

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4511196号  
(P4511196)

(45) 発行日 平成22年7月28日 (2010. 7. 28)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 491/22</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 491/22	C S P
A 6 1 K 31/439	(2006. 01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 P 1/04	(2006. 01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00	(2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006. 01)	A 6 1 P 25/04	

請求項の数 5 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-584059 (P2003-584059)
(86) (22) 出願日	平成15年4月15日 (2003. 4. 15)
(65) 公表番号	特表2005-527588 (P2005-527588A)
(43) 公表日	平成17年9月15日 (2005. 9. 15)
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/000614
(87) 国際公開番号	W02003/087103
(87) 国際公開日	平成15年10月23日 (2003. 10. 23)
審査請求日	平成18年4月5日 (2006. 4. 5)
(31) 優先権主張番号	0201187-2
(32) 優先日	平成14年4月18日 (2002. 4. 18)
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)
(31) 優先権主張番号	0203608-5
(32) 優先日	平成14年12月4日 (2002. 12. 4)
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)

(73) 特許権者	391008951
	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
	ASTRAZENECA AKTIEBO
	LAG
	スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セーデルティエ
(74) 代理人	100091731
	弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100127926
	弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290
	弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

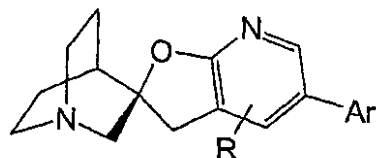
(54) 【発明の名称】 チエニル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

[ 式中、Arはそれぞれ独立してC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロゲン化アルキル、C<sub>1-4</sub>酸素化アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、ハロゲン、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C(O)R<sup>1</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>から選択される0、1、2または3個の置換基で置換される2-または3-結合チオフエン、ベンゾ[b]チオフエンまたはベンゾ[c]チオフエンから選択され；

nは0、1または2であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

Rは水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロゲン化アルキル、C<sub>1-4</sub>酸素化アルキルまたはハロゲンから選択される置換基である ] の化合物およびその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

Arはメチル、エチルまたはハロゲンから選択される0または1個の置換基を有する2 - または3 - 結合チオフェンであり、そしてRは水素である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

(2'R) - 5' - (チオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (チオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (ベンゾ[b]チオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - クロロチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 4 - [スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル]チオフェン - 2 - カルボニトリル ; または

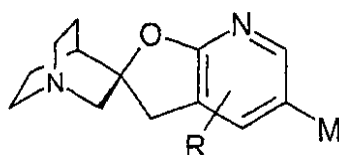
(2'R) - 5 - [スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル]チオフェン - 2 - カルボニトリル

から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項4】

式IV

【化2】



IV

[ 式中、Mは $\text{SnR}^3_3$ であり ;

Rは水素、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ハロゲン化アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ 酸素化アルキルまたはハロゲンから選択される置換基であり ; そして

$\text{R}^3$ は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基である ] の化合物。

【請求項5】

(2'R) - 5' - トリメチルスタンニル - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2'(3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]である請求項4記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規なスピロアザ二環式複素環アミンまたはその薬学的に許容しうる塩、それらの製造法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病、認識または注意障害、不安症、鬱病、禁煙、神経保護、統合失調症

10

20

30

40

50

、無痛覚、ツーレット症候群およびパーキンソン病のようなコリン作動性機能の低下と関係がある病気の治療におけるニコチン性アセチルコリン受容体と結合する化合物の使用は McDonaldらの「Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology」、Annual Reports, Medicinal Chemistry 第5章、第30巻、第41～50頁（1995年）、Academic Press Inc.（カリフォルニア州サンディエゴ）；並びにWilliamsらの「Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors」、Drug News & Perspectives、第7巻、第205～223頁（1994年）に開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

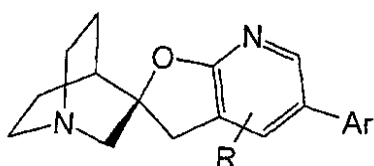
10

本発明はニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）の強力なリガンドである化合物からなる。

【0004】

本発明の化合物は式 I

【化1】



I

20

〔式中、Arはそれぞれ独立してC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロゲン化アルキル、C<sub>1-4</sub>酸素化アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、ハロゲン、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C(O)R<sup>1</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>から選択される0、1、2または3個の置換基で置換される2-または3-結合チオフェン、ベンゾ[b]チオフェンまたはベンゾ[c]チオフェンから選択され；

nは0、1または2であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

Rは水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロゲン化アルキル、C<sub>1-4</sub>酸素化アルキルまたはハロゲンから選択される置換基である〕の化合物およびその薬学的に許容しうる塩である。

【0005】

30

特定の本発明の化合物はRが水素であり、そしてArが前記置換基はメチル、エチルまたはハロゲンから選択される0または1個の置換基を有する2-または3-結合チオフェンである化合物である。

【0006】

特定の本発明の化合物には

(2'R)-5'-(チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

40

(2'R)-5'-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(5-メチルチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(4-メチルチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(5-クロロチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]；

(2'R)-5'-(5-クロロチオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

50

- 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]がある。

【 0 0 0 7 】

他の特定の本発明の化合物には

(2'R) - 5' - (5 - フルオロチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - フルオロチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 5' - (5 - プロモチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン] ;

(2'R) - 4 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフェン - 2 - カルボニトリル ;

