

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5536227号
(P5536227)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24

請求項の数 6 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-539471 (P2012-539471)
(86) (22) 出願日	平成21年12月31日(2009.12.31)
(65) 公表番号	特表2013-510901 (P2013-510901A)
(43) 公表日	平成25年3月28日(2013.3.28)
(86) 国際出願番号	PCT/IN2009/000758
(87) 国際公開番号	W02011/061751
(87) 国際公開日	平成23年5月26日(2011.5.26)
審査請求日	平成24年5月17日(2012.5.17)
(31) 優先権主張番号	2838/CHE/2009
(32) 優先日	平成21年11月18日(2009.11.18)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者	507302416
	スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミテッド
	インド・ハイダラバード・500・034
	・バンジャラ・ヒルズ・アヴェニュー・7
	・ロード・ナンバー・5・セリーヌ・チャンパーズ
(74) 代理人	100108453
	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908
	弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037
	弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364
	弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

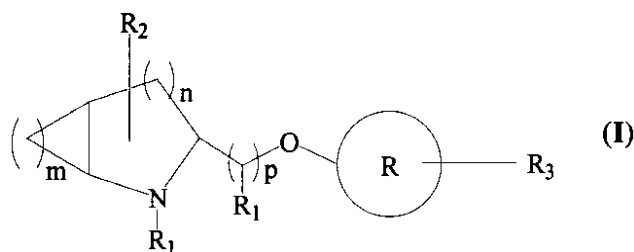
(54) 【発明の名称】 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体リガンドとしての二環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)の化合物、

【化1】



またはそれらの立体異性体または薬学的に許容される塩

[式中、Rは、ピリジンであり、それぞれで、R₁は、独立して、水素またはメチル、エチル、n-プロピル若しくはイソプロピルであるアルキルから選択され、それぞれで、R₂は、水素であり、それぞれで、R₃は、独立して、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素であるハロゲン、メチル、エチル、n-プロピル若しくはイソプロピルであるアルキル、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ若しくはイソプロピルオキシであるアルコキシから選択され、

「m」は、整数1であり、

「n」は、1から2の整数であり、
「p」は、1から2の整数である]。

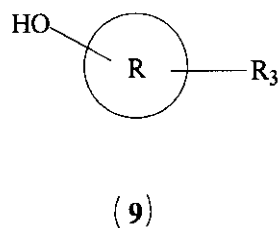
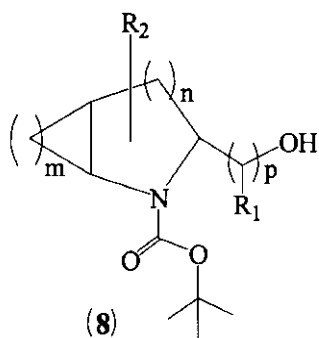
【請求項2】

3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
2-メチル-3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(2-メチルピリジン-3-イル-オキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
3-(5-プロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;
3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;
3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン
酒石酸塩;
3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
2-メチル-3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン
;
3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(5-プロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二
塩酸塩;
3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(2-メトキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(2-イソプロポキシピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
3-(6-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;
3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩;
3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩;
からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはそれらの立体異性体または薬
学的に許容される塩。

【請求項3】

(a) 式(8)の化合物を式(9)のヒドロキシル化合物

【化2】



と反応させて、式(10)の化合物

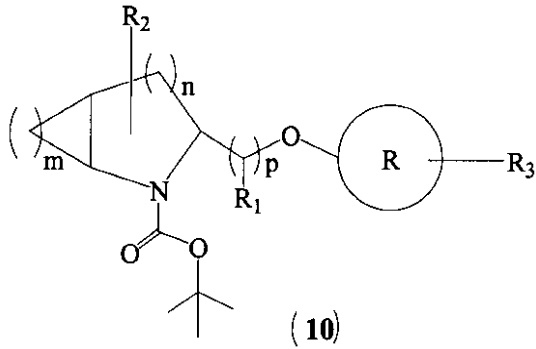
10

20

30

40

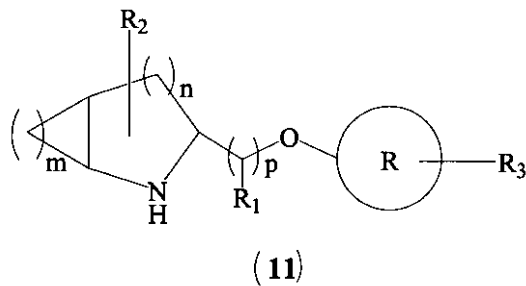
【化3】



10

を形成するステップと、
 (b)式(10)の化合物を式(11)の脱保護化合物

【化4】



20

に変換するステップと、
 (c)式(11)の化合物を式(1)の化合物に変換するステップ、場合により、公知の方法を使用することによって、式(1)の化合物を、それらの立体異性体または薬学的に許容される塩に変換するステップと
 を含む、請求項1に記載の式(1)の化合物の調製方法。

【請求項4】

請求項1または2に記載の化合物、または治療有効量の請求項1に記載の化合物とともに薬学的に許容される担体、希釈剤、添加剤もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

30

【請求項5】

認知障害、鬱病、疼痛または肥満である臨床状態の治療のための、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

⁴₂ニコチン性受容体に関する疾患の治療用の薬剤の製造における、請求項1または2に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

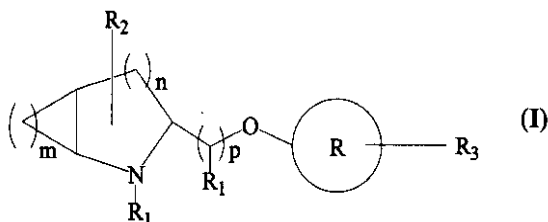
【0001】

本発明は、式(1)の新規二環式化合物、およびそれらの立体異性体、薬学的に許容される塩、ならびにそれらを含む組成物に関する。

40

【0002】

【化1】



50

【 0 0 0 3 】

本発明は、上記した前記新規化合物、およびそれらの立体異性体、薬学的に許容される塩、ならびにそれらを含む組成物の調製方法にも関する。

【 0 0 0 4 】

これらの化合物は、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性受容体に関係する種々の障害の治療および予防において有用である。

【 背景技術 】

【 0 0 0 5 】

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)またはニューロンニコチン性受容体(NNR)は、非常に広範な生理学的作用を媒介し、種々の障害の治療的処置の標的とされてきた。リガンド依存性イオンチャネル(LGIC)のスーパーファミリーに属するnAChRは、中枢神経系(CNS)および末梢神経系(PNS)の全体にわたって広く分布している。NNRは、CNS機能の調節および多くの神経伝達物質の放出において重要な役割を果たすと理解されている。典型的には、NNRは、サブユニットタンパク質の五量体集合から構成されている。これまでにnAChRの17のサブユニットが同定され、それらは、 $\alpha_2\sim\alpha_{18}$ 、 $\beta_1\sim\beta_4$ 、および γ として同定されている。これらのサブユニットのうち、8つのニューロン(α_2 から α_9)および3つのニューロン(β_2 から β_4)は、哺乳類の脳に顕著に存在する(例えば、Monteggia LMら、Cloning and transient expression of genes encoding the human α_4 and β_2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor(nAChR) subunits、Gene:1995、155:189~193; Graham Aら、Immunohistochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum、Neuroscience. 2002; 113:493~507を参照)。ホモマーである機能性五量体または異なるサブユニットの組合せが一緒になって複合体を形成しうるため、機能的に異なる複数のnAChR複合体も存在する(例えば、Hogg, R.Cら、Nicotinic acetylcholine receptors:from structure to brain function、Rev. Physiol、Biochem. Pharmacol、2003、147:1~46を参照)。

【 0 0 0 6 】

nAChRをコードする遺伝子のファミリーの同定、ならびに中枢神経系におけるそれらの発現および機能についての知識の増大により、薬物標的としてのそれらの可能性に関して関心が高まった(例えば、Hogg R.Cら、Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2004、3:123~130; Sutoら、Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as drug targets、Expert Opin. Ther. Targets 2004、8:61~64を参照)。

【 0 0 0 7 】

直接的作用および利用可能な科学研究による指標に基づき、ヒトにおけるニューロンニコチン性 $\alpha_4\beta_2$ 受容体リガンドには多くの潜在的な治療上の用途がある。ニューロンニコチン性 $\alpha_4\beta_2$ 受容体は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥/多動性障害、統合失調症およびトゥレット症候群を包含する認知障害のような様々な療法に関与してきた(例えば、Newhouseら、Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance、Curr. Opin. Pharmacol. 2004、4:36~46; Levin E.Dら、Nicotinic Treatment for Cognitive Dysfunction、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:423~431; Graham A.J.ら、Human Brain Nicotinic Receptors, their Distribution and Participation in Neuropsychiatric Disorders、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:387~397; McEvoy J.Pら、Importance of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Tourette's Syndrome、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:433~442を参照)。

【 0 0 0 8 】

様々なげっ歯類動物疼痛モデルにおける研究は、 $\alpha_4\beta_2$ 受容体リガンドが、様々な疼痛状態および炎症において高度に効果的な治療の可能性を有することを実証した(例えば、Vinclerら、Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics、Expert Opin. Invest. Drugs、2005、14:1191~1198; Decker MWら、The therapeutic potential

10

20

30

40

50

of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control、Expert Opin Investig Drugs. 2001年10月; 10(10):1819~30; Miaoら、Central terminals of nociceptors are targets for nicotine suppression of inflammation、Neuroscience 2004、123:777~84を参照)。

【0009】

抑鬱気分状態に関連するコリン作動性過剰神経伝達を理解するための著しい努力が為されており、該神経伝達が過剰なニコチン性ニューロン受容体活性化によって媒介されうること、および多くの抗鬱薬の治療効果がこれらの受容体の阻害によって部分的に媒介されうることを示唆している。故に、ニューロンニコチン性₄₂受容体リガンドは、鬱病および不安障害を治療するための新規クラスの治療剤となりうる(例えば、Shytleら、Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants、Mol. Psychiatry 2002、7:525~35; Shytleら、Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders:preliminary controlled evidence with mecamylamine、Depress. Anxiety、2002、16:89~92を参照)。最近の研究で、nAChRが神経変性障害において役割を果たすことも報告された。ニコチンおよびサブタイプ選択的nAChRリガンドは、インビトロ細胞培養系およびそのような障害の動物モデルでのインビボ研究において、神経保護を提供することができる(例えば、O'Neillら、The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:399~411を参照)。

【0010】

₄₂nAChRサブタイプは、ニコチンに対して最も高い親和性を有し、ニコチンの中枢作用を媒介するための第1の候補である。慢性的なニコチン暴露は(ヒト、動物および細胞培養系において)、離脱に機能的に関与する₄₂nAChR数の増加(上方調節)につながる。これらの研究は、ニューロンニコチン性₄₂受容体リガンドが、中毒の治療において重大な役割を果たすことを示唆した(Dwoskinら、A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse、Biochem. Pharmacol. 2002、63:89~98; Coeら、3,5-Bicyclic aryl piperidines:a novel class of₄₂nAChR partial agonists for smoking cessation、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005、15:4889~97)。₄₂受容体リガンドは、肥満の治療においても役立つと期待されている(Liら、Nicotine、body weight and potential implications in the treatment of obesity、Curr. Top. Med. Chem. 2003、3:899~919)。

