

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年4月3日(03.04.2014)

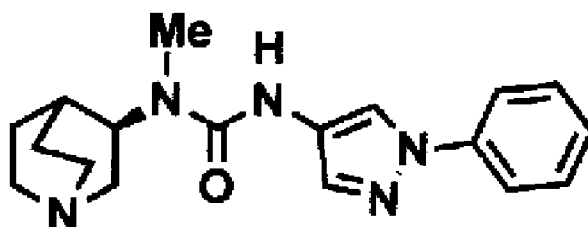


(10) 国際公開番号
WO 2014/051055 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 453/02 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/076272
- (22) 国際出願日: 2013年9月27日(27.09.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-217674 2012年9月28日(28.09.2012) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)
[JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 大角 和也(OOSUMI, Kazuya); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 山本将史(YAMAMOTO, Masashi); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 青木 拓実(AOKI, Takumi); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 宇田川 秀二(UDAGAWA, Shuji); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 林 賢一(HAYASHI, Kenichi); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: QUINUCLIDINE UREA DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: キヌクリジンウレア誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: The purpose of the invention is to provide a novel compound having a powerful central nervous system nicotinic acetylcholine receptor activating action, and to provide an antipruritic having a novel mechanism of action not known to be effective against pruritus. The invention provides specific quinuclidine urea derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 要約: 本発明は、強力な中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化作用を有する新規化合物を提供するとともに、掻痒に対する有効性が知られていない新たな作用メカニズムを有する止痒剤を提供することを目的とする。本発明は、下記に代表されるキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を提供する。

WO 2014/051055 A1

明 細 書

発明の名称：キヌクリジンウレア誘導体及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、キヌクリジンウレア誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] ニコチン性アセチルコリン受容体は、中枢及び末梢組織全体に広く分布しており、 α 、 β 、 γ 、 δ 及び ε サブユニットの組み合わせで構成されるホモ又はヘテロの5量体であり、様々なサブタイプが存在している。中でも、脳、延髄及び脊髄等の中枢神経系に発現しているニコチン性アセチルコリン受容体は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体と呼ばれ、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \beta 4$ 、 $\alpha 3 \beta 2$ 又は $\alpha 3 \beta 4$ 等のサブタイプとして存在し、 $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ が主要なサブタイプであることが明らかになっている。例えば、 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプは、 α サブユニットのアイソフォームである $\alpha 4$ サブユニット2つと、 β サブユニットのアイソフォームである $\beta 2$ サブユニット3つとから構成されるヘテロの5量体で、大脳皮質、視床及び海馬に発現し、 $\alpha 7$ サブタイプは、 $\alpha 7$ サブユニット5つから構成されるホモの5量体で、大脳皮質及び海馬に発現している（非特許文献1）。

[0003] 中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物については、これまでに多数の報告がある（特許文献1及び非特許文献2～6）。 $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ サブタイプを活性化する化合物としては、バレニクリン（7，8，9，10-テトラヒドロ-6H-6，10-メタノピラジノ[2，3-h][3]ベンズアゼピン）が報告されており（非特許文献2）、その酒石酸塩は禁煙補助薬として市販されている。 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプを活性化する化合物としては、(R)-2-クロロ-5-(2-アゼチジニルメトキシ)ピリジンが報告されており（非特許文献3）、最近では、糖尿病患者の神経障害性疼痛に対して鎮痛作用を発揮することが報告されている（非特許文献4）。 $\alpha 7$ サブタイプを活性化する化合物としては、N-(2(S)-(ピリ

ジン-3-イルメチル)-1-アザビシクロ[2,2,2]オクター-3(R)-イル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキシアミドが報告され(非特許文献5)、最近では、第2相臨床試験において統合失調症における認知障害及び陰性症状を改善したことが報告されている(非特許文献6)。このように、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体は様々な疾患に関与し、また、その活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待できることが知られている。なお、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化するアセチルコリン及びニコチンは、皮膚における搔痒を惹起する物質として知られている(非特許文献7及び8)。

[0004] 搔痒は、皮膚特有の感覚であり、皮膚疾患が原疾患となって起こることが多いが、ある種の内科系疾患(悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、慢性腎疾患、腎不全、痛風、甲状腺疾患、血液疾患及び鉄欠乏)や血液透析、腹膜透析、妊娠、寄生虫感染及び多発性硬化症が原疾患となって起こる場合や、薬剤アレルギー(薬剤性搔痒)や心的ストレス(心因性搔痒)が原因となって起こる場合もある。