(2'R) - 5 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフェン - 2 - カルボニトリルがある。

【 0 0 0 8 】

他の見地において、本発明は式 I の化合物、治療におけるそれらの使用、およびそれらを含む組成物に関する。

【 0 0 0 9 】

さらに他の見地において、本発明は 1 個またはそれ以上の原子が同元素の放射性同位体で標識される式 I の化合物に関する。特定の本発明の態様において、式 I の化合物はトリチウムで標識される。

【 0 0 1 0 】

特定の見地において、本発明はニコチン性アセチルコリン受容体の作用が関与する疾患の治療における式 I の化合物の使用に関する。さらに詳しくは、本発明は 7ニコチン性アセチルコリン受容体の作用が関与する疾患の治療における式 I の化合物の使用に関する。

【 0 0 1 1 】

他の見地において、本発明は上記化合物および薬学的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 1 2 】

他の見地において、本発明は 7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状の治療または予防に使用される上記医薬組成物に関する。

【 0 0 1 3 】

他の見地において、本発明は精神病性疾患または知的障害の治療または予防に使用される上記医薬組成物に関する。

【 0 0 1 4 】

他の見地において、本発明はアルツハイマー病、学習障害、認識障害、注意障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安症、統合失調症、躁病または躁鬱病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスが欠損している神経変性疾患、時差ぼけ、禁煙、ニコチンを含む製品に暴露して起こるものを含むニコチン中毒、渴望 (craving)、疼痛および潰瘍性大腸炎の治療または予防に使用される上記医薬組成物に関する。

【 0 0 1 5 】

他の見地において、本発明は 7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状の治療または予防するための薬剤の製造における上記化合物の使用に関する。

【 0 0 1 6 】

他の見地において、本発明は精神病性疾患または知的障害を治療または予防するための薬剤の製造における上記化合物の使用に関する。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

他の見地において、本発明は症状または障害がアルツハイマー病、学習障害、認識障害、注意障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害である上記使用に関する。

【0018】

他の見地において、本発明は病気が不安症、統合失調症、躁病または躁鬱病である上記使用に関する。

【0019】

他の見地において、本発明は病気がパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスが欠損している神経変性疾患である上記使用に関する。

【0020】

他の見地において、本発明は時差ぼけ、禁煙、ニコチンを含有する製品に暴露して起こるものを含むニコチン中毒、渴望、疼痛および潰瘍性大腸炎を治療または予防するための薬剤の製造における上記化合物の使用に関する。

10

【0021】

他の見地において、本発明は治療的に有効な量の上記化合物を投与することからなる7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状を治療または予防する方法に関する。

【0022】

他の見地において、本発明は治療的に有効な量の上記化合物を投与することからなる精神病性疾患または知的障害を治療または予防する方法に関する。

20

【0023】

他の見地において、本発明は病気がアルツハイマー病、学習障害、認識障害、注意障害、記憶喪失または注意欠陥多動性障害である上記方法に関する。

【0024】

他の見地において、本発明は病気がパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスが欠損している神経変性疾患である上記方法に関する。

【0025】

他の見地において、本発明は病気が不安症、統合失調症、躁病または躁鬱病である上記方法に関する。

【0026】

他の見地において、本発明は治療的に有効な量の上記化合物を投与することからなる時差ぼけ、禁煙、ニコチン中毒、渴望、疼痛および潰瘍性大腸炎を治療または予防する方法に関する。

30

【0027】

さらに他の見地において、本発明は哺乳動物、好ましくはヒトにおいてニコチン性アセチルコリン受容体神経伝達の機能不全により起こる下記で例示されるような症状または障害を治療または予防するのに有効な量の式Iの化合物、そのエナンチオマーまたはその薬学的に許容しうる塩、および不活性な薬学的に許容しうる担体を含有するこのような症状または障害を治療または予防するための医薬組成物に関する。

【0028】

上記の使用において、その投与量はもちろん、使用する化合物、投与方法および所望の治療に応じて変動する。しかしながら、一般に本発明の化合物を動物の体重1kgあたり約0.1mg～約20mgの1日量で投与すると好結果が得られる。このような投与は1日に1～4回の分割量または持続性形態であってよい。人間の場合、1日の全投与量は5mg～1,400mg、より好ましくは10mg～100mgの範囲であり、経口投与に適した単位投与形態は2mg～1,400mgの本化合物を固体状または液状の薬用担体または希釈剤と混合して含有する。

40

【0029】

式Iの化合物またはそのエナンチオマーおよびその薬学的に許容しうる塩は経腸または非経口投与において単独で、または適当な医薬製剤の形態で使用することができる。本発明の別の見地において、好ましくは80重量%未満、より好ましくは50重量%未満の本発明の化合物を不活性な薬学的に許容しうる希釈剤または担体と混合して含有する医薬組成物

50

が提供される。

【0030】

希釈剤および担体の例は錠剤および糖衣錠ではラクトース、デンプン、タルク、ステアリン酸であり；カプセル剤では酒石酸またはラクトースであり；注射剤では水、アルコール、グリセリン、植物油であり；坐剤では天然油、硬化油またはワックスである。

【0031】

各成分を混合することからなるこのような医薬組成物の製造法もまた提供される。

【0032】

本発明の別の態様は下記の疾患または症状の何れかを治療または予防するための薬剤の製造における本発明の化合物、そのエナンチオマー、またはその薬学的に許容しうる塩の使用；並びに治療的に有効な量の本発明の化合物、またはそのエナンチオマー、またはその薬学的に許容しうる塩を患者に投与することからなる上記の疾患または症状の何れかを治療または予防する方法である。