【0011】

まとめると、上記の研究は、₄₂受容体モジュレーター、すなわちリガンドである化合物が、アルツハイマー病および注意欠陥障害等の記憶、認知および学習における欠陥に関連する疾患の治療;統合失調症等の人格障害の治療;行動障害、例えば、不安、鬱病および強迫性障害の治療;疼痛および炎症の治療;パーキンソン病およびてんかん等の動作または運動障害の治療;脳卒中もしくは頭部外傷等の神経変性、またはニコチン、アルコールおよび他の乱用物質の中毒を包含する薬物中毒からの離脱に関連する疾患および肥満の治療を包含する治療適用に有用となりうることを強く示唆している。

【0012】

特許公報W02008057938(A1)、US20040192673(A1)およびEP296560(B1)は、ニコチン性アセチルコリン受容体のリガンドとしての一連の化合物を開示しており、種々のCNS障害の治療において有用であると主張している。いくつかのニコチン性アセチルコリン受容体化合物が開示されているが、ニコチン性アセチルコリン受容体を調節するために有用な化合物が引き続き必要である。本発明者らは、ニコチン性アセチルコリン受容体の分野における調査で、式(1)の二環式化合物が非常に高いニコチン性アセチルコリン受容体親和性を示すことを見出した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】W02008057938 (A1)

【特許文献2】US20040192673 (A1)

【特許文献3】EP296560 (B1)

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Monteggia LMら、Cloning and transient expression of genes encoding the human alpha4 and beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits、Gene:1995、155:189~193

【非特許文献2】Graham Aら、Immunohistochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum、Neuroscience. 2002; 113:493~507

10

【非特許文献3】Hogg, R.Cら、Nicotinic acetylcholine receptors:from structure to brain function、Rev. Physiol, Biochem. Pharmacol、2003、147:1~46

【非特許文献4】Hogg R.Cら、Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2004、3:123~130

【非特許文献5】Sutoら、Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as drug targets、Expert Opin. Ther. Targets 2004、8:61~64

【非特許文献6】Newhouseら、Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance、Curr. Opin. Pharmacol. 2004、4:36~46

【非特許文献7】Levin E.Dら、Nicotinic Treatment for Cognitive Dysfunction、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:423~431

20

【非特許文献8】Graham A.J.ら、Human Brain Nicotinic Receptors, their Distribution and Participation in Neuropsychiatric Disorders、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:387~397

【非特許文献9】McEvoy J.Pら、Importance of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Tourette's Syndrome、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:433~442

【非特許文献10】Vinclerら、Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics、Expert Opin. Invest. Drugs、2005、14:1191~1198

【非特許文献11】Decker MWら、The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control、Expert Opin Investig Drugs. 2001年10月; 10 (10):1819~30

30

【非特許文献12】Miaoら、Central terminals of nociceptors are targets for nicotine suppression of inflammation、Neuroscience 2004、123:777~84

【非特許文献13】Shytleら、Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants、Mol. Psychiatry 2002、7:525~35

【非特許文献14】Shytleら、Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders:preliminary controlled evidence with mecamylamine、Depress. Anxiety、2002、16:89~92

【非特許文献15】O'Neillら、The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute and chronic neurodegeneration、Curr. Drug Targets:CNS Neurol. Disord. 2002、1:399~411

40

【非特許文献16】Dwoskinら、A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse、Biochem. Pharmacol. 2002、63:89~98

【非特許文献17】Coeら、3,5-Bicyclic aryl piperidines:a novel class of AChR partial agonists for smoking cessation、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005、15:4889~97

【非特許文献18】Liら、Nicotine, body weight and potential implications in the treatment of obesity、Curr. Top. Med. Chem. 2003、3:899~919

【非特許文献19】Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder、第4版、A

50

merican Psychiatric Association, Washington, D.C.

【非特許文献20】Arthur Murry III、D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes、IおよびII巻、Interscience Publishers Inc.、N.Y. (1958)

【非特許文献21】Melvin Calvinら、Isotopic Carbon、John Wiley and Sons Inc.、N.Y (1949)

【非特許文献22】T. W. Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(J. Wiley and Sons、1991)

【非特許文献23】Principles of Asymmetric synthesis、J. E. Baldwin編、Tetrahedron series、14、311~316

【非特許文献24】Jacquesら、「Enantiomers, Racemates and Resolution」、Wiley Interscience、1981 10

【非特許文献25】J. Pharm. Sci.、1977、66、1~19

【非特許文献26】Design of prodrugs (1985)

【非特許文献27】Wihnan、Biochem Soc. Trans.1986、14、375~82

【非特許文献28】Stellaら、Prodrugs:A chemical approach to targeted drug delivery in directed drug delivery、1985、247~67

【非特許文献29】Smith MB、March J (2001)、Advanced Organic Chemistry (第5版) New York:Wiley Interscience. 1218~1223頁

【非特許文献30】Katritzky AR、Elguero Jら(1976)、The Tautomerism of heterocycles、New York:Academic Press 20

【非特許文献31】March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure、Michael B. Smith、Jerry March Wiley-Interscience、第5版、2001

【非特許文献32】Bunnelle W. H.、Daanen J. F.、Ryther K. B.、Schrimpf M. R.、Dart M. J.、Gelain A.、Meyer M. D.、Frost J. M.、Anderson D. J.、Buckley M.、Curzon P.、Cao Y-J.、Puttfarcken P.、Searle X.、Ji J.、Putman C. B.、Surowy C.、Toma L.およびBarlocco D.、Structure-Activity Studies and Analgesic Efficacy of N-(3-Pyridinyl)-Bridged Bicyclic Diamines、Exceptionally Potent Agonists at Nicotinic Acetylcholine Receptors、J. Med. Chem. 2007、50、36~27

【非特許文献33】Karadsheh M. S.、Shah M. S.、Tang X.、Macdonald R. L.およびStitzel J. A.、Functional characterization of mouse $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors stably expressed in HEK293T cells.、J. Neurochem. 2004、91、1138~1150 30

【非特許文献34】Ennaceur、A.、Delacour、J.、1988、A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data、Behav. Brain Res.、31、47~59

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

したがって、本発明の目的は、様々な中枢神経系障害または $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性受容体に影響される障害の治療/予防において治療剤として有用な化合物を提供することである。 40

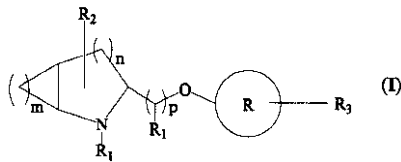
【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、式(1)の新規二環式化合物、およびそれらの立体異性体、薬学的に許容される塩、ならびにそれらを含む組成物

【0017】

【化2】



【0018】

[式中、Rは、ヘテロアリールであり、
 それぞれ、R₁は、独立して、水素、アルキルから選択され、
 それぞれ、R₂は、独立して、水素、アルキルまたはアルコキシから選択され、
 それぞれ、R₃は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミド、アミン、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはヘテロシクリルから選択され、

10

「m」は、整数1であり、
「n」は、1から2の整数であり、
「p」は、0から2の整数である]

に関する。

【0019】

本発明は、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性受容体に関係する種々の障害の治療および予防における薬剤を製造するための、治療有効量の式(I)の化合物の使用に関する。

20

【0020】

具体的には、本発明の化合物は、不安、アルツハイマー病、鬱病、けいれん性障害、強迫性障害、認知記憶障害、ADHD(注意欠陥障害/多動性症候群)、疼痛、炎症、人格障害、精神病、パラフレニー、心因性鬱病、パーキンソン病、躁病、統合失調症、パニック障害、睡眠障害、薬物離脱症候群、脳卒中、頭部外傷、軽度認知機能障害、神経変性障害および肥満等の種々の障害の治療において有用である。

【0021】

別の態様において、本発明は、治療有効量の少なくとも1種の式(I)の化合物、ならびにそれらの誘導体、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体、多形体、溶媒和物、水和物、代謝産物、N-オキシドおよび薬学的に許容されるその塩を、少なくとも1種の適切な担体、希釈剤、アジュバントまたは添加剤と混合して含有する医薬組成物に関する。

30

【0022】

別の態様において、本発明は、医療診断または療法において使用するための、式(I)の放射性標識化合物、および $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性受容体に関係する種々の障害の治療において有用な薬剤を調製するための、式(I)の放射性標識化合物の使用も提供する。

【0023】

別の態様において、本発明は、疾患および状態の治療または予防用の薬剤の製造のための、少なくとも1種のさらなる活性成分と組み合わせた本発明による化合物の使用に関する。

40

【0024】

さらに別の態様において、本発明は、式(I)の化合物を含む組成物および該化合物を使用するための方法に関する。

【0025】

また別の態様において、本発明は、式(I)の化合物、ならびにそれらの誘導体、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体、多形体、溶媒和物、水和物、代謝産物、N-オキシドおよび薬学的に許容される塩を調製するための方法にさらに関する。

【0026】

本発明の代表的化合物は、以下で指定するもの、ならびにそれらの誘導体、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体、多形体、溶媒和物、水和物、代謝産物、N-オキシドおよび

50

薬学的に許容される塩を包含する。本発明はそれらに限定されるものと解釈すべきではない。

- 3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 2-メチル-3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 3-(2-メチルピリジン-3-イル-オキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(5-プロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩; 10
 3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;
 3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;
 3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 2-メチル-3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 ;
 3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン; 20
 3-(5-プロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;
 3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド;
 5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸;
 3-(2-メトキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 3-(2-イソプロポキシピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 [5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]-メタノール;
 3-(2-メトキシメチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 [5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イルメチル]メチルアミン; 30
 ;
 5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド;
 ;
 5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸;
 3-(2-メトキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 ;
 3-(2-イソプロポキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 ;
 [5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール; 40
 ;
 メチル-[5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イルメチル]アミン;
 5-[1-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]ピリジン-2-イルアミン;
 {5-[1-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]ピリジン-2-イル}メチルアミン;
 ;
 [5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]ジメチルアミン;
 3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン;
 ;
 5-[1-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エトキシ]ピリジン-2-イルアミン; 50
 ;

メチル-[5-[1-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エトキシ]ピリジン-2-イル]アミン;

ジメチル-[5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]アミン;

2-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;

3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;

4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;

4-[2-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)エチル]-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;

3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩および

3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩。

【発明を実施するための形態】

【0027】

別段の規定がない限り、本明細書および請求項において使用される下記の用語は、以下に記す意味を有する。

【0028】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0029】

用語「アルキル」は、炭素および水素原子だけからなり、不飽和を含有せず、1から8個までの炭素原子を有し、単結合によって分子の残りとは結合している、直鎖または分枝炭化水素鎖基を意味する。例示的な「アルキル」基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル等を包含する。

【0030】

用語「アルコキシ」は、酸素結合を介して分子の残りとは結合しているアルキル基を意味する。例示的な「アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソ-プロピルオキシ等を包含する。

【0031】

用語「シクロアルキル」は、3から12個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系を意味する。例示的な「シクロアルキル」基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等を包含する。「シクロアルキル」基は、置換されているかまたは非置換であってよく、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0032】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基と直接結合しているシクロアルキル基を意味する。例示的な「シクロアルキルアルキル」基は、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル等を包含する。「シクロアルキルアルキル」基は、置換されているかまたは非置換であってよく、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0033】

用語「シクロアルコキシ」は、3から12個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系を意味する。例示的な「シクロアルコキシ」基は、シクロプロピルオキシ、シクロブチ

10

20

30

40

50

ルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等を包含する。「シクロアルコキシ」基は、置換されているかまたは非置換であってよく、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0034】

用語「ハロアルキル」は、1から3個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキル基を意味し、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル等を包含する。