[0005] 搔痒の発現メカニズムは未だ十分には解明されていないが、生体内では、ヒスタミン、サブスタンスP、ブラジキニン、プロテイナーゼ、プロスタグランジン又はオピオイドペプチド等の内因性刺激物質が、表皮-真皮境界部に存在する多刺激対応性の神経終末(痒み受容器)に作用し、生じたインパルスが脊髓視床路、視床、大脳皮質の順に伝達されることにより、搔痒としての知覚が生じると考えられている(非特許文献9)。また、搔痒は、弱い痛みであると考えられていたこともあるが、現在では、搔痒と疼痛は異なる神経経路を介して伝達され、異なる機序で発生する感覚であることが明らかになってきている(非特許文献10及び11)。

[0006] 搔痒の治療には、内服剤としては主に抗ヒスタミン剤が用いられ、血液透析患者に対してはオピオイド受容体作動薬が用いられることもある。また、外用剤としては、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤又は非ステロイド系抗炎症剤が用いられている。

[0007] 一方、キヌクリジンウレア構造を有する化合物としては、(R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(キヌクリジン-3-イル)ウレア(特許文献2)及び1-(2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-3-イル)-3-(キヌクリジン-3-イル)チオウレア(特許文献3)がセロトニン受容体拮抗剤として、また、1,1-ジベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-3-(キヌクリジン-3-イル)ウレア(特許文献4)がロイコトリエン生合成阻害剤として報告されているが、これらの化合物が中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することや、掻痒に対して薬効を示すことについては一切報告されていない。キヌクリジンウレア構造を有しないN-フェニル-N'-メチル-N'-(2-(ピリジン-3-イルメチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル)ウレア等の3-置換-2-(アリーラルキル)-1-アザビシクロアルカン誘導体(特許文献5)については、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブタイプを活性化することが報告されているが、掻痒に対する薬効については開示も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開第2010/132423号
特許文献2：特開平1-203365号公報
特許文献3：特開平5-504358号公報
特許文献4：国際公開第1997/024328号
特許文献5：特表2006-518746号

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：Buccafusco、Molecular Interventions、2004年、第4巻、p. 285-295
非特許文献2：Mihalakら、Molecular Pharmacology、2006年、第70巻、p. 801-805
非特許文献3：Donnelly-Robertsら、Journal of

- Pharmacology and Experimental Therapeutics、1998年、第285巻、p. 777-786
- 非特許文献4：Rowbothamら、Pain、2009年、第146巻、p. 245-252
- 非特許文献5：Hauserら、Biochemical Pharmacology、2009年、第78巻、p. 803-812
- 非特許文献6：ターガセプト社、2011年4月7日プレスリリース、http://www.targacept.com/wt/page/pr_1302179429
- 非特許文献7：Vogelsangら、Acta Dermato-Venereologica、1995年、第75巻、p. 434-436
- 非特許文献8：Smithら、Skin Pharmacology、1992年、第5巻、p. 69-76
- 非特許文献9：宮地良樹著、「皮膚搔痒症治療へのアプローチ」、先端医学社、1996年、p. 22-33
- 非特許文献10：Sunら、Nature、2007年、第448巻、p. 700-703
- 非特許文献11：Liuら、Nature Neuroscience、2010年、第13巻、p. 1460-1462

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] しかしながら、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待される疾患について、臨床現場では未だに有効な治療法が不足しているのが現状であり、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する新規化合物の開発が切望されている。
- [0011] また、搔痒においては、抗ヒスタミン剤等の既存の薬剤では、十分な薬効が認められない病態が臨床的に多数存在するのが現状であり、新たな作用メカニズムを有する止痒剤の開発が切望されている。

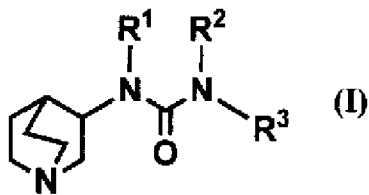
[0012] そこで本発明は、強力な中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。さらに本発明は、掻痒に対する有効性が知られていない新たな作用メカニズムを有する止痒剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を強力に活性化する新規なキヌクリジンウレア誘導体を見出すとともに、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することが掻痒に対して有効であることを新たに発見し、新規なキヌクリジンウレア誘導体が当該作用メカニズムに基づき止痒効果を発揮することを実験的に明らかにして、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明は、以下の一般式（I）で示されるキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を提供する。

[化1]



[式中、R¹は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～6のシクロアルキル基を表し、R²は、水素原子、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基若しくは炭素数3～6のシクロアルキル基、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、R³は、水素原子がR⁵で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基又は環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、R⁴は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭

素数 1～6 のアルキルオキシ基を表し、 R^5 は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、水素原子が 1～6 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基若しくは炭素数 1～6 のアルキルオキシ基、又は、水素原子が R^4 で置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基若しくは環構成原子数 5～10 のヘテロアリール基を表す。]

