).
mp 195-196 ℃
【００９６】
実施例１５（化合物（１－１５））
【００９７】
【化１９】



(1-15)

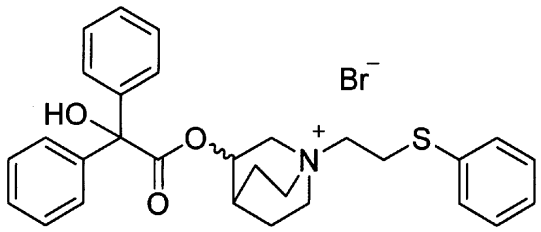
【００９８】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.61-7.63 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 10H), 6.78-6.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 2H),

3.39-3.53 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.48-1.52 (m, 1H).
mp 185-188 ℃
【００９９】
実施例１６（化合物（１－１６））
【０１００】
【化２０】



(1-16)

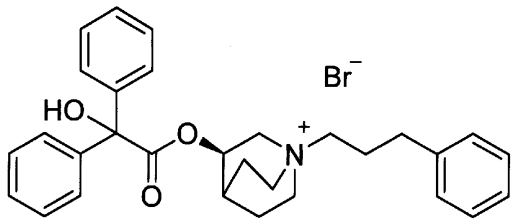
【０１０１】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.24-7.36 (m, 10H), 7.09-7.10 (m, 2H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 4H), 3.11-3.16 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.47-1.52 (m, 1H).
mp 203-204 ℃
【０１０２】
実施例１７（化合物（１－１７））
【０１０３】
【化２１】



(1-17)

【０１０４】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.22-7.39 (m, 15H), 6.75 (s, 1H), 5.19 (br, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 8H), 3.04-3.09 (m, 1H), 2.23 (br, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.45-1.49 (m, 1H).
mp 176-177 ℃
【０１０５】
実施例１８（化合物（１－１８））
【０１０６】

【化２２】



(1-18)

【０１０７】

^{1}H NMR(DMOS-d_6)：δ=7.19-7.39(m,15H),6.75(s,1H),5.20(br,1H),3.93(m,1H),3.33-3.40(m,2H),3.14-3.22(m,4H),2.99(m,1H),2.56(t,J=7.9Hz,2H),2.25(br,1H),1.52-1.97(m,6H)

mp 243.1-244.4℃

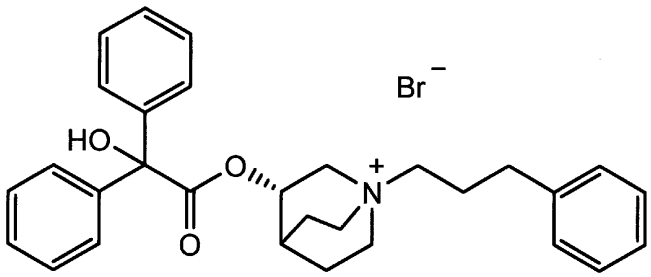
Ki(M_3 receptor)=0.014nM

【０１０８】

実施例１９（化合物（１－１９）（Ｓ）体）

【０１０９】

【化２３】



(1-19)

【０１１０】

NMRは実施例１８と同じ

mp 243.2-244.1℃

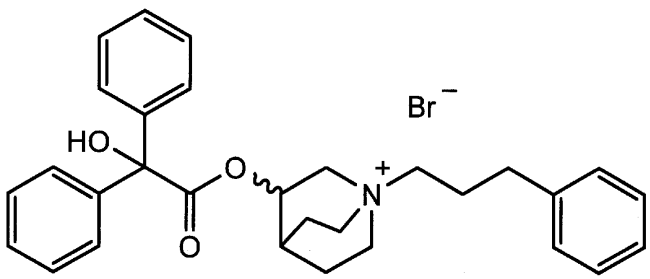
Ki(M_3 receptor)=2.09nM

【０１１１】

実施例２０（化合物（１－２０））

【０１１２】

【化２４】

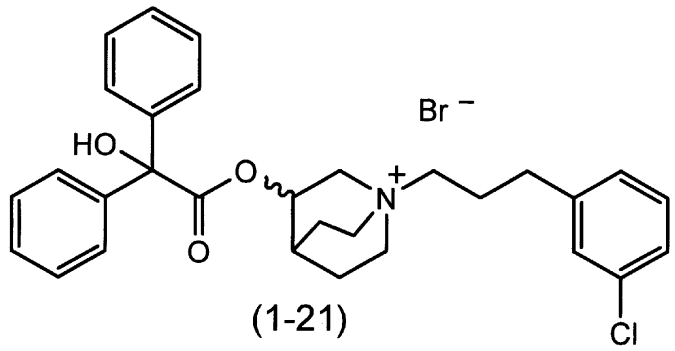


(1-20)

【０１１３】

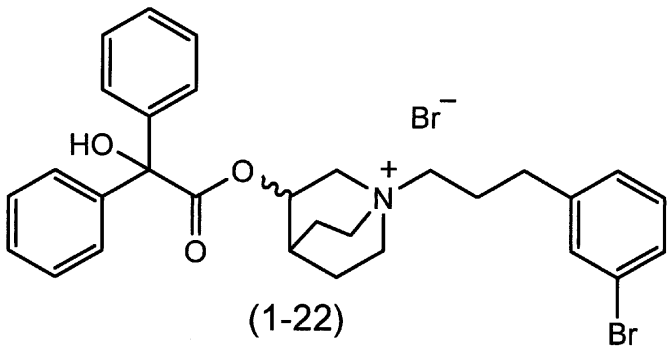
NMRは実施例１８と同じ

mp 210.5-211.1℃
Ki(M_3receptor)=0.029nM
【０１１４】
実施例２１（化合物（１－２１））
【０１１５】
【化２５】



(1-21)

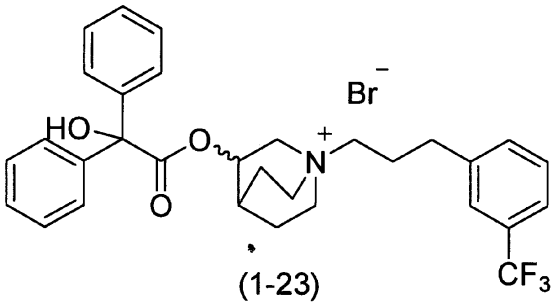
【０１１６】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 7.20-7.36 (m, 14H), 6.76 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.47-2.22 (m, 7H).
mp 131-133 ℃
【０１１７】
実施例２２（化合物（１－２２））
【０１１８】
【化２６】



(1-22)

【０１１９】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ= 7.23-7.48 (m, 14H), 6.74 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.14-3.52 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.48-2.23 (m, 7H).
mp 194-195 ℃
【０１２０】
実施例２３（化合物（１－２３）
【０１２１】

【化２７】



(1-23)

【０１２２】

^{1}H NMR (DMOS-d_6): δ7.23-7.63(m,14H), 6.76(s,1H), 5.19(m,1H), 3.85(m,1H), 3.23-3.40(m,6H), 2.96(m,1H), 2.64(m,2H), 1.48-2.23(m,7H).