【0035】

用語「ハロアルコキシ」は、1から3個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を意味し、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ等を包含する。

【0036】

用語「アリール」は、置換されているかまたは非置換であってよい単環式または二環式芳香族環系を意味し、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0037】

用語「ヘテロアリール」は、環の一部として、炭素に加えて硫黄、酸素または窒素等の原子を含有する環構造を含有する有機化合物を意味する。これらの追加の原子は、環中で複数回繰り返されてよい。これらの環は、単純な芳香環または非芳香族環のいずれであってよく、置換されているかまたは非置換であってよいピリジン、ピリミジン、ベンゾチオフェン等を包含し、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0038】

用語「ヘテロシクリル」は、その環構造が1から3個のヘテロ原子を包含する3から8員環を意味し、これらの追加の原子は、環中で複数回繰り返されてよい。「ヘテロシクリル」基は、置換されているかまたは非置換であってよく、場合により置換基は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、チオ、オキソ、カルボキシル、アミン、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシからなる群から選択されうる。

【0039】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基と直接結合しているヘテロシクリル環を意味する。

【0040】

用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向だけが異なる個々の分子の全異性体を表す一般用語である。立体異性体は、鏡像異性体(エナンチオマー)、幾何(シストランス)異性体、および互いに鏡像ではない複数のキラル中心を持つ化合物の異性体(ジアステレオマー)を包含する。

【0041】

用語「プロドラッグ」は、インビボ生理学的条件下における酵素、胃酸等の作用(例えば、酵素的酸化、還元および/または加水分解)によって、直接的にまたは間接的に、本明細書において記載されている化合物に変換することができる化合物を指すために使用される。

【0042】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と溶媒分子との間の分子複合体を記述するために使用される。溶媒和物の例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、またはそれらの混合物と

10

20

30

40

50

組み合わせた本発明の化合物を包含するがこれらに限定されない。

【0043】

用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に使用されうる。本発明において、水和物等、1個の溶媒分子が本発明の化合物の1個の分子と会合していることが具体的に企図されている。さらに、本発明において、二水和物等、複数の溶媒分子が本発明の化合物の1個の分子と会合していることが具体的に企図されている。加えて、本発明において、半水和物等、1個未満の溶媒分子が本発明の化合物の1個の分子と会合していることが具体的に企図されている。さらに、本発明の溶媒和物は、化合物の非水和物形態の生物学的有効性を保持する本発明の化合物の溶媒和物として企図されている。

【0044】

用語「互変異性体」は、平衡にある化合物の容易に相互変換可能な異性形態を包含する。エノール-ケト互変異性が例である。

【0045】

用語「多形体」は、化学的に同一の構造を持つ化合物の結晶学的に異なる形態を包含する。

【0046】

用語「代謝産物」は、代謝によって生成される物質を指す。

【0047】

用語「誘導体」は、式(1)による化合物、ならびにそれらの互変異性体、立体異性体、多形体、溶媒和物、水和物、N-オキシドおよび薬学的に許容されるその塩から、酸化、水素化、アルキル化、エステル化、ハロゲン化等によって、1個または複数の官能基を変換する単純な化学プロセスによって得られる化合物を指す。

【0048】

用語「統合失調症」は、統合失調症、統合失調症様障害および統合失調性感情障害を意味する。

【0049】

用語「精神病性障害」は、妄想、顕著な幻覚、解体した会話、または解体したもしくは緊張病性行動を指す。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder、第4版、American Psychiatric Association、Washington, D.C.を参照されたい。

【0050】

用語「治療すること」、「治療する」または「治療」は、予防、防護(prophylactic)および緩和等の意味をすべて包括する。

【0051】

語句「薬学的に許容される塩」は、物質または組成物が、製剤を含む他の成分、それによって治療されている哺乳動物と、化学的および/または毒物学的に適合性でなくてはならないことを指示している。

【0052】

語句「治療有効量」は、「(i)特定の疾患、状態または障害を予防または治療する、(ii)特定の疾患、状態または障害の1つまたは複数の症状を和らげ、寛解させ、または解消する、(iii)本明細書において記載されている特定の疾患、状態または障害の1つまたは複数の症状の発症を予防し、または遅延させる、本発明の化合物の量」として定義される。

【0053】

市販の試薬をさらに精製することなく利用した。室温とは25~30を指す。IRは、KBrを使用し、固体状態で取得した。別段の規定がない限り、質量スペクトルはすべてESI条件を使用して行った。¹H-NMRスペクトルは、Bruker機器で400MHzにて記録した。重水素化クロロホルム(99.8% D)を溶媒として使用した。TMSを内部参照標準として使用した。化学シフト値は、100万分の1()の値で表現する。NMRシグナルの多重度について、下記の略号を使用する:s=一重線、bs=広域一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、qui=五重線、h=七重線、dd=二重二重線、dt=二重三重線、tt=三重三重線、m=多重線。クロマトグラフィーは、100~200メッシュのシリカゲルを使用して実施され、窒素圧(フラッシュクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー)条件下で実行されるカラムクロマトグラフィーを指す。

【0054】

本発明の化合物を、上記に挙げた状態を治療または予防するために使用される他の治療剤またはアプローチと組み合わせて使用してもよい。そのような剤またはアプローチは、5-HT₁₋₇受容体、GABA逆アゴニストおよび他のニコチン性アセチルコリン受容体を包含する。

【0055】

本発明の組合せにおいて、本発明の化合物および上述した組合せパートナーは、別個に(例えばキットオブパーツ(kit of parts))または1つの医薬組成物(例えばカプセル剤または錠剤)中で一緒に投与されうる。加えて、本発明の組合せの一方の要素の投与は、本発明の組合せの他方の要素の前、それと同時に発生的、またはその後であってよい。本発明の化合物および1種または複数の追加の活性成分が別個の製剤中に存在する場合、これらの別個の製剤を同時にまたは順次に投与してよい。

10

【0056】

したがって、本発明は、疾患および状態の治療または予防用の薬剤の製造のための、少なくとも1種のさらなる活性成分と組み合わせた本発明による化合物の使用に関する。

【0057】

水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、ヨウ素、フッ素、臭素および塩素の同位体を包含する多数の放射性同位体が容易に利用可能である。例えば、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁸F、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸²Brおよび³⁶Cl。

20

【0058】

一般式(1)の化合物は、有機化学において公知の標準的技術を使用して放射性標識することができる。代替として、式(1)の化合物を、出発材料の1つにおける、または式(1)の化合物の合成で使用される中間体における、置換基としての放射性同位体で放射性標識してもよい。例えば、Arthur Murry III、D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes、IおよびII巻、Interscience Publishers Inc.、N.Y. (1958)、ならびにMelvin Calvinら、Isotopic Carbon、John Wiley and Sons Inc.、N.Y (1949)を参照されたい。

【0059】

放射性標識化合物の合成は、Amersham Corporation、Arlington Heights、IL; Cambridge Isotopes Laboratories, Inc. Andover、MA; Wizard Laboratories、West Sacramento、CA; ChemSyn Laboratories、Lexena、KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc.、St. Louis、MO等、放射性標識プローブ化合物のカスタム合成を専門とする放射性同位体供給業者によって好都合に実施されうる。

30

【0060】

式(1)の化合物の放射性標識類似体は、臨床研究において、⁴₂ニコチン性受容体リガンドが関わっていると考えられる様々な疾患分野における⁴₂ニコチン性受容体リガンドの役割を評価するために使用されうる。式(1)の放射性標識化合物は、医学療法および診断用の造影剤およびバイオマーカーとして有用である。そのような放射性標識化合物は、⁴₂ニコチン性受容体の機能および活性を研究するための薬理的ツールとしても有用である。例えば、同位体標識化合物は、SPECT(単一光子放射断層撮影)およびPET(陽電子放射断層撮影)において特に有用である。

40

【0061】

医薬組成物

療法において式(1)の化合物を使用するために、該化合物は通常、標準的な医薬実務に従って医薬組成物に製剤化されることになる。

【0062】

本発明の医薬組成物は、1種または複数の薬学的に許容される担体を使用して、従来の方式で製剤化されうる。故に、本発明の活性化合物は、経口、口腔、鼻腔内、非経口(例えば、静脈内、筋肉内または皮下)または直腸投与用に製剤化されてよく、または吸入ま

50

たは吹送による投与に適した形態であってよい。

【0063】

経口投与では、医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンブ、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸カルシウム);滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ);崩壊剤(例えば、バレイショデンブまたはデンプングリコール酸ナトリウム);または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)等の薬学的に許容される添加剤を用い、従来手段によって調製される錠剤またはカプセル剤の形態をとりうる。錠剤は、当技術分野において周知の方法によってコーティングされてよい。経口投与用の液体調製物は、例えば、液剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の形態をとってよく、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルを用いて構成するための乾燥生成物として提示されてよい。そのような液体調製物は、懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化食用脂肪);乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア);非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール)および保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸)等の薬学的に許容される添加物を用い、従来手段によって調製されうる。

10

【0064】

口腔投与では、組成物は、従来方式で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとりうる。

【0065】

本発明の活性化合物は、従来カテーテル挿入技術または注入の使用を包含する注射によって、非経口投与用に製剤化されうる。注射用製剤は、単位剤形で、例えばアンプル中または複数回用量容器中に、保存剤を添加して提示されうる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤等の形態をとってよく、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤等の製剤化剤(formulating agent)を含有しうる。代替として、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水を用いて再構成するための粉末形態であってよい。

20

【0066】

本発明の活性化合物は、例えばココアバターまたは他のグリセリド等の従来坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸等の直腸組成物に製剤化されてもよい。

30

【0067】

鼻腔内投与または吸入による投与では、本発明の活性化合物は、加圧容器もしくはネプライザーからの、または吸入器もしくは吹送器(insufflator)を使用するカプセルからの、エアゾールスプレーの形態で好都合に送達される。加圧エアゾールの場合、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガス、および投薬量単位は、計量された量を送達するための弁を設けることによって決定されうる。加圧容器またはネプライザー用の薬剤は、活性化合物の溶液または懸濁液を含有してよく、一方、カプセル剤では、活性化合物は好ましくは粉末の形態であるべきである。吸入器または吹送器において使用するためのカプセルおよびカートリッジ(例えばゼラチン製)は、本発明の化合物とラクトースまたはデンプン等の適切な粉末基剤との混合粉末を含有して製剤化される。

40

【0068】

平均的な成人における上記で言及した状態(例えば片頭痛)の治療用のエアゾール製剤は、好ましくは、エアゾールの各計量用量または「パフ」が20 μ gから1000 μ gの本発明の化合物を含有するように構成される。エアゾールを加えた総日用量は、100 μ gから10mgの範囲内となる。投与は、1日に数回、例えば2、3、4または8回、各回に例えば1、2または3用量を与えるものであってよい。

【0069】

有効量の一般式(1)の化合物または上記で定義された通りのそれらの誘導体を、従来薬学的助剤、担体および添加物とともに使用して、薬剤を生成することができる。

50

【0070】

そのような療法は、複数の選択肢:例えば、2種の適合性化合物を単回用量形態で同時に投与すること、または、各化合物を別個の投薬量で個々に投与すること、あるいは必要ならば、薬物の有益な効果を最大化するためまたは潜在的な副作用を最小化するために、公知の薬理学の原理に従って、同じ時間間隔でまたは別個に投与することを包含する。