10

【0033】

本発明の化合物はニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストである。理論により拘束されるものではないが、7nAChR（ニコチン性アセチルコリン受容体）サブタイプのアゴニストは精神病性疾患および知的障害の治療または予防において有用であり、さらに4nAChRサブタイプのアゴニストである、またはそうでもある化合物より利点を有すると考えられる。したがって、7nAChRサブタイプに対して選択的である化合物が好ましい。本発明の化合物は特に精神病性疾患および知的障害の治療または予防において薬剤として使用される。精神病性疾患の例は統合失調症、躁病、躁鬱病および不安症である。知的障害の例はアルツハイマー病、学習障害、認識障害、注意障害、記憶喪失および注意欠陥多動性障害である。本発明の化合物はまた、疼痛（慢性疼痛を含む）の治療、並びにパーキンソン病、ハンチントン病、ツーレット症候群、およびコリン作動性シナプスが欠損している神経変性疾患の治療または予防において鎮痛剤として有用である。さらに、本化合物は時差ぼけの治療または予防；禁煙や渴望の抑制を誘導するための使用；およびニコチン中毒（ニコチンを含有する製品に暴露して起こるものを含む）の治療または予防に適用される。

20

【0034】

さらに、本発明の化合物は潰瘍性大腸炎の治療および予防において有用であると考えられる。

30

【0035】

本明細書で使用される「C<sub>1-4</sub>アルキル」なる用語は直鎖状、分枝鎖状または環状のC<sub>1-4</sub>アルキル基を意味する。

【0036】

本明細書で使用される「C<sub>1-4</sub>ハロゲン化アルキル」なる用語は1、2または3個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基を意味する。

【0037】

本明細書で使用される「C<sub>1-4</sub>酸素化アルキル」なる用語はC<sub>1-4</sub>ヒドロキシアアルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシアアルキル基を意味する。

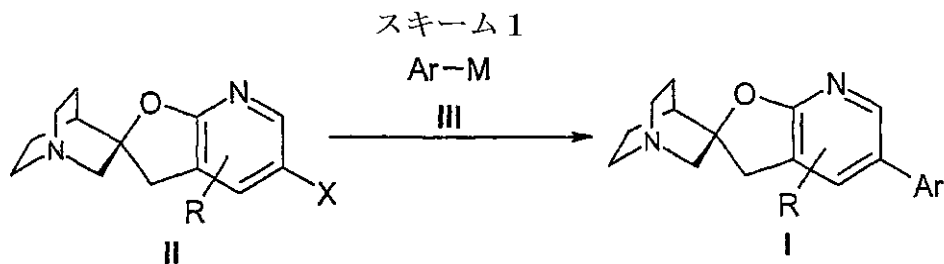
40

【0038】

製造法

式Iの化合物は合成有機化学分野の当業者に知られている方法に従って製造することができる。式Iの化合物の合成に使用することができる方法にはスキーム1に示した方法がある。特に断りがなければ、スキーム1のArおよびRは上記の式Iで定義された通りである。

## 【化 2】



## 【0039】

式 I の化合物は式 II (式中、X はハロゲンまたは  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  置換基である) の化合物を適当な有機金属触媒および溶媒の存在下で適当な式 III の有機金属化合物と反応させることにより製造することができる。適当な式 III の化合物にはボロン酸 (式中、M は  $\text{B}(\text{OH})_2$  である)、ボロン酸エステル (式中、M は  $\text{B}(\text{OY})_2$  であり、Y は適当な非環状または環状アルキルまたはアリール基である)、および有機スズ化合物 (式中、M は適当なトリアルキルスズ基、例えばトリメチルスズまたはトリ-n-ブチルスズである) がある。適当な有機金属触媒はパラジウム(0)錯体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と適当なトリアリールホスフィンまたはトリアリールアルシンリガンド、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィンまたはトリフェニルアルシンの組合せである。適当な溶媒は不活性なエーテル溶媒、例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはアルコール、例えばエタノール、あるいはこれらの混合物である。式 III の化合物がボロン酸である場合、他の試薬に加えて適当な塩基の存在が好ましい。適当な塩基は炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよび水酸化バリウムである。反応は 0 ~ 120 の温度、好ましくは 60 ~ 120 の温度で行なわれる。

## 【0040】

特定の式 II (式中、X はハロゲンである) の化合物は式 II (式中、X は水素である) の化合物を適当な溶媒中で適当なハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。適当なハロゲン化剤は臭素である。適当な溶媒は酢酸である。反応は好ましくは 0 ~ 50 の温度、最も好ましくは 0 ~ 25 の温度で行なわれる。式 II の化合物は出願 WO99/03859 に記載の方法により製造することができる。

## 【0041】

式 II (式中、X は  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  である) の化合物は式 II (式中、X は OH である) の化合物を塩基および適当な溶媒の存在下で無水トリフルオロメタンスルホン酸または他のトリフルオロメタンスルホン化剤と反応させることにより製造することができる。適当な塩基はピリジンおよび 2,6-ジ-t-ブチルピリジンである。反応は好ましくは -78 ~ 120 の温度、最も好ましくは -78 ~ 0 の温度で行なわれる。