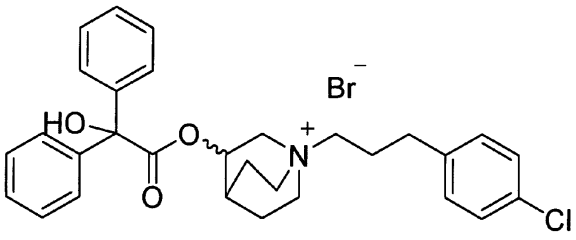
mp 168-169 ℃

【０１２３】

実施例２４（化合物（１－２４））

【０１２４】

【化２８】



(1-24)

【０１２５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.24-7.29(m,14H),6.73(s,1H),5.17(m,1H), 3.83(m,1H),3.21-3.38(m,6H),3.05(m,1H),2.53(m,2H),1.47-2.22(m,7H)

mp 211.5-212.1 ℃

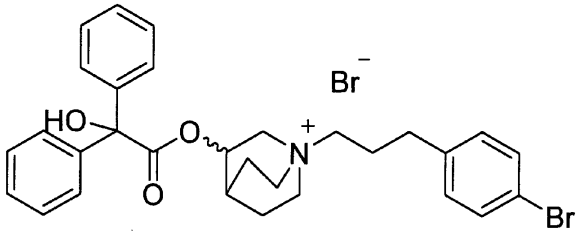
Ki (M3 receptor) = 0.31nM

【０１２６】

実施例２５（化合物（１－２５））

【０１２７】

【化２９】



(1-25)

【０１２８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.18-7.48(m,14H),6.74(s,1H),5.17(m,1H),3.83(m,1H),3.11-3.37(m,6H),3.01(m,1H),2.53(m,2H),1.48-2.22(m,7H)

mp 219.5-219.9 ℃

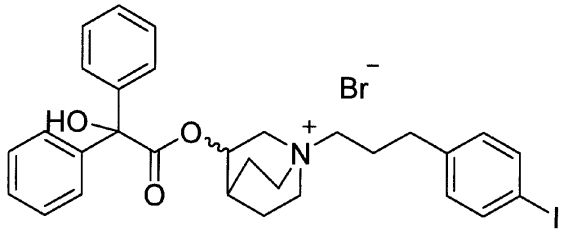
Ki (M3 receptor) = 1.26nM

【０１２９】

実施例２６（化合物（１－２６））

【０１３０】

【化３０】



(1-26)

【０１３１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.04-7.65 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.10-3.38 (m, 6H), 2.98 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.48-1.90 (m, 6H).

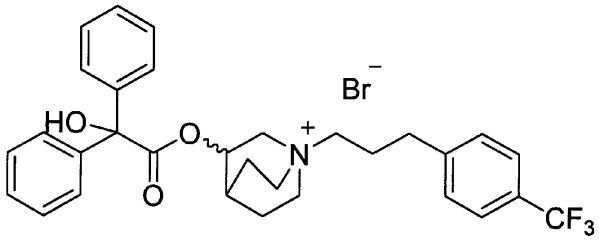
mp 184-185 ℃

【０１３２】

実施例２７（化合物（１－２７））

【０１３３】

【化３１】



(1-27)

【０１３４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.36-7.66 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.14-3.39 (m, 6H), 3.14 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.49-2.42 (m, 7H).

mp 221.5-221.9 ℃

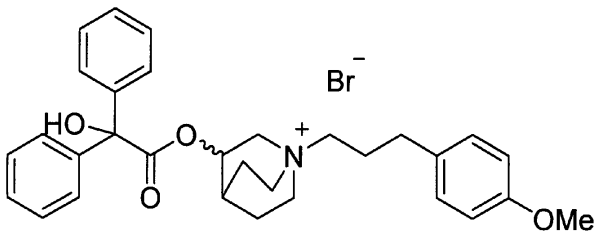
Ki (M3 receptor) = 0.67ｎM

【０１３５】

実施例２８（化合物（１－２８））

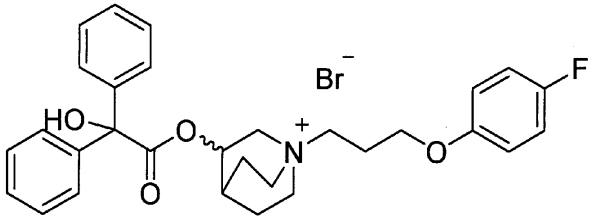
【０１３６】

【化３２】



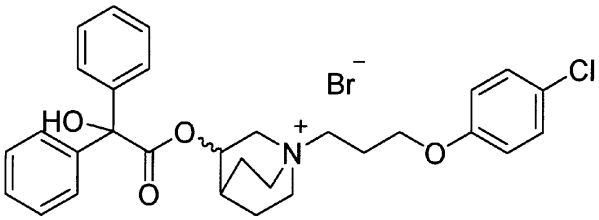
(1-28)

【０１３７】
^{1}H NMR (DMOS-d6): δ=6.82-7.40(m,15H),5.21(m,1H),3.85(m,1H),3.70(s,3H),3.10-3.40(m,6H),2.98(m,1H),2.51(m,2H),1.48-2.22(m,7H)
mp 218.3-218.9 ℃
Ki (M3 receptor) = 1.29nM
【０１３８】
実施例２９（化合物（１－２９））
【０１３９】
【化３３】



(1-29)