【0071】

活性化合物の用量は、投与経路、患者の年齢および体重、治療される疾患の性質および重症度ならびに同様の要因等の要因に応じて変動しうる。したがって、本明細書における一般式(1)の化合物の薬理的有効量へのあらゆる言及は、前述の要因を指す。上記で言及した状態の治療のための、平均的な成人への経口、非経口、経鼻または口腔投与のいずれかのための、本発明の活性化合物の提案される用量は、例えば、1日当たり1から4回投与されうる、単位用量当たり0.1から200mgの活性成分である。

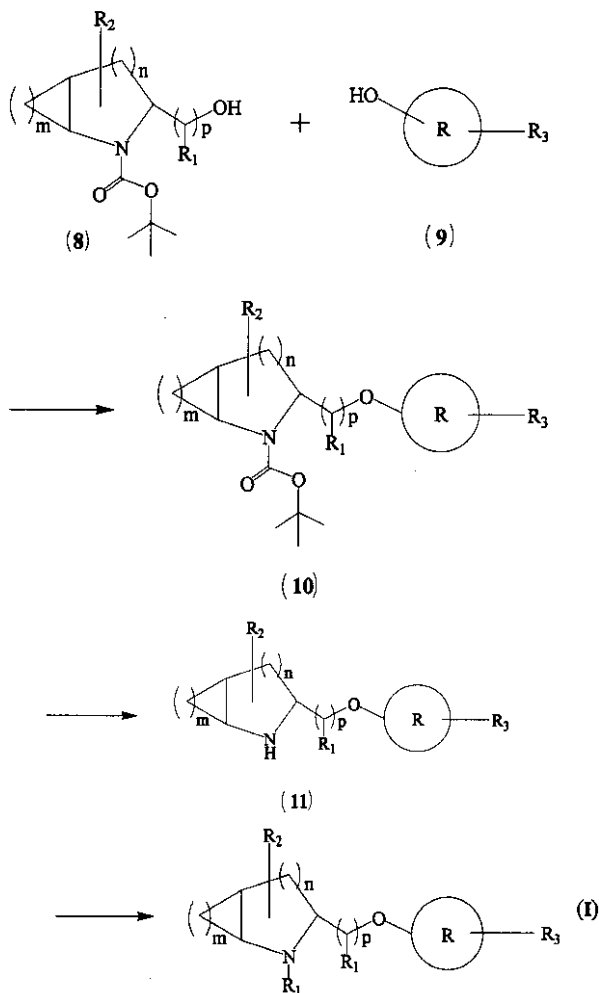
【0072】

調製方法

式(1)の化合物は、以下に示す通りのスキームIによって調製されうる。

【0073】

【化3】

スキーム I

【0074】

式(8)の化合物を式(9)のヒドロキシ化合物と反応させて、式(10)の化合物を形成させる。式(10)の化合物を、式(11)の脱保護化合物に変換する。式(11)の化合物を、式(1)の化合物に変換する。

【0075】

上記調製の第1のステップにおいて、光延反応条件を使用し、式(8)の化合物を式(9)の化合物と反応させて、式(10)の化合物を得る。この反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルエーテル等またはそれらの混合物等の溶媒中で、好ましくはテトラヒドロフランを使用して行われる。反応は、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の試薬、トリシクロヘキシルホスフィン(tricyclohexylphosphine)、トリオルトトリルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィノ試薬、またはそれらの混合物の存在下で、好ましくはトリフェニルホスフィンを使用することによって実現しうる。反応温度は、溶媒の選択に基づき、-10 から50 までの範囲、好ましくは、-5 から50 までの範囲内の温度となりうる。反応の持続時間は、12から20時間まで、好ましくは14から18時間までの範囲となりうる。

10

【0076】

上記調製の第2のステップにおいて、式(10)の化合物を、式(11)の化合物に変換する。この反応は、好ましくは、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、酢酸エチル、イソプロパノール、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等またはそれらの混合物等の溶媒中の塩酸またはトリフルオロ酢酸(trifluoro acid)を使用して、好ましくはイソプロパノールを使用することによって行われる。反応の持続時間は、1から4時間まで、好ましくは1から3時間までの範囲となりうる。

【0077】

上記調製の第3のステップにおいて、式(11)の化合物を、一般式(1)に変換する。この反応は、好ましくは、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等またはそれらの混合物等の溶媒中で行われる。反応温度は、溶媒の選択に基づき、40 から120 までの範囲、好ましくは、60 から100 までの範囲内の温度となりうる。反応の持続時間は、1から5時間まで、好ましくは2から4時間までの範囲となりうる。

20

【0078】

式(8)の出発材料を、調製1のステップ(vii)において記載されている通りに合成する。この出発材料は、市販のものであってもよく、従来の方法によって、または既存の公知のプロセスを修正することによって調製してもよい。式(9)の出発材料は、市販のものであってもよく、従来の方法によって、または公知のプロセスを使用する修正形態によって調製してもよい。

30

【0079】

本発明の上記の調製方法によって得られる化合物は、酸化、還元、保護、脱保護、転位反応、ハロゲン化、ヒドロキシル化、アルキル化、アルキルチオ化、脱メチル化、O-アルキル化、O-アシル化、N-アルキル化、N-アルケニル化、N-アシル化、N-シアノ化、N-スルホニル化、遷移金属等を使用するカップリング反応等、周知の反応を使用するさらなる化学修飾によって、本発明の別の化合物に転換されうる。

【0080】

必要ならば、下記のステップのいずれか1つまたは複数を行うことができる。

- i) 式(1)の化合物を式(1)の別の化合物に変換するステップ、
- ii) 任意の保護基を除去するステップ、または
- iii) 薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを形成するステップ。

40

【0081】

プロセス(i)は、エピマー化、酸化、還元、アルキル化、および求核もしくは求電子芳香族置換反応、ならびにエステル加水分解またはアミド結合形成等、従来の相互変換手順を使用して実施されうる。

【0082】

プロセス(ii)における保護基の例およびそれらの除去手段は、T. W. Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(J. Wiley and Sons, 1991)において見ることができ

50

る。適切なアミン保護基は、スルホニル(例えばトシル)、アシル(例えば、アセチル、2', 2', 2'-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル)およびアリーラルキル(例えばベンジル)を包含し、これらは、加水分解によって(例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸等の酸を使用して)または還元的に(例えばベンジル基の水素化分解または酢酸中の亜鉛を使用する2', 2', 2'-トリクロロエトキシカルボニル基の還元的除去)適宜除去されうる。他の適切なアミン保護基は、塩基触媒加水分解によって除去されうるトリフルオロアセチル、または、例えばトリフルオロ酢酸を用いる酸触媒加水分解によって除去されうるメリフィールド樹脂結合2,6-ジメトキシベンジル基(エルマンリンカー)等の固相樹脂結合ベンジル基を包含する。

【0083】

プロセス(iii)において、ハロゲン化、ヒドロキシル化、アルキル化および/または薬学的に許容される塩は、以前に詳細に記載した通りの適切な酸または酸誘導体との反応によって従来通り調製されうる。

【0084】

式(1)のある特定の化合物は、立体異性形態(例えばジアステレオマーおよびエナンチオマー)で存在することができ、本発明は、これらの立体異性形態のそれぞれおよびラセミ体を包含するその混合物にまで及ぶ。異なる立体異性形態を通常の方法によって互いに分離することができ、または任意の所与の異性体を立体特異的または不斉合成によって得ることもできる。本発明は、互変異性形態およびその混合物にも及ぶ。

【0085】

立体異性体は、概して、本質的に公知の方式において光学活性異性体に分離できるラセミ体として得られるのが通例である。不斉炭素原子を有する一般式(1)の化合物の場合、本発明は、D型、L型およびD、L混合物に関し、複数の不斉炭素原子を含有する一般式(1)の化合物の場合、ジアステレオマー形態および本発明は、これらの立体異性形態のそれぞれおよびラセミ体を包含するその混合物にまで及ぶ。不斉炭素を有し、通例はラセミ体として得られるそれらの一般式(1)の化合物は、通常の方法によって互いに分離することができ、または任意の所与の異性体を立体特異的合成または不斉合成によって得ることもできる。しかしながら、最初から光学活性化合物を用いて、対応して光学活性なエナンチオマーまたはジアステレオマー化合物を最終化合物として得ることも可能である。

【0086】

一般式(1)の化合物の立体異性体は、以下に提示する1つまたは複数の手法によって調製されうる。

i) 試薬の1つまたは複数とその光学活性形態で使用してよい。

ii) 還元プロセスにおいて、光学的に純粋な触媒またはキラルリガンドを金属触媒とともに用いてよい。金属触媒は、ロジウム、ルテニウム、インジウム等であってよい。キラルリガンドは、好ましくは、キラルホスフィンであってよい(Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin編、Tetrahedron series、14、311~316)。

iii) 立体異性体の混合物は、キラル酸またはキラルアミンまたはキラルアミノアルコール、キラルアミノ酸とジアステレオマー塩を形成する等の従来の方法によって分割されうる。次いで、得られたジアステレオマーの混合物を、分別結晶、クロマトグラフィー等の方法によって分離することができ、誘導体を加水分解することによって光学活性生成物を単離する追加ステップがこれに続く(Jacquesら、「Enantiomers, Racemates and Resolution」、Wiley Interscience、1981)。

iv) 立体異性体の混合物は、キラル酸またはキラル塩基と形成されたジアステレオマー塩を分割する微生物分解等の従来の方法によって分割されうる。

【0087】

用いられうるキラル酸は、酒石酸、マンデル酸、乳酸、カンファースルホン酸、アミノ酸等であってよい。用いられうるキラル塩基は、キナルカロイド、ブルシン、またはリジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸であってよい。幾何異性を含有する一般式(1)の化合物の場合、本発明は、これらの幾何異性体のすべてに関する。

10

20

30

40

50

【0088】

適切な薬学的に許容される塩は、当業者には明らかとなり、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸、および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、安息香酸、p-トルイル酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸と形成された酸付加塩等、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1~19において記載されているものを包含する。本発明は、考えられるすべての化学量論的および非化学量論的形態をその範囲内に包含する。

【0089】

本発明の一部を形成する薬学的に許容される塩は、式(1)の化合物を、1~6当量の、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、水酸化マグネシウム、塩化マグネシウム等の塩基で処理することによって調製されうる。水、アセトン、エーテル、THF、メタノール、エタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、イソプロピルエーテルまたはそれらの混合物等の溶媒を使用してよい。

10

【0090】

式(1)の化合物は、結晶性または非結晶性形態で調製されてもよく、結晶性であれば、例えば水和物として場合により溶媒和されてもよい。本発明は、化学量論的溶媒和物(例えば水和物)、および可変量の溶媒(例えば水)を含有する化合物をその範囲内に包含する。

【0091】

本発明の一部を形成する一般式(1)の化合物の種々の多形体は、異なる条件下で、式(1)の化合物の結晶化によって調製されうる。例えば、再結晶、異なる温度における結晶化に一般に使用される異なる溶媒またはそれらの混合物;結晶化中、非常に急速から非常に緩徐な冷却までの範囲にわたる種々の冷却モードを使用する。多形体は、加熱または融解後、化合物を次第にまたは急速に冷却することによっても得ることができる。多形体の存在は、固体プローブNMR分光法、IR分光法、示差走査熱量測定、粉末X線回折または他のそのような技術によって決定することができる。

20

【0092】

本発明の一部を形成する式(1)の化合物の薬学的に許容される溶媒和物は、式(1)の化合物を、水、メタノール、エタノール等の溶媒、アセトン-水、ジオキサン-水、N,N-ジメチルホルムアミド-水等の溶媒の混合物、好ましくは水に溶解し、様々な結晶化技術を使用して再結晶させる等の従来の方法によって調製されうる。