## 【0042】

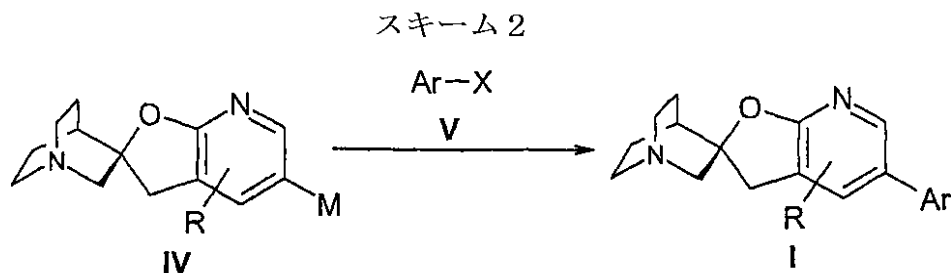
式 III の化合物は商業的に入手でき、合成有機化学の文献に記載されており、または合成有機化学分野で当業者に知られている方法により製造することができる。例えば、M が  $\text{B}(\text{OH})_2$  である式 III の化合物は水素またはハロゲン基を有する適当な芳香族化合物をその相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物に変換し、トリアルキルボレートと反応させ、得られるボレートエステルを加水分解することにより製造することができる。同様に、水素またはハロゲン基を有する適当な芳香族化合物をその相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物に変換し、適当なハロゲン化トリアルキルスタンニルと反応させることにより M がトリアルキルスタンニル基である式 III の化合物に変換することができる。アリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物の生成は適当な不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に行なわれる。別法として、ハロゲンまたは  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  を有する適当な芳香族化合物をビス(ピナコラト)ジボロンおよび有機金属触媒と反応させ、得られるボレートエステルを加水分解することにより M が  $\text{B}(\text{OH})_2$  である

式IIIの化合物に変換することができ、あるいは適当な有機金属触媒の存在下で適当なビス(トリアルキルスズ)と反応させることによりMがトリアルキルスタンニル基である式IIIの化合物に変換することができる。反応は適当な不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に行なわれ、適当な有機金属触媒は例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)である。反応は約0 ~ 約150、好ましくは約20 ~ 約100の温度で行なわれる。このような変換を行なうための典型的な手順については、例えばOrganic Syntheses, Coll. Vol. 4, 68 (1963年); J. Org. Chem., 60, 7508 (1995年)を参照。

#### 【0043】

式Iの化合物を合成するための別法をスキーム2に示す。特に断りがなければ、スキーム2のAr、R、MおよびXは上記スキーム1で定義された通りであり、またArおよびRは式Iで定義された通りである。スキーム2に示した製造を行なうための条件は相当するMおよびX基に関してスキーム1に示した製造が行なわれる条件と同じである。

#### 【化3】



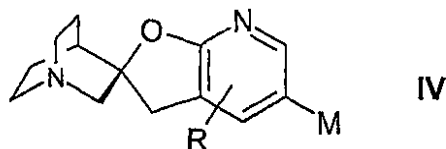
#### 【0044】

MがB(OH)<sub>2</sub>である式IVの化合物はXがハロゲンである式IIの化合物をその相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物に変換し、トリアルキルボレートと反応させ、得られるボレートエステルを加水分解することにより製造することができる。同様に、MがSnR<sup>3</sup><sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である式IVの化合物はXがハロゲンである式IIの化合物をその相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物に変換し、適当なハロゲン化トリアルキルスタンニルと反応させることにより製造することができる。アリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物の生成は適当な不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に行なわれる。別法として、MがB(OH)<sub>2</sub>である式IVの化合物はXがハロゲンまたはOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である式IIの化合物をビス(ピナコラト)ジボロンおよび有機金属触媒と反応させ、得られるボレートエステルを加水分解することにより製造することができ、またMがSnR<sup>3</sup><sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である式IVの化合物はXがハロゲンまたはOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である式IIの化合物を適当な有機金属触媒の存在下で適当なビス(トリアルキルスズ)R<sup>3</sup><sub>3</sub>SnSnR<sup>3</sup><sub>3</sub>と反応させることにより製造することができる。反応は適当な不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中に行なわれ、適当な有機金属触媒は例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)である。反応は約0 ~ 約150、好ましくは約20 ~ 約100の温度で行なわれる。このような変換を行なうための典型的な手順については、例えばOrganic Syntheses, Coll. Vol. 4, 68 (1963年); J. Org. Chem., 60, 7508 (1995年)を参照。

#### 【0045】

したがって、本発明の別の態様は中間体に関する。このような中間体は式Iの化合物、およびニコチン性アセチルコリン受容体と結合する他の化合物の合成において有用である。特に有用な中間体は式IV

#### 【化4】





[ 式中、M は  $B(OH)_2$ 、 $B(OR^3)_2$  または  $SnR^3_3$  であり；

R は水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロゲン化アルキル、 $C_{1-4}$  酸素化アルキルまたはハロゲンから選択される置換基であり；

$R^3$  は  $C_1 - C_6$  アルキル基である ] の化合物である。

【 0 0 4 6 】

特に有用な中間体である化合物には (2'R) - 5' - トリメチルスタンニル - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,2' (3'H) - フロ [2,3 - b] ピリジン] がある。