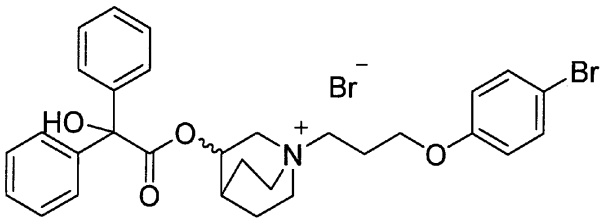
【０１４０】
^{1}H NMR(DMOS-d_6): δ=6.92-7.38(m,14H),6.77(s,1H),5.20(m,1H),3.91(m,3H),3.27-3.44(m,6H),3.06(m,1H),1.47-2.11(m,7H)
mp 211.1-212.0℃
Ki(M_3 receptor)=0.19nM
【０１４１】
実施例３０（化合物（１－３０））
【０１４２】
【化３４】



(1-30)

【０１４３】
^{1}H NMR(DMOS-d_6): δ=6.93-7.38(m,14H),6.77(s,1H),5.20(m,1H),3.98-4.00(m,3H),3.27-3.45(m,6H),3.04(m,1H),1.47-2.1 (m,7H)
mp 208.8-210.0℃
Ki(M_3 receptor)=0.084nM
【０１４４】
実施例３１（化合物（１－３１））
【０１４５】

【化３５】



(1-31)

【０１４６】

^{1}H NMR(DMOS-d_6)：δ=6.75-7.44(m,15H),5.19(br,1H),3.87-3.98(m,3H),3.27-3.43(m,5H),3.01(m,1H),1.49-2.46(m,8H)

mp 214.5-215.4℃

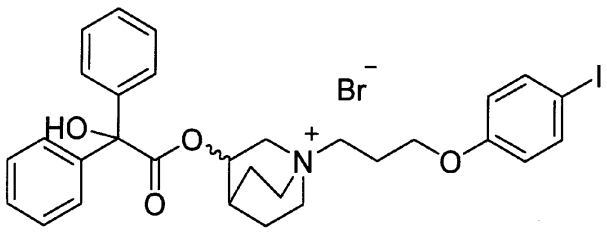
Ki(M_3receptor)=0.32nM

【０１４７】

実施例３２（化合物（１－３２））

【０１４８】

【化３６】



(1-32)

【０１４９】

^{1}H NMR(DMOS-d_6)：δ=7.26-7.58(m,14H),6.75(m,3H),5.19(br,1H),3.90(m,3H),3.27-3.41(m,6H),3.04(m,1H),1.47-2.24(m,7H)

mp 208.1-209.0℃

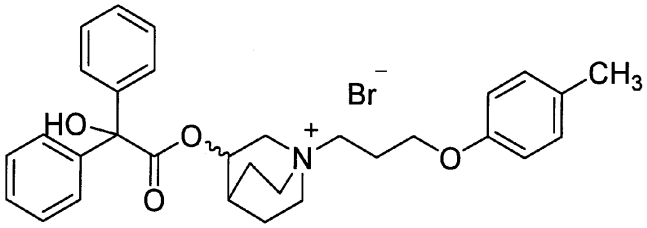
Ki(M_3 receptor)=0.22nM

【０１５０】

実施例３３（化合物（１－３３））

【０１５１】

【化３７】



(1-33)

【０１５２】

^{1}H NMR(DMOS-d_6)：δ=6.75-7.38(m,15H),5.20(br,1H),3.95(m,3H),3.27-3.43(m,6H),3.06(m,1H),1.48-2.24(m,10H)

mp 218.1-219.3℃

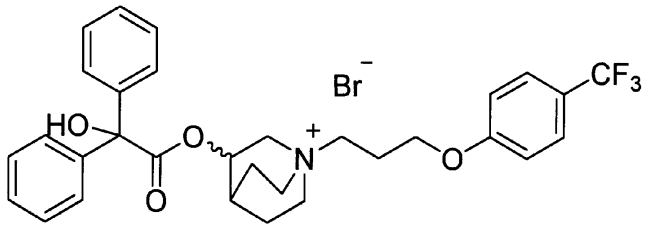
Ki(M_3 receptor)=0.058nM

【０１５３】

実施例３４（化合物（１－３４））

【０１５４】

【化３８】



(1-34)

【０１５５】

^{1}H NMR(DMOS-d_6): δ=7.10-7.65(m,14H),6.74(s,1H),5.21(br,1H),4.09(m,2H),3.93(m,1H),3.28-3.45(m,6H),3.03(m,1H),1.49-2.25(m,7H)

mp 210.5-211.2℃

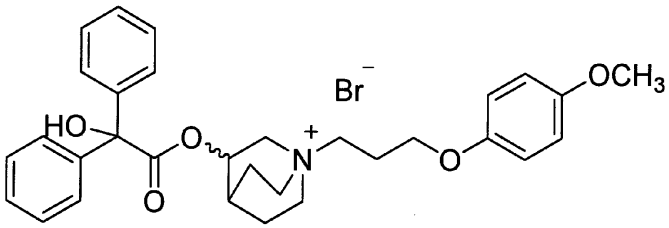
Ki(M_3receptor)=2.7nM

【０１５６】

実施例３５（化合物（１－３５））

【０１５７】

【化３９】



(1-35)

【０１５８】

^{1}H NMR(DMOS-d_6): δ=6.75-7.38(m,15H),5.20(br,1H),3.90(m,3H),3.66(s,3H),3.27-3.44(m,6H),3.05(m,1H),1.49-2.24(m,10H)

mp 213.4-214.3℃

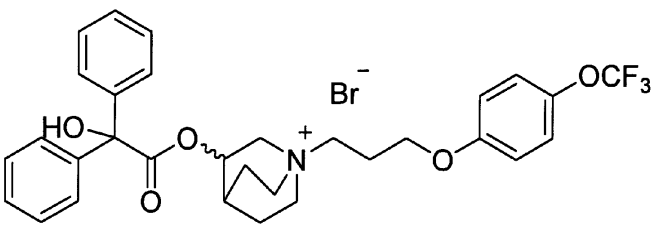
Ki(M_3 receptor)=5.89nM

【０１５９】

実施例３６（化合物（１－３６））

【０１６０】

【化４０】



(1-36)