30

【0093】

本願のプロドラッグは、公知の方法を使用して、式(1)の化合物から調製されうる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、例えば、Design of prodrugs (1985); Wihnan, Biochem Soc. Trans.1986, 14, 375~82; Stellaら、Prodrugs: A chemical approach to targeted drug delivery in directed drug delivery, 1985, 247~67において記載されており、これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0094】

式(1)の化合物の互変異性体は、公知の方法を使用して調製されうる。適切な互変異性体の調製のための手順は、例えば、Smith MB, March J (2001)、Advanced Organic Chemistry (第5版) New York:Wiley Interscience. 1218~1223頁、およびKatritzky AR, Elguero JR (1976)、The Tautomerism of heterocycles、New York:Academic Pressにおいて記載されている。

40

【0095】

式(1)の化合物のN-オキシドは、公知の方法を使用して調製されうる。適切なN-オキシドの調製のための手順は、March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure、Michael B. Smith, Jerry March Wiley-Interscience、第5版、2001において記載されている。

50

【0096】

式(1)の化合物の水和物は、公知の方法を使用して調製されうる。

【0097】

幾何異性を含有する一般式(1)の化合物の場合、本発明は、これらの幾何異性体のすべてに関する。

【0098】

(実施例)

本発明の新規化合物は、適切な材料を使用し下記の手順に従って調製したものであり、下記の具体例によってさらに例示する。本発明の最も好ましい化合物は、これらの例において具体的に説明されるもののいずれかまたはすべてである。しかしながら、これらの化合物は、本発明とみなされる唯一の属のみを形成すると解釈されるべきではなく、化合物およびそれらの部分の任意の組合せがそれ自体で属を形成しうる。下記の例は、本発明の化合物の調製についての詳細をさらに例証する。当業者であれば、下記の調製手順の条件および方法の公知の変形形態を使用して、これらの化合物を調製しうることを容易に理解するであろう。

【0099】

調製1: (2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)メタノールの調製

ステップ(i): 5-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)ピロリジン-2-オンの調製

ジクロロメタン(174mL)中の5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オン(5グラム、43.4mmol)の氷冷溶液に、イミダゾール(6.5グラム、95.5mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(530mg、4.3mmol)、続いて塩化tert-ブチルジフェニルシリル(12.53グラム、45.57mmol)を添加した。反応混合物を室温に次第に加熱し、2時間が完了したら、ジクロロメタンで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、15.37グラムの表題化合物をガム状の液体として得、これをさらに精製することなく次の反応に持ち込んだ。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.65~7.63 (m, 4H)、7.45~7.37 (m, 6H)、3.84~3.77 (m, 1H)、3.62 (dd, $J = 3.9, 10.2$ Hz, 1H)、3.50 (dd, $J = 7.7, 10.2$ Hz, 1H)、2.40~2.30 (m, 2H)、2.20~2.11 (m, 1H)、1.76~1.67 (m, 1H)、1.05 (s, 9H);

質量(m/z): 354 [$\text{M}+\text{H}^+$].

【0100】

ステップ(ii): 2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

アセトニトリル(174mL)中の上記で得た化合物(15.35グラム、43.42mmol)の攪拌溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(6.36グラム、52.1mmol)およびtert-ブチルジカーボネート(11mL、47.8mmol)を添加した。室温で16時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、230~400メッシュのシリカゲルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによってこれを精製して、18.28グラムの表題化合物を固体として得た。収率: 2ステップで93%。

融解範囲: 105.9~108.3 。

IR (cm^{-1}): 2953、2930、1747、1709、1471、1431、1311、1111、742、705;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.64~7.56 (m, 4H)、7.46~7.35 (m, 6H)、4.22~4.19 (m, 1H)、3.89 (dd, $J = 4.2, 10.5$ Hz, 1H)、3.70 (dd, $J = 2.3, 10.5$ Hz, 1H)、2.78 (ddd, $J = 10.4, 10.4, 17.6$ Hz, 1H)、2.44 (ddd, $J = 3.2, 8.8, 17.6$ Hz, 1H)、2.22~2.07 (m, 2H)、1.43 (s, 9H)、1.04 (s, 9H);

質量(m/z): 454 [$\text{M}+\text{H}^+$].

【0101】

ステップ(iii): 2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-5-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

-78 のテトラヒドロフラン(160mL)中の上記で得た化合物(18.27グラム、40.28mmol)の

攪拌溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウムの溶液(テトラヒドロフラン中1M、44.3mL)を添加した。1時間攪拌後、重炭酸ナトリウムの飽和溶液(68mL)を添加することによって反応混合物をクエンチした。反応混合物を0 に加温し、過酸化水素(30%w/v、1.3mL)を添加し、20分間攪拌した。2つの層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、20.0グラムの表題化合物をガム状の液体として得、これは次の反応に持ち込むのに十分純粋であった。収率:95.7%。

IR (cm⁻¹): 3444、2960、2931、1681、1392、1166、1112、702;

¹H-NMR (CDCl₃): 7.71~7.60 (m, 4H)、7.45~7.32 (m, 6H)、5.52~5.43 (m, 1H)、4.05~3.96 (m, 1H)、3.90~3.82 (m, 1H)、3.75~3.52 (m, 2H)、2.25~2.15 (m, 1H)、2.10~1.82 (m, 3H)、1.51 (s, 3H)、1.34 (s, 6H)、1.06 (s, 9H);

質量(m/z): 456 [M+H⁺].

【 0 1 0 2 】

ステップ(iv):2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-5-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

メタノール(160mL)中の上記で得た化合物(18.34グラム、40.2mmol)の氷冷溶液に、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム(1.0グラム、4.02mmol)を添加した。反応混合物を室温に次第に加温し、2時間攪拌した。トリエチルアミン(1.2mL、8.04mmol)を添加し、揮発物を減圧下で除去して粗生成物を得、230~400メッシュのシリカゲルを使用するフラッシュカラムによってこれを精製して、18.1グラムの表題化合物の異性体混合物をガム状の液体として得た。収率:95.7%。

IR (cm⁻¹): 2958、2931、1701、1390、1366、1163、1112、1085、757、702;

¹H-NMR (CDCl₃): 7.70~7.65 (m, 4H)、7.45~7.35 (m, 6H)、5.28~5.12 (m, 1H)、4.05~3.85 (m, 2H)、3.70~3.50 (m, 1H)、3.26 (s, 3H)、2.25~2.05 (m, 2H)、1.95~1.85 (m, 1H)、1.80~1.70 (m, 1H)、1.45 (s, 3H)、1.33 (s, 6H)、1.05 (s, 9H);

質量(m/z): 492 [M+Na⁺].

【 0 1 0 3 】

ステップ(v):2-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-2,3-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

上記で得た化合物(18.1グラム、38.5mmol)および塩化アンモニウム(311mg、5.7mmol)の混合物を、減圧(50mbar)下150 で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、230~400メッシュのシリカゲルを使用するフラッシュカラムによって精製して、14.6グラムの表題化合物をガム状の液体として得た。収率:86.5%。

IR (cm⁻¹): 2959、2930、2857、1701、1404、1132、1112、762、741、701;

¹H-NMR (CDCl₃): 7.66~7.60 (m, 4H)、7.45~7.32 (m, 6H)、6.49 (d, J = 43.3 Hz, 1H)、4.95 (d, J = 34.1 Hz, 1H)、4.25 (d, J = 42.0 Hz, 1H)、3.90~3.58 (m, 2H)、2.90~2.65 (m, 2H)、1.46 (s, 3H)、1.32 (s, 6H)、1.04 (s, 9H);

質量(m/z): 438 [M+H⁺].

【 0 1 0 4 】

ステップ(vi):3-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

ジクロロメタン(18mL)中の上記で得た化合物(2.0グラム、4.56mmol)の氷冷溶液に、ジエチル亜鉛の溶液(ヘキサン中1M、5.0mL)、続いてジヨードメタン(0.55mL、6.84mmol)を15分間かけて添加し、30分間攪拌した。反応混合物を室温に次第に加温し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によって、反応混合物のpHを8に調整した。2つの層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、230~400メッシュのシリカゲルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによってこれを精製して、1.5グラムの表題化合物をガム状の液体として得た。収率:73%。

IR (cm⁻¹): 2960、2931、2857、1698、1391、1178、1130、1112、1090、702;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.68 ~ 7.62 (m, 4H)、7.44 ~ 7.32 (m, 6H)、3.90 ~ 3.80 (m, 1H)、3.74 ~ 3.68 (m, 2H)、3.22 ~ 3.13 (m, 1H)、2.40 ~ 2.27 (m, 1H)、2.08 ~ 1.96 (m, 1H)、1.52 ~ 1.48 (m, 1H)、1.40 (s, 9H)、1.05 (s, 9H)、0.90 ~ 0.80 (m, 1H)、0.38 ~ 0.30 (m, 1H);

質量(m/z): 452 [$\text{M}+\text{H}^+$].

【0105】

ステップ(vii):3-ヒドロキシメチル-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

乾燥テトラヒドロフラン(104mL)中の上記で得た化合物(16.8グラム、37.1mmol)の氷冷溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン中1M、37.1mL)を10分間かけて添加した。反応混合物を室温に次第に加温し、12時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7.0グラムの表題化合物をガム状の液体として得た。収率:88.6%。

IR (cm^{-1}): 3417、2976、2878、1694、1669、1403、1255、1175、1133、1085、773;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.90 (bs, 1H)、3.75 ~ 3.65 (m, 1H)、3.63 ~ 3.55 (m, 2H)、3.27 (ddd, $J = 2.3, 6.2, 8.5$ Hz, 1H)、2.16 (dd, $J = 8.3, 13.1$ Hz, 1H)、1.82 ~ 1.70 (m, 1H)、1.52 ~ 1.44 (m, 1H)、1.49 (s, 9H)、0.78 ~ 0.68 (m, 1H)、0.43 ~ 0.35 (m, 1H);

質量(m/z): 214 [$\text{M}+\text{H}^+$].

【0106】

(実施例1)

3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩の調製

ステップ(i):3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

乾燥テトラヒドロフラン(7mL)中のトリフェニルホスフィン(1.66グラム、6.4mmol)の氷冷溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル(1.0mL、6.4mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、30分間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、乾燥テトラヒドロフラン(7mL)中の3-ヒドロキシメチル-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製1のステップ(vii)において得られたもの)(0.9グラム、4.2mmol)の溶液、続いて乾燥テトラヒドロフラン(14mL)中の3-ヒドロキシピリジン(0.6グラム、6.4mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温に次第に加温し、16時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた粗製物を、230 ~ 400メッシュのシリカゲルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物0.83グラムをガム状の液体として得た。収率:68%。

IR (cm^{-1}): 2977、2933、2876、1694、1575、1476、1392、1257、1231、1174、1134、1023、801、759、707;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.21 (d, $J = 4$ Hz, 1H)、7.24 ~ 7.15 (m, 2H)、4.28 ~ 4.15 (m, 2H)、4.10 ~ 3.95 (m, 2H)、2.28 (ddd, $J = 3.6, 6.8, 13.4$ Hz, 1H)、2.12 (dd, $J = 7.8, 13.4$ Hz, 1H)、1.49 ~ 1.40 (m, 1H)、1.47 (s, 9H)、0.92 ~ 0.80 (m, 1H)、0.41 ~ 0.35 (m, 1H);

質量(m/z): 291 [$\text{M}+\text{H}^+$].