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物において特定の任意の芳香族置換基は芳香族置換反応、または存在する置換基を変更するための官能基変換、またはこれらの組合せを使用して導入することができることは当業者により理解されよう。このような反応は上記工程の前または直後に行なうことができ、本発明の方法の一部として包含される。このような手段の試薬および反応条件は当該技術分野で知られている。使用可能な手段の具体例は例えばニトロ化、ハロゲン化またはアシル化による芳香環の求電子的官能化；例えば接触水素化のような還元によるニトロ基のアミノ基への変換；アミノまたはヒドロキシル基のアシル化、アルキル化、スルホニル化；ジアゾニウム塩中間体に変換し、そのジアゾニウム塩を求核またはフリーラジカル置換することによるアミノ基の他の官能基による置換；あるいは例えば求核または有機金属が触媒する置換反応によるハロゲンの他の官能基による置換である。

【 0 0 4 8 】

必要に応じて、ヒドロキシ、アミノまたは他の反応性基は Greene および Wuts の標準テキスト「Protecting groups in Organic Synthesis」、第3版（1999年）に記載のような保護基を使用して保護することができる。

【 0 0 4 9 】

特に断りがなければ、上記反応は通常約 1 ~ 約 3 気圧、好ましくは周囲圧力（約 1 気圧）で行なわれる。

【 0 0 5 0 】

特に断りがなければ、上記反応は不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で行なわれる。

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物および中間体は標準法によりそれらの反応混合物から単離することができる。

【 0 0 5 2 】

式 I の化合物の酸付加塩には 鉍酸の塩、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩；並びに有機酸と形成する塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩およびフマル酸塩がある。式 I の化合物の酸付加塩は遊離塩基またはその塩、エナンチオマーまたは保護誘導体を 1 当量またはそれ以上の適当な酸と反応させることにより製造することができる。反応は塩が不溶性の溶媒または媒質、あるいは塩が可溶性の溶媒、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル、あるいは溶媒の混合物中に行なうことができ、それは真空下、または凍結乾燥により除去することができる。反応は複分解工程であってもよく、またはイオン交換樹脂において行なうことができる。

【 0 0 5 3 】

式 I の化合物は互変異性またはエナンチオマー形態で存在し、それらはすべて本発明の範囲内に含まれる。種々の光学異性体は慣用の方法、例えば分別結晶法またはキラル HPLC を使用して本化合物のラセミ混合物を分離することにより単離することができる。別法として、個々のエナンチオマーはラセミ化をひき起こさない反応条件下で適当な光学的に活性な出発物質を反応させることにより製造することができる。

【 0 0 5 4 】

薬理試験

本発明の化合物の薬理活性は下記の試験を使用して測定することができる。

## 【 0 0 5 5 】

試験 A - 7nAChR サブタイプ に対する親和性試験

ラット海馬膜と結合する  $[^{125}\text{I}]$  - ( - ) - プンガロトキシン (BTX)

ラット海馬を20容量の冷均質化緩衝液 (HB: 構成成分濃度 (mM): トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン 50;  $\text{MgCl}_2$  1;  $\text{NaCl}$  120;  $\text{KCl}$  5; pH 7.4) 中で均質化した。ホモジネートを  $1000 \times g$  で5分間遠心し、上澄みを取り、ペレットを再び抽出した。プールした上澄みを  $12,000 \times g$  で20分間遠心し、洗浄し、HB中で再懸濁した。膜 (30 ~ 80  $\mu\text{g}$ ) を5 nMの  $[^{125}\text{I}]$  - BTX、1 mg/mlのBSA (ウシ血清アルブミン)、試験薬物および2mMの $\text{CaCl}_2$ または0.5mMのEGTA [エチレングリコール - ビス ( - ) - アミノエチルエーテル] と一緒に21 で2時間インキュベートし、ブランデル細胞収穫器を使用してワットマンガラス繊維フィルター (厚さC) 上で濾過し、4回洗浄した。フィルターを1% (BSA / 0.01% PEI (ポリエチレンジアミン)) 水溶液 で3時間前処理することは低いフィルターブランク (1分あたりの全カウントの0.07%) にとって重要であった。非特異的結合を100  $\mu\text{M}$ の ( - ) - ニコチンにより表示し、特異的結合は典型的に75%であった。

10

## 【 0 0 5 6 】

試験 B - 4nAChR サブタイプ に対する親和性試験

$[^3\text{H}]$  - ( - ) - ニコチン 結合

Martino - Barrows および Kellar の変法 (Mol Pharm, 31, 169 ~ 174 (1987年)) を使用してラット脳 (皮質および海馬) を  $[^{125}\text{I}]$  - BTX 結合試験と同様に均質化し、 $12,000 \times g$  で20分間遠心し、2回洗浄し、そして100  $\mu\text{M}$ のジイソプロピルフルオロホスフェートを含有するHB中で再懸濁した。4 で20分後、膜 (約0.5mg) を3 nMの  $[^3\text{H}]$  - ( - ) - ニコチン、試験薬物、1  $\mu\text{M}$ のアトロピンおよび2 mMの $\text{CaCl}_2$ または0.5mMのEGTAと一緒に4 で1時間インキュベートし、ブランデル細胞収穫器を使用してワットマンガラス繊維フィルター (厚さC) (0.5% PEI で1時間前処理した) 上で濾過した。非特異的結合を100  $\mu\text{M}$ のカルバコールにより表示し、特異的結合は典型的に84%であった。