【０１６１】

^{1}H NMR(DMOS-d_6):δ=7.01-7.38(m,14H),6.76(s,1H),5.20(br,1H),4.02(m,3H),3.36-3.45(m,6H),3.06(m,1H),1.48-2.24(m,7H)

mp 215.1-216.9℃

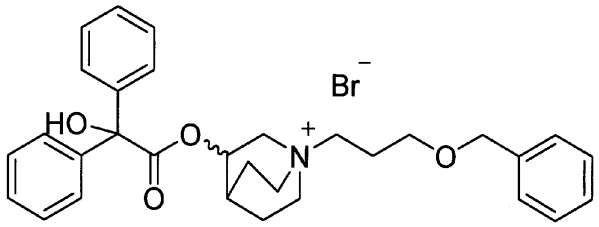
Ki(M_3 receptor)=0.39nM

【０１６２】

実施例３７（化合物（１－３７））

【０１６３】

【化４１】



(1-37)

【０１６４】

^{1}H NMR(DMOS-d_6):δ=7.27-7.40(m,15H),6.76(s,1H),5.21(br,1H),4.46(s,2H),3.85(m,1H),3.46(t,J=5.8Hz,2H),3.21-3.39(m,6H),3.03(m,1H),2.25(m,1H),1.49-1.95(m,6H)

mp 228.2-229.9℃

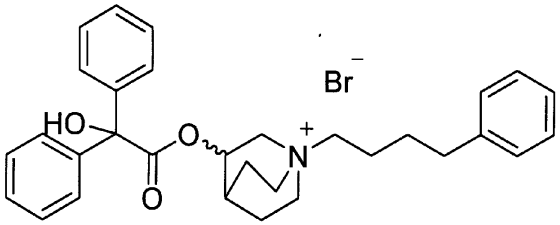
Ki (M_3 receptor)=2.70nM

【０１６５】

実施例３８（化合物（１－３８））

【０１６６】

【化４２】



(1-38)

【０１６７】

^{1}H NMR(DMOS-d_6):δ=7.19-7.39(m,15H),6.76(s,1H),5.20(br,1H),3.80(m,1H),3.31-3.40(m,3H),3.18(m,3H),2.95(m,1H),2.60(m,2H),2.25(br,1H),1.55-1.91(m,8H)

mp 224.2-224.9℃

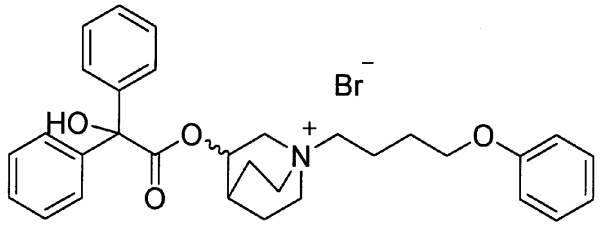
Ki (M_3 receptor)=0.63nM

【０１６８】

実施例３９（化合物（１－３９））

【０１６９】

【化４３】



(1-39)

【０１７０】

^{1}H NMR(DMOS-d_6):δ=6.91-7.40(m,15H),6.77(s,1H),5.20(br,1H),3.99(t,J=5.4Hz,2H),3.86(m,1H),3.19-3.41(m,6H),3.01(m,1H),2.26(br,1H),1.49-1.98(m,8H)

mp 194.5-195.5℃

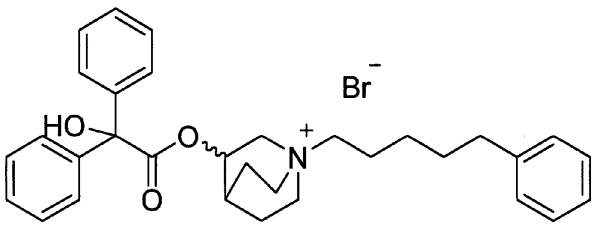
Ki(M_3 receptor)=2.98nM

【０１７１】

実施例４０（化合物（１－４０））

【０１７２】

【化４４】



(1-40)

【０１７３】

^{1}H NMR(DMOS-d_6):δ=7.15-7.40(m,15H),6.77(s,1H),5.23(br,1H),3.82(m,1H),3.26-3.34(m,3H),3.10-3.22(m,3H),2.96(m,1H),2.58(t,J=7.6Hz,2H),2.25(m,1H),1.21-1.98(m,10H)

mp 201.1-202.4℃

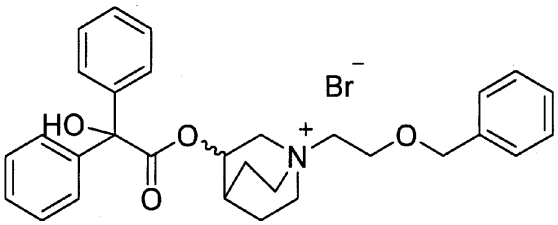
Ki(M_3 receptor)=2.53nM

【０１７４】

実施例４１（化合物（１－４１））

【０１７５】

【化４５】



(1-41)

【０１７６】

^{1}H NMR (DMOS-d_6): δ7.27-7.48(m,15H), 6.77(s,1H), 5.20(br,1H), 4.49(br,1H), 3.96(m,1H), 3.80(m,3H), 3.37-3.63(m,7H), 3.22(m,1H), 2.26(m, 1H), 53-1.95(m,3H)

mp 222.3？223.3 ℃

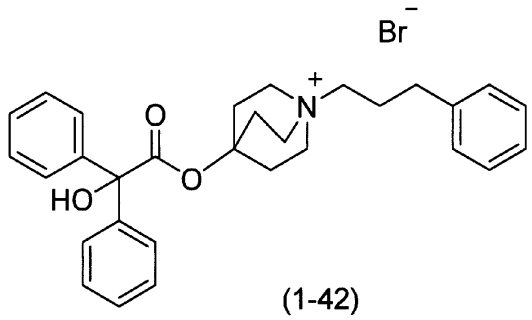
Ki (M3 receptor) = 0.12nM

【０１７７】

実施例４２（化合物（１－４２））

【０１７８】

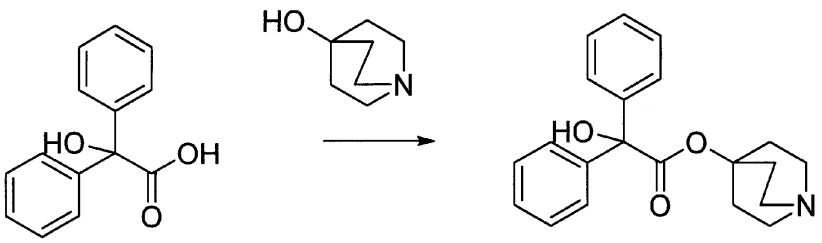
【化４６】



(1-42)