【0107】

ステップ(ii):3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩の調製

ジクロロメタン(1mL)中の上記で得た化合物(1mmol)の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。粗生成物を、イソプロパノール(isopropanol)(2mL)中の冷乾燥塩酸塩(3M)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をヘキサンおよびエーテルで滴定して、表題化合物(0.95mmol)を二塩酸塩として得た。収率:95%。

IR (cm^{-1}): 3400、2868、2688、2631、2586、2491、1551、1278、1024、827、799、676;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、8.28 (dd, J

10

20

30

40

50

= 2.1, 4.0 Hz, 1H)、8.05 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H)、4.61 (dd, J = 3.0, 8.0 Hz, 1H)、4.44 (dd, J = 8.0, 9.2 Hz, 1H)、3.97~3.88 (m, 1H)、3.46~3.40 (m, 1H)、2.35 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H)、2.22~2.12 (m, 1H)、2.0~1.92 (m, 1H)、1.13~1.08 (m, 1H)、1.0~0.92 (m, 1H);

質量(m/z): 191 [M+H⁺].

【 0 1 0 8 】

(実施例2)

2-メチル-3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの調製

ギ酸(1mL)中の上記で得た化合物(1mmol)の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(40%w/v、2mL)を添加し、反応混合物を80 で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液の添加によってpHを8~9の間に調整した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、230~400シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによってこれを精製して、表題化合物(0.7~0.9mmol)を得た。収率:90%。

IR (cm⁻¹): 2942、2854、1674、1574、1475、1425、1277、1230、1050、1024、800、756、706;

¹H-NMR (CDCl₃): 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.21 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H)、7.20~7.10 (m, 2H)、3.98 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H)、3.89 (dd, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H)、2.80 (ddd, J = 2.5, 5.8, 8.4 Hz, 1H)、2.47 (s, 3H)、2.47~2.40 (m, 1H)、2.20 (dd, J = 7.2, 12.5 Hz, 1H)、1.92 (ddd, J = 5.0, 10.0, 17.1 Hz, 1H)、1.46~1.40 (m, 1H)、0.66~0.62 (m, 1H)、0.20~0.11 (m, 1H);

質量(m/z): 205 [M+H⁺].

【 0 1 0 9 】

(実施例3~20)

実施例3~20の化合物は、重大でない変形を若干加えた、実施例1から2に記載した通りの手順に準拠することによって調製した。

【 0 1 1 0 】

10

20

【表 1 A】

3.	3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;	IR (cm ⁻¹): 2946、2535、2110、1669、1627、1570、1414、1294、1205、1179、1130、1031、798、719; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.63 (dd, J = 5.5, 8.3 Hz, 1H)、4.52 (dd, J = 3.3, 10.7 Hz, 1H)、4.25 (dd, J = 9.1, 10.7 Hz, 1H)、3.95~3.85 (m, 1H)、3.45~3.97 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)、2.40 (dd, J = 7.2, 13 Hz, 1H)、2.20~2.10 (m, 1H)、2.0~1.92 (m, 1H)、1.10~1.02 (m, 1H)、1.0~0.90 (m, 1H); 質量(m/z): 205 [M+H ⁺].	10
4.	3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3411、3029、2870、2481、1533、1452、1334、1296、1025、999、846、827、807、721; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.29 (dd, J = 4.7, 8.1 Hz, 1H)、4.44 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H)、4.10 (dd, J = 8.5, 10.8 Hz, 1H)、3.85~3.75 (m, 1H)、3.30~3.23 (m, 1H)、2.25 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H)、2.05 (ddd, J = 4.8, 13.0, 16.0 Hz, 1H)、1.85~1.78 (m, 1H)、0.90~0.85 (m, 1H)、0.85~0.75 (m, 1H); 質量(m/z): 225、277 [M+H ⁺].	20
5.	3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3463、2887、2814、2734、2586、2495、1585、1526、1455、1310、1281、1024、846、825、697、624; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.35 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.32 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H)、4.10 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H)、3.75~3.65 (m, 1H)、3.28~3.20 (m, 1H)、2.21 (dd, J = 7.2, 13.1 Hz, 1H)、2.05 (ddd, J = 4.8, 11.6, 16.0 Hz, 1H)、1.85~1.75 (m, 1H)、0.90~0.85 (m, 1H)、0.83~0.74 (m, 1H); 質量(m/z): 225、227 [M+H ⁺].	30
6.	3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩 ;	IR (cm ⁻¹): 3050、2934、2717、2575、2487、2453、1609、1586、1492、1384、1290、1244、1032、777; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.73 (s, 1H)、7.48 (ddd, J = 3.2, 6.4, 9.2 Hz, 1H)、6.95 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H)、4.31 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H)、4.08 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H)、3.77~3.69 (m, 1H)、3.28~3.21 (m, 1H)、2.20 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H)、2.05 (ddd, J = 4.7, 11.2, 16.0 Hz, 1H)、1.76~1.69 (m, 1H)、0.94~0.88 (m, 1H)、0.87~0.78 (m, 1H); 質量(m/z): 209 [M+H ⁺].	40

【 0 1 1 1 】

【表 1 B】

7.	3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3373、3022、2924、2666、2615、2070、1614、1552、1439、1290、1040、1005、705、669; ¹ H-NMR (D ₂ O): 8.24 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、4.40 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H)、4.16 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H)、3.80~3.70 (m, 1H)、3.28~3.21 (m, 1H)、2.20 (dd, J = 7.2, 13.1 Hz, 1H)、2.05 (ddd, J = 4.9, 11.7, 16.2 Hz, 1H)、1.88~1.78 (m, 1H)、0.93~0.87 (m, 1H)、0.85~0.75 (m, 1H); 質量(m/z): 225、227 [M+H ⁺].	10
8.	3-(5-ブロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3346、2996、2924、2474、1546、1433、1259、1035、1010、836、665; ¹ H-NMR (D ₂ O): 8.37 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、4.42 (dd, J = 2.8, 10.7 Hz, 1H)、4.20 (dd, J = 7.6, 10.7 Hz, 1H)、3.80~3.70 (m, 1H)、3.30~3.20 (m, 1H)、2.21 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H)、2.10~2.0 (m, 1H)、1.88~1.78 (m, 1H)、0.95~0.88 (m, 1H)、0.87~0.77 (m, 1H); 質量(m/z): 269、271 [M+H ⁺].	20
9.	3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩 ;	IR (cm ⁻¹): 3406、3337、3105、2931、1741、1450、1254、1193、1132、1085、942、6683322、2975、2869、2496、1737、1580、1469、1404、1306、1263、1133、1067、790、678; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、7.48 (t, J = 9.0, 1H)、7.19 (dd, J = 5.0, 7.7 Hz, 1H)、4.48 (s, 1H)、4.40 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H)、4.15 (dd, J = 7.9, 11.0 Hz, 1H)、3.80~3.70 (m, 1H)、3.30~3.22 (m, 1H)、2.25 (dd, J = 7.1, 13.0 Hz, 1H)、2.10~2.0 (m, 1H)、1.88~1.78 (m, 1H)、0.96~0.89 (m, 1H)、0.86~0.78 (m, 1H); 質量(m/z): 209 [M+H ⁺].	30
10.	3-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン酒石酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3406、3337、3105、2931、1741、1450、1254、1193、1132、1085、942、668; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.52 (t, J = 8.8, 1H)、7.22 (dd, J = 4.0, 7.6 Hz, 1H)、4.45 (dd, J = 3.0, 10.9 Hz, 1H)、4.28 (dd, J = 4.6, 10.9 Hz, 1H)、3.60~3.50 (m, 1H)、3.50~3.40 (m, 1H)、3.0 (s, 3H)、2.30~2.25 (m, 2H)、1.90~1.82 (m, 1H)、1.13~1.05 (m, 1H)、0.90~0.80 (m, 1H); 質量(m/z): 223 [M+H ⁺].	30

【 0 1 1 2 】

【表 1 C】

11.	3-(2-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 2529、2494、1568、1432、1401、1298、1211、1095、1060、806、714; ¹ H-NMR (D ₂ O): 7.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.20 (dd, J = 4.8, 8.2 Hz, 1H)、4.38 (dd, J = 2.5, 11.5 Hz, 1H)、4.10 (dd, J = 6.7, 11.5 Hz, 1H)、3.55~3.45 (m, 1H)、3.38~3.32 (m, 1H)、2.96 (s, 3H)、2.25~2.15 (m, 2H)、1.80~1.72 (m, 1H)、1.0~0.93 (m, 1H)、0.80~0.70 (m, 1H); 質量(m/z): 239、241 [M+H ⁺].	
12.	2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 2669、2543、1548、1466、1400、1282、1140、1068、1023、807; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H)、4.65 (dd, J = 2.2, 11.4 Hz, 1H)、4.56 (dd, J = 6.5, 11.4 Hz, 1H)、3.85~3.75 (m, 1H)、3.68~3.61 (m, 1H)、3.14 (s, 3H)、2.72 (s, 3H)、2.45 (dd, J = 7.2, 13.3 Hz, 1H)、2.40~2.32 (m, 1H)、2.0~1.92 (m, 1H)、1.30~1.25 (m, 1H)、1.0~0.92 (m, 1H); 質量(m/z): 219 [M+H ⁺].	10
13.	2-メチル-3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 2652、2609、1616、1559、1465、1316、1289、1024、996、841、757; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.5, 1H)、4.07 (dd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H)、3.92 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H)、3.86 (dd, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H)、2.83~2.75 (m, 1H)、2.48 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.46~2.38 (m, 1H)、2.18 (dd, J = 7.2, 11.0 Hz, 1H)、1.95~1.87 (m, 1H)、1.45~1.38 (m, 1H)、0.68~0.60 (m, 1H)、0.20~0.10 (m, 1H); 質量(m/z): 219 [M+H ⁺].	20
14.	3-(2-クロロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 2967、2935、2381、1584、1571、1454、1445、1274、1228、1142、1033、832、819、698; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.14 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H)、3.98~3.85 (m, 2H)、2.83~2.77 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.45~2.40 (m, 1H)、2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H)、1.97~1.87 (m, 1H)、1.48~1.38 (m, 1H)、0.67~0.60 (m, 1H)、0.20~0.11 (m, 1H). 質量(m/z): 239、241 [M+H ⁺].	30
15.	3-(2-フルオロピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン ;	IR (cm ⁻¹): 2966、2943、2398、1604、1587、1485、1392、1241、1052、1038、827、803、769; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 7.80 (s, 1H)、7.38~7.30 (m, 1H)、6.84 (dd, J = 3.5, 8.8 Hz, 1H)、3.94 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H)、3.88 (dd, J = 5.3, 9.1 Hz, 1H)、2.84~2.73 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、2.46~2.40 (m, 1H)、2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H)、1.98~1.88 (m, 1H)、1.46~1.38 (m, 1H)、0.68~0.60 (m, 1H)、0.20~0.11 (m, 1H); 質量(m/z): 223 [M+H ⁺].	40