20

## 【 0 0 5 7 】

試験 A および B の結合データ分析

非線形曲線適合プログラム ALLFIT (DeLean A, Munson P. J. および Rodbard D の Am. J. Physiol., 235, E97 ~ E102 (1977年)) を使用して  $\text{IC}_{50}$  値および疑似ヒル係数 (nH) を計算した。非線形回帰プログラム ENZFITTER (Leatherbarrow, R. J. (1987年)) を使用して飽和曲線をワンサイトモデルに適合させ、 $[^{125}\text{I}]$  - ( - ) - BTX および  $[^3\text{H}]$  - ( - ) - ニコチン リガンドのKD値はそれぞれ1.67および1.70 nMであった。Cheng - Prusoff の一般式:  $\text{Ki} = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{リガンド}] / [\text{KD}])^n) / (n - 1))$  (式中、nH < 1.5 の時は  $n = 1$  を使用し、また nH = 1.5 の時は  $n = 2$  を使用した) を使用してKi値を推定した。試料を3回試験し、典型的に  $\pm 5\%$  であった。6種またはそれ以上の薬物濃度を使用してKi値を測定した。本発明の化合物は試験 A または試験 B において1000 nM未満の結合親和力 (Ki) を示す化合物であり、そのため有用な治療活性を有することが予想される。

30

## 【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は毒性が少なく、より有効で、より長く作用し、より広い範囲の活性を有し、より強力で、副作用が少なく、容易に吸収され、または他の有用な薬理的性質を有するという利点がある。

40

## 【 0 0 5 9 】

[ 実施例 ]

工業用試薬をさらに精製することなく使用した。n - ブチルリチウムはヘキサン溶液として使用した。質量スペクトルはHP - 1100HPLCを使用するHPLC - MSシステムおよびイオン化法としてAPCIを使用するMicromass LCZ質量分析計、HP - 1100HPLCを使用するHPLC - MSシステムおよびイオン化法としてAPCIを使用するHP - 1100シリーズ選択的MS検出器、またはHP - 6890ガスクロマトグラフを使用するGC - MSシステムおよび電子衝撃イオン化法を使用するHP - 5973選択的MS検出器により記録し、親分子イオンに対する相対強度 (m/z) で報告した。室温とは20 ~ 25 °C を意味する。5' - プロモスピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オ

50

クタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および他の先駆物質は国際特許出願WO 99/03 859に記載のようにして製造した。実施例化合物の放射性標識形態は 7ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト作用、部分アゴニスト作用またはアンタゴニスト作用により結合して活性を調節する新規医薬化合物を発見するスクリーンにおいて有用である。このような放射性標識化合物は放射性標識された出発物質を使用することにより、またはトリチウムの場合は既知方法による水素とトリチウムの交換により合成される。既知方法には (1) 求電子的にハロゲン化し、そのハロゲンをトリチウム源の存在下で還元する、例えばパラジウム触媒の存在下でトリチウム気体を使用して水素化する方法、または (2) トリチウム気体および適当な有機金属 (例えばパラジウム) 触媒の存在下で行なわれる水素とトリチウムの交換がある。

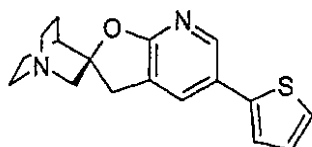
10

## 【実施例 1】

## 【0060】

(2'R) - 5' - (チオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

## 【化 5】



20

(2'R) - 5' - ブロモスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン](162mg、0.55ミリモル)、2 - チオフェンボロン酸(0.39 g、0.84ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(42mg、0.036ミリモル)および炭酸ナトリウム(0.38 g、3.6ミリモル)を窒素下で試験管に入れた。水(1 mL)、エタノール(1 mL)およびテトラヒドロフラン(4 mL)を加えた。次に、混合物を70 °Cで加熱し、窒素下で24時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、その残留物を希水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルムに分配し、層を分離し、水層をさらにクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、蒸発させた。残留物を溶離剤として0 ~ 70%のアセトニトリル/水のグラジエント液(各溶媒は緩衝剤として0.1%トリフルオロ酢酸を含有する)を使用するWaters Novapak - HR C<sub>18</sub>カラム上の逆相HPLCにより精製した。生成物を含有するフラクションを蒸発させ、残留物をメタノールに溶解した。過剰の濃塩酸を加え、溶液を蒸発させて表題化合物の二塩酸塩(117mg)を無色の固体として得た；m/z 299(100%、MH<sup>+</sup>)。

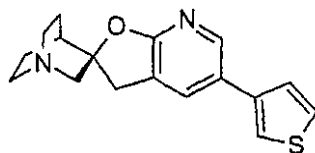
30

## 【実施例 2】

## 【0061】

(2'R) - 5' - (チオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

## 【化 6】



40

実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - ブロモ - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および3 - チオフェンボロン酸から製造した。表題化合物の二塩酸塩を無色の固体として得た；m/z 299(100%、MH<sup>+</sup>)。

## 【実施例 3】

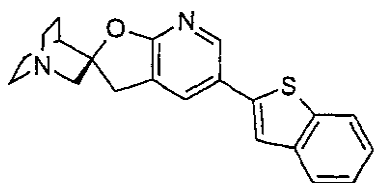
## 【0062】

(2'R) - 5' - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン -

50

3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【化 7】



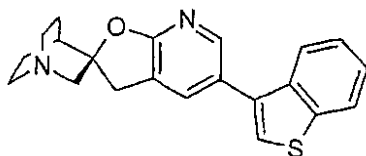
実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - ブロモ - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]およびベンゾ[b]チオフェン - 2 - ボロン酸から製造した。化合物をクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、淡色の固体として得た； $m/z$  349 (100%、 $MH^+$ )。