【０１７９】

【化４７】



【０１８０】

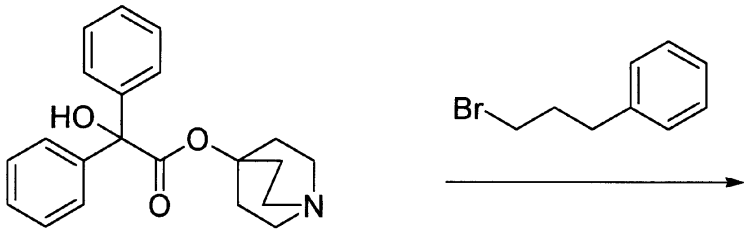
（１）Ａｒ雰囲気下、ベンジル酸２．００ｇ、ｄｒｙ　ＤＭＦ　１６ｍＬを仕込み、２５℃～３０℃でＣＤＩ　２．１３ｇを１０分かけて分割添加した。その後、同温度で１時間撹拌を行った。

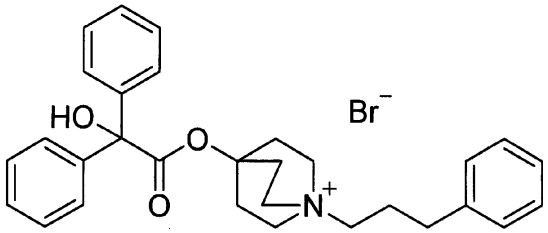
次に５℃～１０℃でキヌクリジノール１．２３ｇを添加後、ＮａＨ（６０％）０．３５１ｇを添加し、２０℃～３０℃で４日間撹拌を行った。

反応液を内温５℃～１０℃まで冷却し、水１２０ｍＬにゆっくりと滴下した（白色結晶析出）。内温５℃～１０℃で６時間程度の熟成撹拌後、析出結晶をろ取し、水２０ｍＬ×３洗浄、５０℃～５５℃にて４時間の減圧乾燥を行い、ベンジル酸キヌクリジノールエステルを白色結晶として得た。

【０１８１】

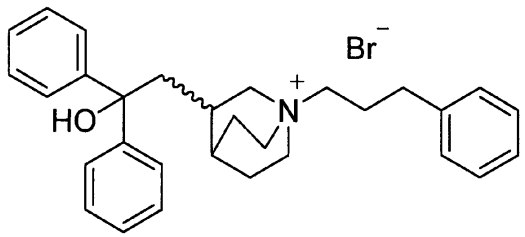
【化４８】





(1-42)

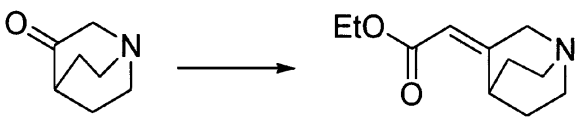
【０１８２】
（２）Ａｒ雰囲気下、ベンジル酸キヌクリジノールエステル１．５０ｇ、ｄｒｙ　アセトン３０ｍＬを仕込み、２０℃～３０℃で３－フェニルプロピルブロミド１．３５ｍＬを添加し、同温度で２日間（４５ｈ）撹拌を行った。
　反応液を４時間の氷冷撹拌後、析出結晶をろ取、ＩＰＥ：３０ｍＬ（２０Ｖ）×３洗浄、バス温：５０℃～５５℃にて３時間の減圧乾燥を行い、目的物を白色結晶として、１．８６ｇ得た。
【０１８３】
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.21-7.36 (m, 15H), 6.62 (s, 1H), 3.57-3.60 (m, 6H), 3.16-3.31 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.26-2.30 (m, 6H), 1.93-1.96 (m, 1H).
mp 231-234℃
【０１８４】
実施例４３（化合物（１－４３））
【０１８５】
【化４９】



(1-43)

【０１８６】

【化５０】



【０１８７】

（１）Ａｒ雰囲気下、ジエチルホスホ酢酸エチルエステル７．４９ｍＬ、ｄｒｙ　ＴＨＦ　６８ｍＬを仕込み、８℃～１５℃でＮａＨ（６０％）１．５ｇを添加し同温度で３０分撹拌を行った。

次にキヌクリジン－３－オン４．２７ｇのｄｒｙ　ＴＨＥ　１７ｍＬ溶液を滴下し、室温で３時間撹拌後、５０℃～５５℃で終夜撹拌を行った。

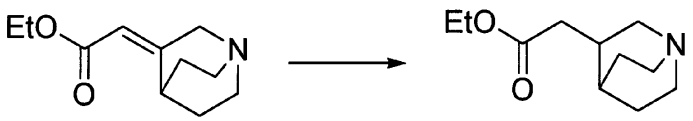
ＴＬＣにて原料の焼失を確認後、氷水２００ｍＬおよびＥｔＯＡｃ　２００ｍＬに反応液を注加後、暫く撹拌を行った。

これを静置・分液後、得られた有機層を生理食塩水２００ｍＬにて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮させて濃縮残渣を得た。

上記で得た濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマト精製（ＮＨシリカゲル：１２０ｇ，Ｈｅｐｔａｎｅ／ＥｔＯＡｃ＝９／１～１／１）にて精製後、無色オイルとして３－キヌクリジリデン－酢酸エチルエステル６．４３ｇを得た。

【０１８８】

【化５１】



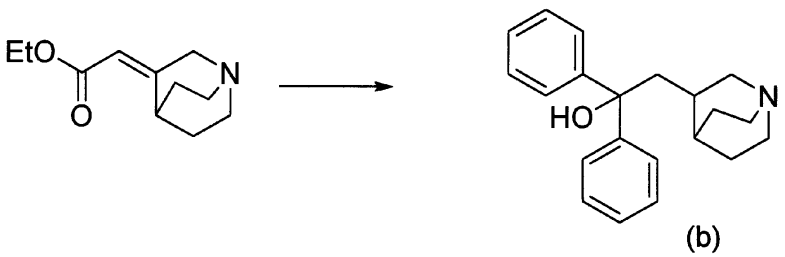
【０１８９】

（２）（１）で得られた化合物６．００ｇ、ＥｔＯＨ　６０ｍＬを仕込み、１０％Ｐｄ－Ｃ（５０％　ｗｅｔ）０．６ｇを添加後、H_2雰囲気下、常圧・室温にて終夜の水素添加撹拌を行った。