[0015] 上記のキヌクリジンウレア誘導体は、 R^1 が、水素原子が 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキル基又は炭素数 3～6 のシクロアルキル基であり、 R^2 が、水素原子、又は、水素原子が R^4 で置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基若しくは環構成原子数 5～10 のヘテロアリール基であり、 R^3 が、水素原子が R^5 で置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基又は環構成原子数 5～10 のヘテロアリール基であり、 R^4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基若しくは炭素数 1～4 のアルキルオキシ基であり、 R^5 が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 6～10 のアリール基若しくは環構成原子数 5～10 のヘテロアリール基であることが好ましい。

[0016] この場合、より強い中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化作用が発揮される。

[0017] また、上記のキヌクリジンウレア誘導体は、 R^1 が、メチル基又はエチル基であり、 R^2 が、水素原子であり、 R^3 が、水素原子が R^5 で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、

ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾチアゾリル基又はチアゾロピリジル基であり、R⁵が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、フェニル基若しくはピリジル基であることがより好ましい。

[0018] この場合、さらに強い中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化作用が発揮される。

[0019] また本発明は、上記のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬を提供する。

[0020] また本発明は、上記のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化剤を提供する。上記の中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体は、 $\alpha 7$ サブタイプであることが好ましい。

[0021] また本発明は、上記のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、止痒剤を提供する。

発明の効果

[0022] 本発明のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩は、強力な中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化作用を有し、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待される疾患に対する医薬として用いることができる。また、本発明のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化作用に基づき優れた止痒効果を発揮する。さらに、本発明のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩の止痒剤としての使用は、既存の薬剤に対して治療抵抗性を示す掻痒に対する治療及び予防を可能とし、患者のQOLの改善と“痒み引っ掻きサイクル”の停止に貢献できる。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]サブスタンスP誘発引っ掻き行動に対する実施例2の化合物の効果を示

す図である。

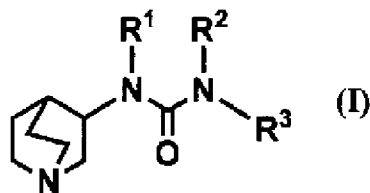
[図2]サブスタンスP誘発引っこ掻き行動に対する実施例4の化合物の効果を示す図である。

[図3]バレニクリン酒石酸塩のサブスタンスP誘発引っこ掻き行動抑制効果に対するニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬（メカミラミン塩酸塩）の作用を示す図である。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明のキヌクリジンウレア誘導体は、以下の一般式（I）で示されることを特徴としている。

[化2]



[式中、R¹は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～6のシクロアルキル基を表し、R²は、水素原子、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基若しくは炭素数3～6のシクロアルキル基、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、R³は、水素原子がR⁵で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基又は環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、R⁴は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～6のアルキルオキシ基を表し、R⁵は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～6のアルキルオキシ基、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよ

い炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表す。]

[0025] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りがない限り、下記の定義のとおりである。

[0026] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0027] 「炭素数1～6のアルキル基」とは、炭素原子を1～6個有する直鎖状の飽和炭化水素基又は炭素原子を3～6個有する分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。直鎖状の飽和炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基又は1-ブチル基が挙げられ、分岐鎖状の飽和炭化水素基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基又はtert-ブチル基が挙げられる。

[0028] 「炭素数3～6のシクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味する。

[0029] 「炭素数1～6のアルキルオキシ基」とは、上記の炭素数1～6のアルキル基が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、イソブチルオキシ基又はtert-ブチルオキシ基が挙げられる。

[0030] 「水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基」とは、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい、炭素原子を1～6個有する直鎖状の飽和炭化水素基又は炭素原子を3～6個有する分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、tert-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、トリクロロメチル基又はトリクロロエチル基が挙げられる。

- [0031] 「水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基」とは、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子を3～6個有する環状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又は4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基が挙げられる。
- [0032] 「水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルオキシ基」とは、単結合の末端のエーテル結合を介して結合された、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基が酸素原子に結合した基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-トリフルオロエトキシ基又は2-フルオロエトキシ基が挙げられる。
- [0033] 「炭素数6～10のアリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基が挙げられる。
- [0034] 「環構成原子数5～10のヘテロアリール基」とは、窒素原子（酸化されていてもよい）、酸素原子及び硫黄原子からなる群から任意に選択されるヘテロ原子1～4個を含む環構成原子が5～10個である複素環式芳香族基を意味し、例えば、チエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、1-オキシピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチアゾリル基、チアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基が挙げられる。
- [0035] 「水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、クロロフェニル基、ジクロロフ

エニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ヨードフェニル基、トルイル基、トリフルオロメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基又はシアノフェニル基が挙げられる。