【実施例 4】

【0063】

(2'R) - 5' - (ベンゾ[b]チオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【化 8】



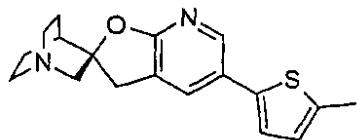
実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - ブロモ - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]およびベンゾ[b]チオフェン - 3 - ボロン酸から製造した。化合物をクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、淡色の固体として得た； $m/z$  349 (100%、 $MH^+$ )。

【実施例 5】

【0064】

(2'R) - 5' - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

【化 9】



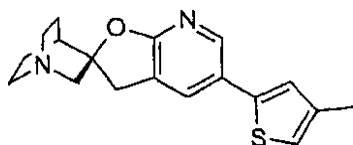
実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - ブロモ - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および5 - メチルチオフェン - 2 - ボロン酸から製造した。化合物をクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、淡色の固体として得た； $m/z$  313 (100%、 $MH^+$ )。

【実施例 6】

【0065】

(2'R) - 5' - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

## 【化 10】



実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R)-5'-プロモ-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]および4-メチル-チオフェン-2-ボロン酸から製造した。表題化合物を無色の固体として得た； $m/z$ 313( $MH^+$ )。

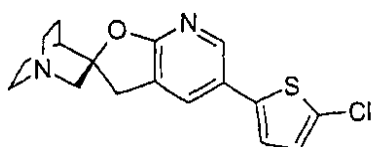
10

## 【実施例 7】

## 【0066】

(2'R)-5'-(5-クロロチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]

## 【化 11】



20

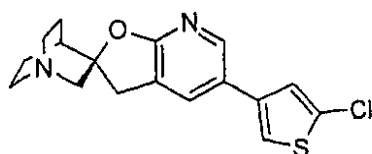
実施例 1 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R)-5'-プロモ-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]および5-クロロ-チオフェン-2-ボロン酸から製造した。表題化合物の二塩酸塩を無色の固体として単離した； $m/z$ 333( $MH^+$ )。

## 【実施例 8】

## 【0067】

(2'R)-5'-(5-クロロチオフェン-3-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]

## 【化 12】



30

## 【0068】

(a) (2'R)-5'-トリメチルスタンニルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]

(2'R)-5'-プロモスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン](690mg、2.34ミリモル)、ヘキサメチルジスズ(1.225 g、0.27ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(266mg、0.027ミリモル)を10mLのトルエンと混合し、窒素下で密封した。混合物を窒素下で4時間、120 で加熱攪拌した。混合物を冷却し、珪藻土を通してろ過した。ろ液をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。化合物をクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題化合物を淡色の固体として得た； $m/z$ 377、379、381( $M^+$ )。

40

## 【0069】

(b) 4-プロモ-2-クロロチオフェン

無水エーテル(15mL)中の3,5-ジプロモチオフェン(1.74 g、7.19ミリモル)を窒素下、-78 で攪拌した。n-ブチルリチウム(1.6M、4.95mL、7.91ミリモル)を加え、攪拌を-78 で15分間続けた。次に、ヘキサクロロエタン(1.87 g、7.91ミリモル)を加え、攪拌を

50

さらに30分間続けた。反応混合物を飽和塩化アンモニウムで急冷し、エーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過した。次に、溶媒を蒸発させて褐色の油状物を得、それを溶離剤としてクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題化合物を明黄色の油状物として得た(1.07 g) ;  $m/z$  196、198( $\text{M}^+$ )。

#### 【 0 0 7 0 】

(c) (2'R) - 5' - (5 - クロロチオフエン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

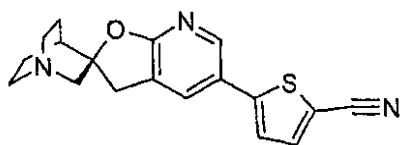
(2'R) - 5' - トリメチルスタンニルスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン](140mg、0.37ミリモル)、3 - ブロモ - 5 - クロロ - チオフエン(88mg、0.44ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(43mg、0.037ミリモル)をトルエン(2 mL)に溶解し、窒素下で密封した。混合物を窒素下、120 °で一晩加熱撹拌した。混合物を冷却し、珪藻土を通してろ過した。ろ液をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。溶離剤として0 ~ 65%のアセトニトリル/水のグラジエント液(各溶媒は緩衝剤として0.1%トリフルオロ酢酸を含有する)を使用するフラッシュクロマトグラフィー、次にWaters No vapak - HR  $\text{C}_{18}$  カラム上の逆相HPLCにより化合物を精製した。生成物を含有する収集物を蒸発させた。残留物をメタノールに溶解し、過剰の1N塩酸を加え、溶媒を蒸発させて表題化合物の二塩酸塩(35mg)を無色の固体として得た ;  $m/z$  333、335( $\text{MH}^+$ )。