ＴＬＣにて原料の焼失を確認後、Ｐｄ－Ｃをセライトろ過、ＥｔＯＨ洗浄を行い、ろ液を減圧濃縮しキヌクリジン－３－酢酸エチルエステルを無色オイルとして６．０５ｇ（収率：９９．８％）得た。

【０１９０】

【化５２】



【０１９１】

（３）Ａｒ雰囲気下、キヌクリジン－３－酢酸エチルエステル２．３０ｇ、ｄｒｙ　ＴＨＦ　２２ｍＬを仕込み、４℃～６℃で３Ｍ　ＰｈＭｇＢｒ／ＴＨＦ溶液１．９０ｍＬを３０分で滴下し、５０℃～５５℃で４時間撹拌を行った。

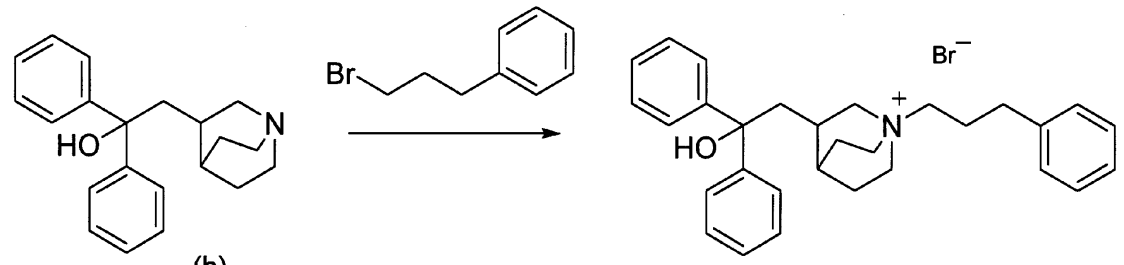
ＴＬＣにて原料の消失を確認後、反応液を氷冷し、飽和NH_4Cl水溶液２０ｍＬをゆっくりと滴下し、反応をクエンチした。

析出固体をろ取、H_2O洗浄、減圧乾燥し、目的物の処理粗体を白色結晶として、３７

．０ｇ得た。これをシリカゲルカラムクロマト精製〔ＮＨシリカゲル：３７ｇ、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ＝１０／１〕を行い、目的物を含むフラクションを減圧濃縮させて得た。
得られた残渣をＭｅＯＨ－ＴＨＦ－ＩＰＥで晶析させて目的物（ｂ）を白色結晶として、１．８６ｇ得た。

【０１９２】

【化５３】



【０１９３】

（４）Ａｒ雰囲気下、化合物（ｂ）１．８６ｇ、ｄｒｙ　アセトン３７ｍＬを仕込み、２０℃～３０℃で３－フェニルプロピルブロミド１．８４ｍＬを添加し、同温度で４日（９０ｈ）撹拌を行った。

反応液を２時間の氷冷撹拌後、析出結晶をろ取、ＩＰＥ　４０ｍＬ×３洗浄、５０℃～５５℃にて３時間の減圧乾燥を行い、化合物（１－４２）の処理粗体を白色結晶として、２．４８ｇ得た。この結晶２．４８ｇをＭｅＣＮ－H_2Oで溶解後、ＭｅＣＮにて晶析させて、化合物（１－４２）を白色結晶として、０．９０５ｇ得た。

【０１９４】

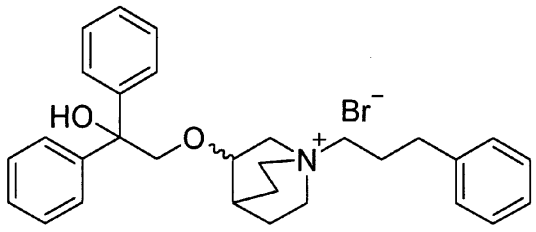
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.18-7.47 (m, 15H), 5.68 (s, 1H), 3.22-3.31 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 5H), 1.62-2.12 (m, 7H).
mp 194-197℃

【０１９５】

実施例４４（化合物（１－４４））

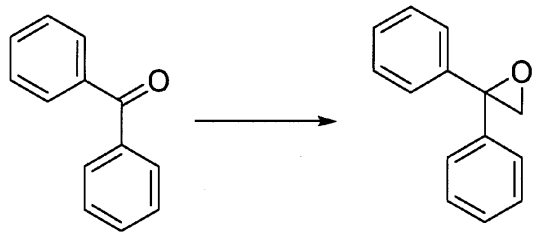
【０１９６】

【化５４】



【０１９７】

【化５５】



【０１９８】

（１）Ａｒ雰囲気下、トリメチルスルホニウムヨージド１４．４９ｇ、ｄｒｙ　ＤＭＳＯ　６０ｍＬを仕込み、２０℃～３０℃でＮａＨ（６０％）２．６３ｇを分割添加し、同温度で１．５時間撹拌を行った。

次にベンゾフェノン１０．０ｇを分割添加し、４５℃～５２℃で１時間撹拌を行った。

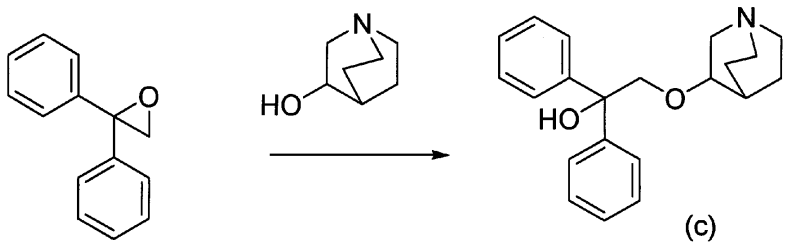
ＴＬＣにて原料の消失を確認後、氷水２００ｍＬおよびＥｔＯＡｃ２００ｍＬに反応液を注加後、暫く撹拌を行った。

これを静置・分液後、得られた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液２００ｍＬおよび生理食塩水２００ｍＬにて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮させて濃縮残渣１１．７ｇを得た。

上記で得た濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマト精製（シリカゲル：１２０ｇ，Ｈｅｐｔａｎｅ／ＥｔＯＡｃ＝６０／１～４０／１～２０／１）にて精製後、目的物を含むカラムフラクションを減圧濃縮して、１，１－ジフェニルエチレンオキシドを無色オイルとして３．９４ｇ（収率：３６．６％）得た。