【表1D】

16.	3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 2951、2867、2623、2549、2094、1619、1552、1436、1291、1022、910、874、755、697、674; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 8.19 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.20 (s, 1H)、3.95 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H)、3.90 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H)、2.86~2.78 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.45~2.40 (m, 1H)、2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H)、1.95~1.85 (m, 1H)、1.46~1.38 (m, 1H)、0.68~0.60 (m, 1H)、0.20~0.11 (m, 1H); 質量(m/z): 239、241 [M+H ⁺].	10
17.	3-(5-ブロモピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン二塩酸塩;	IR (cm ⁻¹): 3445、3010、2928、2625、2522、1542、1435、1285、1027、868、671; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 8.27 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.35 (s, 1H)、3.94 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H)、3.89 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 1H)、2.85~2.73 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.45~2.40 (m, 1H)、2.18 (dd, J = 7.2, 12.5 Hz, 1H)、1.95~1.85 (m, 1H)、1.65~1.55 (m, 1H)、0.70~0.60 (m, 1H)、0.20~0.12 (m, 1H); 質量(m/z): 283、285 [M+H ⁺].	
18.	3-(2-メチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	IR (cm ⁻¹): 3522、3443、2886、2689、2588、2492、1621、1559、1453、1407、1388、1359、1276、1122、1031、847、760; ¹ H-NMR (CD ₃ OD): 8.49 (bs, 1H)、8.14 (bs, 1H)、7.84 (bs, 1H)、4.60~4.50 (m, 1H)、4.48~4.32 (m, 1H)、3.98~3.82 (m, 1H)、3.48~3.40 (m, 1H)、2.71 (s, 3H)、2.42~2.32 (m, 1H)、2.25~2.10 (m, 1H)、1.32~1.20 (m, 1H)、1.18~1.15 (m, 1H)、1.0~0.90 (m, 1H); 質量(m/z): 205 [M+H ⁺].	20
19.	3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩;	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 9.70 (bs, 1H)、9.50 (bs, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.63 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H)、4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.01~2.94 (m, 1H)、2.80~2.70 (m, 1H)、2.20~2.16 (m, 1H)、1.70~1.52 (m, 3H)、1.28~1.10 (m, 1H)、0.92~0.82 (m, 1H); 質量(m/z): 205 [M+H ⁺].	30
20.	3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン塩酸塩;	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 9.68 (bs, 1H)、9.44 (bs, 1H)、8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H)、4.28 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、3.50~3.40 (m, 1H)、2.82~2.72 (m, 1H)、2.18~2.05 (m, 1H)、1.70~1.45 (m, 3H)、1.30~1.18 (m, 1H)、0.95~0.82 (m, 1H); 質量(m/z): 239、241 [M+H ⁺].	40

【0114】

(実施例21~49)

当業者であれば、上述した手順に準拠することによって、実施例21~49の化合物を調製しうる。

【0115】

【表2】

21.	5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド;	
22.	5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸;	
23.	3-(2-メトキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
24.	3-(2-イソプロポキシピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
25.	[5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]-メタノール;	
26.	3-(2-メトキシメチルピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
27.	[5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イルメチル]メチルアミン;	10
28.	5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸アミド;	
29.	5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-カルボン酸;	
30.	3-(2-メトキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
31.	3-(2-イソプロポキシピリジン-5-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
32.	[5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール;	20
33.	メチル-[5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イルメチル]アミン;	
34.	5-[1-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]ピリジン-2-イルアミン;	
35.	{5-[1-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-エトキシ]ピリジン-2-イル}メチルアミン;	
36.	[5-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]ジメチルアミン;	
37.	3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
38.	5-[1-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エトキシ]ピリジン-2-イルアミン;	30
39.	メチル-{5-[1-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)エトキシ]ピリジン-2-イル}アミン;	
40.	ジメチル-[5-(2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメトキシ)ピリジン-2-イル]アミン;	
41.	2-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-5-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
42.	3-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	
43.	3-(6-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	
44.	3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	
45.	3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	
46.	2-メチル-3-(2-メチルピリジン-3-イルオキシメチル)-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	40
47.	3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシメチル)-2-メチル-2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン;	
48.	4-[2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	
49.	4-[2-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)エチル]-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン;	

【0116】

生物学的アッセイ

(実施例50)

ヒトまたはラットニコチン性アセチルコリン₄受容体の結合アッセイ

50

化合物は、下記の手順に従って評価される。

材料および方法:

受容体源: CHO細胞中に発現したラット脳前頭葉または組換えヒトcDNA

放射性リガンド: [³H]シチシン15 ~ 40Ci/mmol

最終リガンド濃度-[2.5nM]

非特異的決定因子: エピバチジン-[0.1 μM]

参照化合物: エピバチジン

陽性対照: エピバチジン

【0117】

インキュベーション条件:

漸増濃度の試験化合物または標準物質を、120mMのNaCl、2.5mMのKCl、1mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂および50mMのTRIS-HCl (pH7.4)中の膜受容体および放射性リガンドとともに室温で60分間インキュベートした。ガラス繊維フィルターへの迅速な真空濾過によって反応を終了させた。試験化合物とクローンヒトまたはラット受容体結合部位いずれかとの任意の相互作用を確認するために、フィルターに捕捉された放射活性を決定し、対照値と比較した。

【0118】

【表3】

実施例番号	K _i (nM)
1.	7.7
2.	5.5
3.	1000
4.	17.5
5.	1.5
6.	3.9
7.	0.19
8.	6.4
9.	17.4
10.	31.9
11.	28.1
12.	231
13.	0.3
14.	3.4
15.	1.1
16.	0.37
17.	4.2
18.	26.15
19.	8.2
20.	215.7

【0119】

文献参照: Bunnelle W. H., Daanen J. F., Ryther K. B., Schrimpf M. R., Dart M. J., Gelain A., Meyer M. D., Frost J. M., Anderson D. J., Buckley M., Curzon P., Cao Y.-J., Puttfarcken P., Searle X., Ji J., Putman C. B., Surowy C., Toma L. および Barlocco D., Structure-Activity Studies and Analgesic Efficacy of N-(3-Pyridinyl)-Bridged Bicyclic Diamines, Exceptionally Potent Agonists at Nicotinic Acetylcholine Receptors, J. Med. Chem. 2007, 50, 36 ~ 27.

【0120】

(実施例51)

ニコチン性アセチルコリン₄₂受容体リガンドのIC₅₀およびK_b値の決定

エクオリンタンパク質を一過性に発現している組換えヒト₄₂ニコチン性アセチルコリン受容体を発現している安定なCHO細胞株を、細胞ベースのアッセイに使用した。アッセイは、化合物とリガンド依存性イオンチャネルとの結合を決定するための非放射性ベースのアプローチを提供するものである。この特異的アッセイにおいて、該チャネルの活性化または阻害によって調節される細胞内カルシウムのレベルを計測する。該チャネルおよびエクオリン遺伝子はいずれも、強力なCMVプロモーターの制御下、高レベルで発現される。

【0121】

上記の細胞を、96ウェル透明底白色プレート内、10%ウシ胎仔血清(FBS)を含有するHams F12培地中で成長させた。化合物および/またはアゴニストの添加前に、細胞を6時間血清飢餓状態にした。0.1%透析血清を含有する培地中にセレンテラジン(エクオリンタンパク質の補欠分子族)を添加し、27℃で終夜インキュベートした。細胞をアッセイ緩衝液で洗浄し、漸増濃度の試験化合物または標準物質をアンタゴニストモード用のプレートに添加した。固定濃度のアゴニスト(エピバチジン(eipbatidine))をプレートに注射し、発光を10秒間計測した。アゴニストモードでの化合物の評価では、漸増濃度の標準物質または試験化合物を注射し、発光を計測した。Graphpadソフトウェアを使用して、発光単位を化合物濃度に対してプロットした。化合物のIC₅₀値を、発光単位を50%低減させるのに必要な濃度として定義した。アッセイにおいて使用したアゴニストの濃度およびそのEC₅₀値を同ソフトウェアに伝送することにより、K_b値を算出した。

【0122】

【表4】

実施例番号	K _b (nM)
1.	7.1
2.	0.4
7.	17.8
11.	13.5
13.	5
16.	0.4
18.	22

【0123】

文献参照: Karadsheh M. S., Shah M. S., Tang X., Macdonald R. L. および Stitzel J. A., Functional characterization of mouse₄₂ nicotinic acetylcholine receptors stably expressed in HEK293T cells., J. Neurochem. 2004, 91, 1138 ~ 1150.

【0124】

(実施例52)

げっ歯類動物薬物動態学的研究

NIN(National Institute of Nutrition, Hyderabad, India)から入手した雄ウイスター系ラット(230~280グラム)を実験動物として使用した。各ケージに3から5匹の動物を収容した。動物を終夜絶食させておき、12時間の明/暗サイクルで維持した。0日目および2日目、3匹のラットにNCEを経口的に(15mg/Kg)および静脈内に(5mg/Kg)投薬した。

【0125】

各時点において、頸静脈により血液を採取した。血漿を分析まで-20℃で冷凍保存した。LC-MS/MS法を使用して、血漿中のNCE化合物の濃度を決定した。スケジュール時点: 投薬0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12および24時間後に前用量(pre dose)(n=3)。固相抽出技術を使用する有効なLC-MS/MS法によって、NCE化合物を血漿中で定量化した。NCE化合物は、血漿中1~2000ng/mLの較正範囲で定量化した。バッチ内の較正試料およびバッチに散在する品質管理試料を使用して研究試料を分析した。ソフトウェアWinNonlinバ

ージョン5.0.1を使用する無隔壁モデルによって、薬物動態パラメーター C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_t 、 $T_{1/2}$ およびバイオアベイラビリティを算出した。

【0126】

【表5】

実施例番号	系統/性別	用量 (mg/kg)	ビヒクル	投与経路	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (h)	バイオアベイラビリティ (%)
1.	ウイスター系(Wister)ラット/雄	15	注射用水	経口投与	7611 ± 1660	0.25 ± 0.00	1092 ± 5 ± 646	4.19 ± 1.53	92 ± 16
	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	静脈内投与	3185 ± 38	0.08 ± 0.00	4049 ± 679	1.94 ± 0.62	
4.	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	経口投与	921 ± 268	0.25 ± 0.00	2158 ± 658	2.15 ± 0.51	54 ± 23
	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	静脈内投与	2601 ± 42	0.08 ± 0.00	4165 ± 878	1.55 ± 0.25	
5.	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	経口投与	1906 ± 675	0.25 ± 0.00	3507 ± 657	3.34 ± 0.60	66 ± 12
	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	静脈内投与	2724 ± 588	0.08 ± 0.00	5381 ± 821	2.52 ± 0.43	
7.	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	経口投与	949 ± 200	0.25 ± 0.00	1188 ± 201	1.07 ± 0.04	50 ± 13
	ウイスター系ラット/雄	5	注射用水	静脈内投与	2341 ± 388	0.08 ± 0.00	2390 ± 196	0.86 ± 0.03	

【0127】

(実施例53)

げっ歯類動物脳透過性研究

NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India)から入手した雄ウイスター系ラット(230~280グラム)を実験動物として使用した。各ケージに3匹の動物を収容した。動物には、実験の間中自由に水および食物を与え、12時間の明/暗サイクルで維持した。

【0128】

NCE化合物を水に溶解し、経口的に投与した。 T_{max} (0.5、1.0および2.0)で動物を屠殺して血漿および脳組織を採取し、ホモジナイズした。血漿および脳を分析まで-20℃で冷凍保存した。LC-MS/MS法を使用して、血漿および脳中のNCE化合物の濃度を決定した。

【0129】

固相抽出技術を使用する有効なLC-MS/MS法によって、NCE化合物を血漿および脳ホモジネート中で定量化した。NCE化合物は、血漿および脳ホモジネート中1~500ng/mLの校正範