#### 【 実施例 9 】

#### 【 0 0 7 1 】

(2'R) - 5 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフエン - 2 - カルボニトリル

#### 【 化 1 3 】



#### 【 0 0 7 2 】

(a) 5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボニトリル

2 - ブロモチオフエン - 5 - カルボキシアルデヒド(5.00 g、26.2ミリモル)を150mLのメタノール/ジクロロメタン(容量で1 : 4)に溶解した。ピリジン(4.25mL、52.4ミリモル)および塩酸ヒドロキシルアミン(1.82 g、26.2ミリモル)を連続して加えた。混合物を室温で撹拌し、2時間後に溶媒を反応混合物から蒸発させた。残留物をジクロロメタン(180mL)に溶解し、ピリジン(4.25mL、52.4ミリモル)を加えた。混合物を0 °まで冷却し、フェニルホスホン酸ジクロライド(10.20 g、52.4ミリモル)を加えた。次に、反応混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を蒸発させた。化合物をクロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(5.15 g)を淡色の固体として得た。

#### 【 0 0 7 3 】

(b) 5 - トリ - n - ブチルスタンニル - チオフエン - 2 - カルボニトリル

n - ブチルリチウム(1.6M、640  $\mu\text{L}$ 、1.60ミリモル)を窒素下、- 78 °で撹拌した無水エーテル(10mL)中における5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボニトリル(200mg、1.06ミリモル)の溶液に加えた。5分後に塩化トリ - n - ブチルスタンニル(346mg、1.60ミリモル)を加え、溶液を室温まで加温し、さらに1時間撹拌した。混合物を急冷し、1 N水酸化ナトリウムで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色の油状残留物を得た。クロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題化合物を黄色の油状物(296mg)として得た。

## 【 0 0 7 4 】

(c) (2'R) - 5 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフェン - 2 - カルボニトリル

## 方法 A

(2'R) - 5' - ブロモスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン](115mg, 0.39ミリモル)、5 - トリ - n - ブチルスタンニル - チオフェン - 2 - カルボニトリル(180mg, 0.45ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(46mg, 0.04ミリモル)を窒素下で 2 mLのトルエンと混合し、試験管を密封し、混合物を120 で 6 時間加熱した。混合物を冷却し、セライトを通してろ過した。ろ液をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を蒸発させた。クロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を淡色の固体(98mg)として得た；m/z324 (MH<sup>+</sup>)。 10

## 方法 B

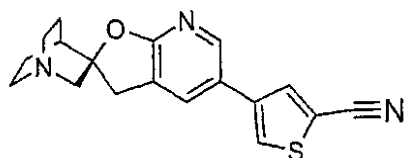
実施例 8 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - トリメチルスタンニルスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボニトリルから製造した。

## 【実施例 1 0】

## 【 0 0 7 5 】

(2'R) - 4 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフェン - 2 - カルボニトリル 20

## 【化 1 4】



## 【 0 0 7 6 】

(a) 4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボニトリル

上記で5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボニトリルの製造について記載した方法と同様にして、4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボキシアルデヒドから製造し、淡黄色の固体として得た。 30

## 【 0 0 7 7 】

(b) (2'R) - 4 - {スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン - 5' - イル}チオフェン - 2 - カルボニトリル

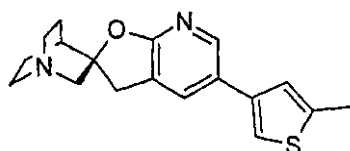
実施例 8 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - トリメチルスタンニルスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボニトリルから製造した。表題化合物を無色の固体である二塩酸塩として単離した；m/z324(MH<sup>+</sup>)。 40

## 【実施例 1 1】

## 【 0 0 7 8 】

(2'R) - 5' - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

## 【化 1 5】



## 【 0 0 7 9 】

## (a) 2 - メチル - 4 - プロモチオフェン

2 - プロモ - 5 - メチルチオフェン(1.20 g、6.78ミリモル)を10mLの無水THFに溶解し、窒素下で - 78 °Cまで冷却した。リチウムジイソプロピルアミン(2 M、4.0mL、8.13ミリモル)を加え、- 78 °Cで30分間攪拌した。メタノール(3 mL)を加え、溶液を室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。混合物を急冷し、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を蒸発させて褐色の油状残留物を得た。クロロホルム中におけるアンモニアメタノールのグラジエント液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題化合物を黄色の油状物(1.16 g)として得た。

【 0 0 8 0 】

(b) (2'R) - 5' - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]

10

実施例 8 の製造について記載した方法と同様にして、(2'R) - 5' - トリメチルスタンニルスピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' (3'H) - フロ[2,3 - b]ピリジン]および2 - メチル - 4 - プロモチオフェンから製造した。表題化合物を無色の固体として得た；m/z 313(MH<sup>+</sup>)。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 フウェイ - ファン・チャン  
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5  
 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ヤン・リー  
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5  
 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 アイフィーオン・フィリップス  
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5  
 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 3 3 0 1 2 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 1 - 5 1 0 1 9 4 ( J P , A )  
 国際公開第 0 0 / 0 4 2 0 4 4 ( W O , A 1 )  
 Tetrahedron Lett. , 1 9 9 5 年 , 3 6 , 9 0 8 5 - 9 0 8 8  
 J. Am. Chem. Soc. , 1 9 8 7 年 , 1 0 9 , 5 4 7 8 - 5 4 8 6

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 491/22  
 C07D 453/00 ~ 06  
 A61K 31/439  
 A61P 1/04  
 A61P 25/00 ~ 34  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)