【０１９９】

【化５６】



(c)

【０２００】

（２）Ａｒ雰囲気下、３－キヌクリジオール３．２９ｇ、ｄｒｙ　ＤＭＦ　２７ｍＬを仕込み、２０℃～３０℃でＮａＯＨ（６０％）１．０３ｇを分割添加し、４５℃～５０℃で１時間撹拌を行った。

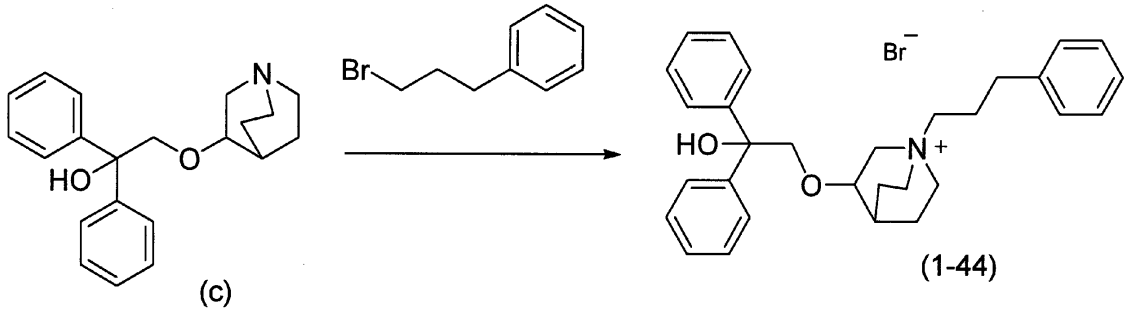
次に１，１－ジフェニルエチレンオキシド３．９０ｇのｄｒｙ　ＤＭＦ　１２ｍＬ溶液を滴下し、内温：４０℃～４５℃で終夜撹拌を行った。

ＴＬＣにて原料の消失を確認後、反応溶液を氷冷し、H_2O　１６０ｍＬをゆっくりと滴下した（白色結晶析出）。内温５℃～１０℃で２時間程度の熟成撹拌後、析出結晶をろ取、H_2O　２０ｍＬ×３洗浄、５０℃～５５℃にて４時間の減圧乾燥を行い、目的物（ｃ）の処理粗体を淡茶白色固体として、４．２２ｇ得た。

得られた処理粗体４．２２ｇをＴＨＦ－ＩＰＥで再結晶し、目的物（ａ）を白色結晶として、２．２１ｇ得た。

【０２０１】

【化５７】



【０２０２】

（３）Ａｒ雰囲気下、２．１８ｇフェニルプロピルブロミド、ｄｒｙ　アセトン　４４ｍＬを仕込み、２０℃～３０℃で３－フェニルプロピルブロミド２．０５ｍＬを添加し、同温度で３日（６５ｈ）撹拌を行った（白色懸濁液→白色懸濁液）。

反応液を２時間の氷冷撹拌後、析出結晶をろ取、ＩＰＥ：４０ｍＬ×２洗浄、５０℃～５５℃にて３時間の減圧乾燥を行い、化合物（１－４４）を白色結晶として、３．３８ｇ得た。

【０２０３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ=7.17-7.44 (m, 15H), 5.70 (s, 1H), 3.94-4.05 (m, 3H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 5H), 2.95-3.30 (m, 4H), 2.49-2.56 (m, 2H), 1.49-2.42 (m, 7H).

【０２０４】

試験例２（メタコリン誘発の気道収縮(airway constriction)に対する効果）

＜方法＞

メタコリン誘発による気道抵抗(airway resistance)の上昇測定を行った。４～６週齢のＩＣＲマウスに、１mg／mLのメタコリンの２０秒間の噴霧投与を５回行った。メタコリン投与終了後、スナップショット法（snap shot technique）により、気道抵抗を測定した。全てのデータは、FlexiVentソフシウエアを用いて解析した。

試験化合物の４７．９μｇ／kgを経気道投与を行い、投与１時間後、９６時間後、１２０時間後に、マウスを噴霧化されたメタコリンに５回曝し、その時における気道抵抗を測定した。

その結果を図１、図２、図３に示した。

【０２０５】

＜結果＞

図１、図２、図３に示した結果から判明するように、化合物（１－１８）及び化合物（１－２０）は、４７．９μｇ／kgにおいて投与１２０時間後においても気道抵抗を低下させていた。一方、図２に示されるようにアクリジニウムは、９６時間を超えると気道抵抗を低下させなかった。

【０２０６】

試験例３（ブタ膵臓エラスターゼ誘発の炎症に対する効果）

＜方法＞

４～６週齢のＩＣＲマウスに、試験化合物を１回経気道投与した。試験化合物投与１時間後にブタ膵臓エラスターゼ１００μｇ／マウスを投与した。ブタ膵臓エラスターゼ投与２４時間後に気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid、ＢＡＬＦ）を肺から採取し、細胞総数を測定した。その結果を図４に示した。

【０２０７】

＜結果＞

図４に示した結果から判明するように、ＢＡＬＦ中の総細胞数が化合物（１－１８）、化合物（１－１９）及び化合物（１－２０）の投与量依存的に減少していた。一方、アクリジニウムは有益な抗炎症作用を示さなかった。

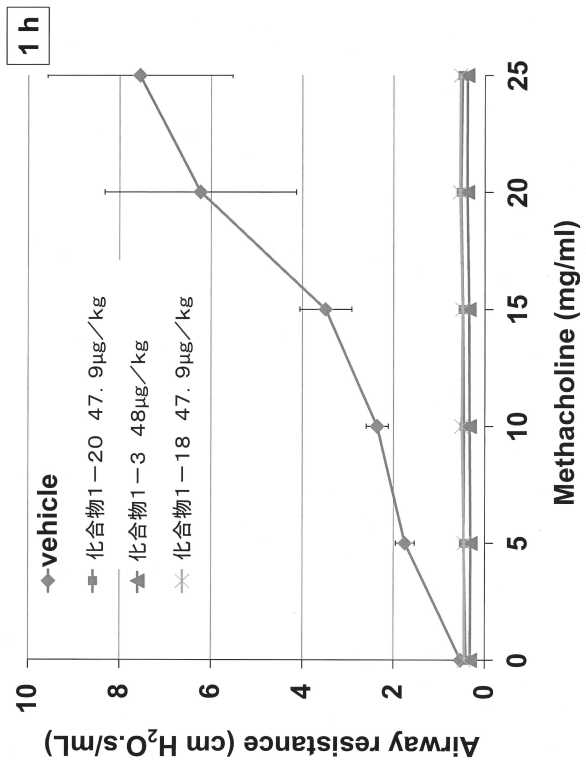
以上の結果より、本発明化合物がブタ膵臓エラスターゼにより発症した炎症症状に対して有効であることが判明した。