10

20

30

40

50

囲で定量化した。バッチ内の校正試料およびバッチに散在する品質管理試料を使用して研究試料を分析した。脳-血液比の程度を算出した(C_b/C_p)。

【 0 1 3 0 】

【表 6】

実施例番号	系統/性別	用量 (mg/kg)	ビヒクル	投与経路	定常状態脳透過性 (C_b/C_p)
1.	ウイスター系ラット/ 雄	15	注射用水	経口投与	3.803±0.289
	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	静脈内投与	
4.	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	経口投与	3.60±0.99
	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	静脈内投与	
5.	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	経口投与	2.34±0.25
	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	静脈内投与	
7.	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	経口投与	3.79±0.66
	ウイスター系ラット/ 雄	5	注射用水	静脈内投与	

10

20

【 0 1 3 1 】

(実施例54)

物体認識タスクモデル

動物認知のモデル:物体認識タスクモデルを使用して、本発明の化合物の認知増強特性を推定した。

30

【 0 1 3 2 】

N.I.N.(National Institute of Nutrition, Hyderabad, India)から入手した雄ウイスター系ラット(230~280グラム)を実験動物として使用した。各ケージに4匹の動物を収容した。動物は、1日前まで20%摂食妨害しておき、実験の間中自由に水を与え、12時間の明/暗サイクルで維持した。また、いかなる物体も存在しない個々の活動領域(arena)にラットを1時間慣れさせた。

【 0 1 3 3 】

馴化(familiar)試行(T1)および選択試行(T2)の1時間前、12匹のラットの一部にビヒクル(1mL/Kg)の経口投与を投与し、別のセットの動物に式(1)の化合物の経口または腹腔内投与のいずれかを行った。

40

【 0 1 3 4 】

実験は、アクリル製の50×50×50cmオープンフィールド内で行った。馴化フェーズ(T1)において、黄色のマスキングテープだけで覆われた2つの同一物体(プラスチックボトル、高さ12.5cm×直径5.5cm)(a1およびa2)が2つの隣接する角に壁から10cm離して位置付けられたオープンフィールドに、ラットを個々に3分間入れた。長期記憶試験のための(T1)試行の24時間後、同じラットを、T1試行で入れたのと同じ活動領域に入れた。選択フェーズ(T2)のラットに、1つの馴化物体(a3)および1つの新規物体(b)(琥珀色のガラスボトル、高さ12cmおよび直径5cm)の存在下、オープンフィールドを3分間探索させた。馴化物体は、同様の質感、色およびサイズを提示するものであった。T1およびT2試行の間、各物体の探索(匂いを嗅ぎ、舐め、噛み、または鼻毛を動かしながら鼻を1cm未満の距離で物体に向け

50

ることと定義される)をストップウォッチによって別個に記録した。物体の上に座ることは探索的行動とみなさなかつたが、稀に観察された。

T1は、馴化物体(a1+a2)を探索するのに費やした合計時間である。

T2は、馴化物体および新規物体(a3+b)を探索するのに費やした合計時間である。

【0135】

物体認識試験は、Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47~59によって記載されている通りに実施した。

【0136】

いくつかの代表的化合物は、新規物体認識の増大、すなわち新規物体の探索時間の増大およびより高い識別指数を表す好ましい効果を示した。

【0137】

【表7】

実施例番号	用量mg/kg、 経口投与	探索時間平均±標準誤差(秒)		推論
		馴化物体	新規物体	
1.	0.1 mg/kg	7.75±0.84	12.65±1.96	活性
7.	1 mg/kg	6.81±1.49	16.70±3.19	活性

【0138】

(実施例55)

水迷路

水迷路は、水で満たした直径1.8m、高さ0.6mの円形水迷路槽(circular water maze tub)からなるものであった。プラットフォームを、4つの仮象限の1つの中心の水面下1.0cmに置き、これはすべてのラットにとって一定であった。ラットにビヒクルまたは試験化合物を投与した後、獲得訓練をし、ビヒクルまたは試験化合物の投与30分後に、スコポリンを投与した。ラットを足から静かに水中に沈めた。ラットを60秒間泳がせて、プラットフォームを見つけさせた。この時間の間にプラットフォームが見つければ、試行を停止し、ラットを30秒間プラットフォーム上にとどませた後、迷路から取り出した。プラットフォームが60秒間の試行の間に見つからなければ、ラットを手動でプラットフォームに載置した。各ラットに、1日4回の試行を行った。5日目に、タスクの記録を評定し、ここで、プラットフォームをプールから除去した単一の120秒間プローブ試行を各動物に行った。標的象限(獲得訓練中にプラットフォームが載置される象限)において費やした時間(ms)をプローブ試行について算出した。プラットフォームへの到達潜時(ms)、水泳速度(cm/s)および経路長(cm)を獲得試行において計測した。

【0139】

(実施例56)

マウス強制水泳アッセイ

試験前、動物にビヒクルまたは試験薬物を投与した。次いで、動物を個々に、水を含むプレキシガラスシリンダー内に6分間入れた。最初の2分間は採点しないものとし、残りの4分間は不動挙動(immobility behavior)について観察した。不動挙動は、頭部を水位より上に保つためのわずかな動作を除いて動物の動きがないこととして定義される。各試行後に水を交換した。

【0140】

(実施例57)

DRL-72s

動物鬱病のモデル:DRL-72sモデルを使用して、本発明の化合物の抗鬱特性を評価した。雄スプラーグドリー系ラットを実験動物として使用した。毎日の60分セッション中、正確に応答するごとに4秒間レバー押しして0.025mLの水を摂取するようにラットを訓練する

10

20

30

40

50

。すべての試験は平日にのみ行われる。各セッションの開始時に室内照明を点灯し、セッションが終了するまで灯したままにしておく。試験中に他の刺激は提示されない。レバー押し訓練が成功した後、ラットは次いで、DRL-24秒スケジュール下で応答することを要求され、ここでは24秒ごとに分離されたレバー押しのみが強化される。DRL-24秒スケジュールでの応答が安定したら(5~10セッション)、ラットは、DRL-72秒スケジュールで応答がおおよそ15%効率で安定するまで(おおよそ25~35セッション)訓練される。具体的には、前回の応答の少なくとも72秒後に発される応答ごとに、ラットに強化因子を与える(IRT)。IRTが72秒未満の応答では強化因子を与えず、IRTの要件を72秒にリセットする。効率は、強化された応答の数÷応答の総数として記録される。変動性が10%以下である4つの連続するセッションに対する応答として定義される安定なベースライン応答が達成された後、動物の薬物試験を開始する。動物に、1週間当たり1回分以下の薬物を投与する。

10

【0141】

【表8】

実施例番号	用量mg/kg、経口投与
1.	≤10mg/kg、経口投与

【0142】

(実施例58)

ホルマリン誘発性痛覚の回復

20

疼痛のモデル:ホルマリン誘発性痛覚モデルを使用して、本発明の化合物の抗侵害受容特性を評価した。N.I.N.(National Institute of Nutrition, Hyderabad, India)から入手した雄ウイスター系ラット(230~280グラム)を実験動物として使用した。

【0143】

実験を始める前に、ラットを活動領域内で20分間慣れさせた。舐めること、噛むことおよび後ずさりの持続時間は、5%v/vの濃度のホルマリンを右後肢に足底下(subplantar)投与後、0~10分および20~35分であることが分かった。50μLの注射用水を、偽処置群のラットの右後肢に注射した。本発明の化合物を経口的に投与した後、ホルマリン投与を行った。

【0144】

30

【表9】

実施例番号	用量
1.	≤10 mg/kg、経口投与
6.	≤30 mg/kg、経口投与
7.	≤30 mg/kg、経口投与

【0145】

(実施例59)

急性食物摂取研究

40

過食症の動物モデルを使用して、本発明の化合物の食欲抑制特性を研究した。

【0146】

Raj Biotech, Indiaから入手した雄ウイスター系ラット(200~210グラム)を実験動物として使用した。実験は6日間からなるものであった。ラットを、18時間の絶食および6時間の給餌パターンに適合させた。動物を、絶食グリル(fasting grill)が備わったケージ内に3匹ずつの群で収容し、18時間絶食させた。18時間の絶食後、ラットを分離し、個々にケージに入れた。秤量した飼料をラットに6時間提供し、1、2、4および6時間における飼料摂取量を記録した。ここでもラットを再度群分けし、18時間絶食させた。上記の手順に5日間従った。最後の3日間におけるラットによる累加平均食物摂取量を算出した。最後の3日間の食物摂取量に基づいて、動物を無作為化した。

50

【0147】

8匹のラットの一部にビヒクル(2mL/Kg)の経口投与を行い、別のセットの動物に式(1)の化合物の経口投与を行った。次いで、ラットに食物を摂取させ、1、2、4および6時間における食物摂取量を記録した。スチューデントのt検定を使用することにより、試験化合物で処置したラットによる食物摂取量を、ビヒクル処置群と比較した。

【0148】

下記の化合物は、食物摂取の抑制、すなわち食欲減退様効果を表す好ましい効果を示した。

【0149】

【表10】

10

実施例番号	ビヒクルと比較した食物摂取量の抑制%				推論
	1時間	2時間	4時間	6時間	
1.	32.25 %	25.40 %	23.08 %	15.37 %	活性

【0150】

(実施例60)

20

高脂肪食を与えられたラットにおける体重増加に対する試験化合物の効果

肥満の動物モデルを使用して、本発明の化合物の体重増加抑制特性を研究した。

【0151】

Reliance Life Sciences、Indiaから入手した雄スプラーグドローリー系ラット(150~160グラム)を実験動物として使用した。ラットに、栄養制限食(通常のペレット食)および豚脂ベースの高脂肪食(45%kcal食)を7~8週間給餌した。高脂肪食を与えられた動物を、体重によって無作為化した。動物を1ケージ当たり3~4匹ずつの群で収容した。10匹のラットの一部にビヒクル(2mL/Kg)の経口投与を行い、別のセットの動物に式(1)の化合物の経口投与を14日間行った。動物の体重を最初の3日間は連続で記録し、その後は週に2回記録した。秤量した食物を動物に与え、食物摂取量を研究期間全体にわたって24時間ごとに記録した。

30

【0152】

下記の化合物は、体重増加の減少を表す好ましい効果を示した。

【0153】

【表11】

実施例番号	ビヒクルと比較した体重増加の低減% (14日目)	推論
1.	3.6 %	活性

40

フロントページの続き

- | | | |
|---------------|-----------|---------------|
| (51)Int.Cl. | | F I |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 |
| A 6 1 P 29/02 | (2006.01) | A 6 1 P 29/02 |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 |
- (72)発明者 ラマクリシュナ・ニロギ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 アブデュル・ラシード・モハメッド
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 スリニヴァス・ヴェーラマラ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 スリニヴァーサ・ラオ・レヴィーラ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 イシュティヤクー・アフマド
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 ブラディーブ・ジャヤラジャン
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 アニル・カーバリ・シンデ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 ラーマ・サストリ・カンバンパティ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 ゴピナド・バイラブネニ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド
- (72)発明者 ヴェンカテスワール・ジャスティ
インド・ハイデラバード・500・034・アーンドラ・ブラデーシュ・バンジャラ・ヒルズ・ア
ヴェニュー - 7・ロード - 5・セリーヌ・チャンパーズ・スヴェン・ライフ・サイエンシズ・リミ
テッド

- (56)参考文献 国際公開第2010/045095(WO, A1)
国際公開第2009/112462(WO, A1)
国際公開第2009/046025(WO, A1)
国際公開第2007/135121(WO, A1)
国際公開第2007/056582(WO, A1)
国際公開第2005/074940(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00

A61K 31/00

CAplus/REGISTRY(STN)