【産業上の利用可能性】

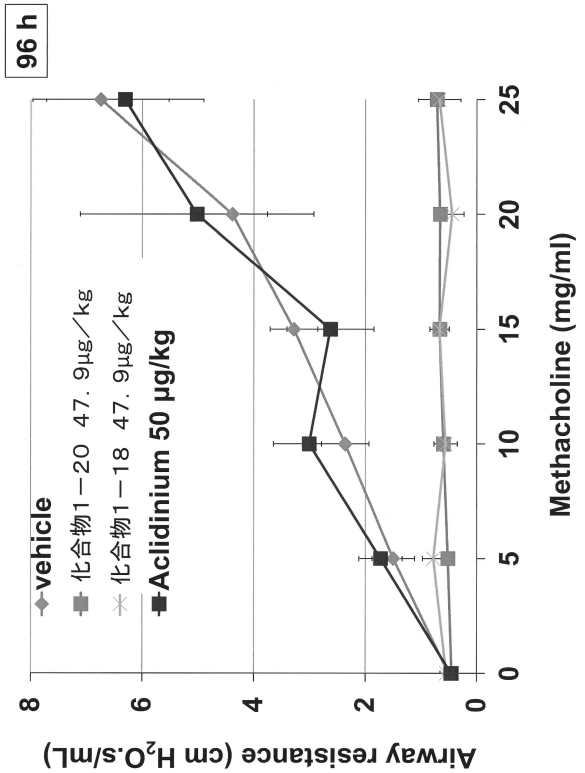
【０２０８】

本発明化合物は長時間の気管支拡張作用を有するとともに、ＣＯＰＤモデルであるブタ膵臓エラスターゼにより発症した炎症症状に対して有効性を示すので、気管支拡張作用と抗炎症作用を併せ持つＣＯＰＤ治療剤として極めて有用である。

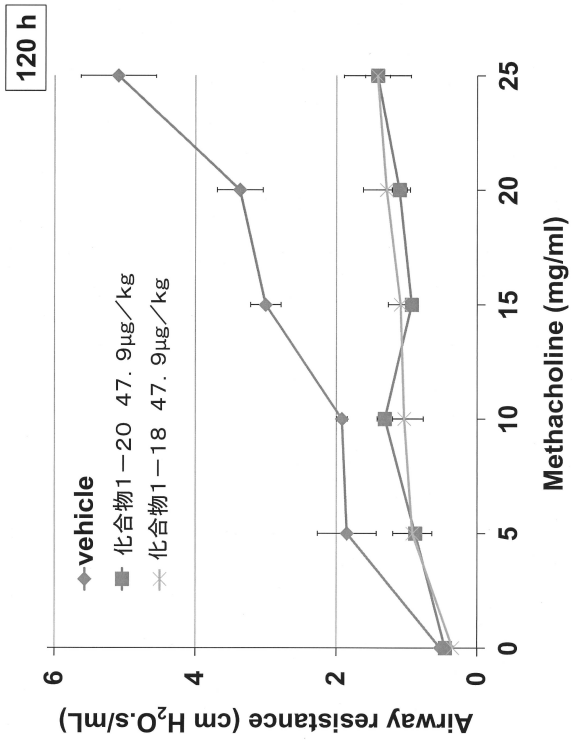
【図１】



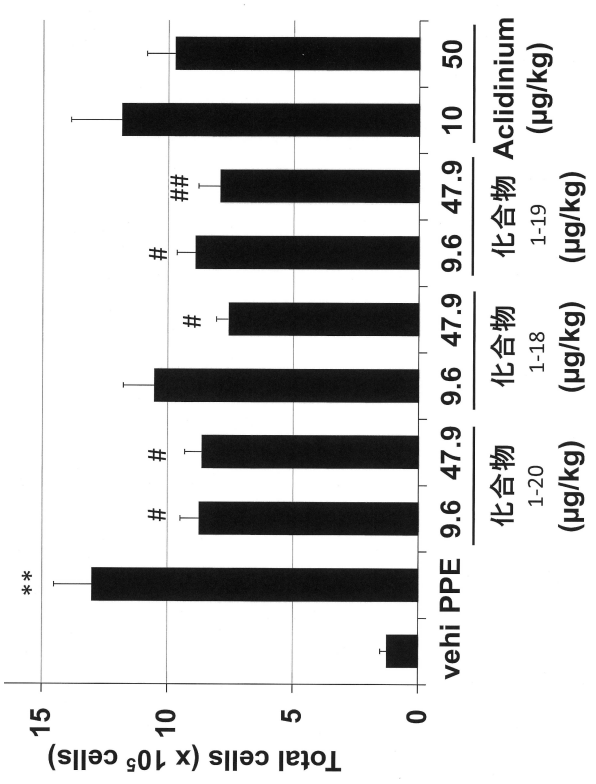
【図２】



【図３】


120 h
vehicle
化合物1－20 47.9μg／kg
化合物1－18 47.9μg／kg
Airway resistance (cm H2O.s/mL)
Methacholine (mg/ml)
0
2
4
6
0
5
10
15
20
25

【図４】


Total cells (x 10⁵ cells)
0
5
10
15
**
#
#
#
#
##
vehi PPE
9.6
47.9
9.6
47.9
9.6
47.9
10
50
化合物 1-20 (μg/kg)
化合物 1-18 (μg/kg)
化合物 1-19 (μg/kg)
Aclidinium (μg/kg)

フロントページの続き

審査官　谷尾　忍

(56)参考文献　特表２００３－５０４３６８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／００７０７３（WO，Ａ１）
LAINE, Dramane I. et al., Discovery of Novel 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists, Journal of Medicinal Chemistry, ２００９年, Vol.52, No.8, p.2493-2505

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４５３／０２
Ａ６１Ｋ　３１／４３９
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）