[0036] 「水素原子がR⁴で置換されていてもよい環構成原子数5~10のヘテロアリール基」としては、例えば、クロロチエニル基、メチルチエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、1-オキシピリジル基、クロロピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、クロロピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾチエニル基、クロロベンゾチエニル基、フルオロベンゾチエニル基、ヒドロキシベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチアゾリル基、チアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基が挙げられる。

[0037] 「水素原子がR⁵で置換されていてもよい炭素数6~10のアリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ヨードフェニル基、トルイル基、トリフルオロメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、シアノフェニル基又はビフェニル基が挙げられる。

[0038] 「水素原子がR⁵で置換されていてもよい環構成原子数5~10のヘテロアリール基」としては、例えば、チエニル基、クロロチエニル基、メチルチエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、1-オキシピリジル基、クロロピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、クロロピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、インダゾリル

基、ベンゾチエニル基、クロロベンゾチエニル基、フルオロベンゾチエニル基、ヒドロキシベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチアゾリル基、チアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フェニルピラゾリル基、フェニルチエニル基、フェニルチアゾリル基、ピリジルチエニル基が挙げられる。

[0039] 上記のキヌクリジンウレア誘導体は、一般式(1)において、 R^1 は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基又は炭素数3～6のシクロアルキル基であることが好ましく、メチル基又はエチル基であることがより好ましい。

[0040] R^2 は、水素原子、又は、水素原子が R^4 で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基(R^4 は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～4のアルキルオキシ基である)であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

[0041] R^3 は、水素原子が R^5 で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基又は環構成原子数5～10のヘテロアリール基である(R^5 は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基である)ことが好ましく、水素原子が R^5 で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾチアゾリル基又はチアゾロピリジル基である(R^5 は、ハロゲン原子、

ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、フェニル基若しくはピリジル基である)ことがより好ましい。

[0042] R⁴は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～4のアルキルオキシ基であることが好ましい。

[0043] R⁵は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基であることが好ましく、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、フェニル基若しくはピリジル基であることがより好ましい。

[0044] 上記の一般式(1)で示されるキヌクリジンウレア誘導体(以下、キヌクリジンウレア誘導体(1))は、光学異性体やジアステレオマーが存在する場合があるが、単一異性体のみならず、ラセミ体及びジアステレオマー混合物も包含する。

[0045] 上記のキヌクリジンウレア誘導体(1)の「薬理的に許容される塩」としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩、又は、シュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、グルタル酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩若しくはケイ

皮酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩又はメタンスルホン酸塩が好ましい。

[0046] キヌクリジンウレア誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、無水物であってもよいし、水和物等の溶媒和物を形成していても構わない。ここで溶媒和物としては、薬理的に許容される溶媒和物が好ましい。薬理的に許容される溶媒和物は、水和物又は非水和物のいずれであっても構わないが、水和物が好ましい。溶媒和物を構成する溶媒としては、水、メタノール、エタノール若しくはn-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドが挙げられる。

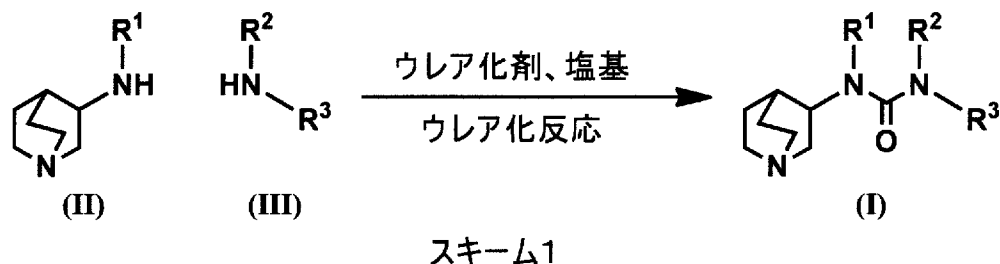
[0047] キヌクリジンウレア誘導体 (I) は、その基本骨格や置換基の種類に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、これらの化合物の製造に使用する出発物質と試薬は一般に購入することができるか、又は、公知の方法で製造できる。

[0048] キヌクリジンウレア誘導体 (I) 並びにその製造に使用する中間体及び出発物質は、公知の手段によって単離精製することができる。単離精製のための公知の手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶又はクロマトグラフィーが挙げられる。

[0049] キヌクリジンウレア誘導体 (I) が、光学異性体又は立体異性体を含有する場合には、公知の方法により、それぞれの異性体を単一化合物として得ることができる。公知の方法としては、例えば、結晶化、酵素分割又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

[0050] キヌクリジンウレア誘導体 (I) は、例えば、スキーム 1 に示すように、塩基存在下、キヌクリジン-3-アミン誘導体 (II) とアリアルアミン誘導体 (III) とを、ウレア化剤と反応させるウレア化反応により得ることができる。

[化3]

[式中、R¹～R³は、上記定義に同じである。]

[0051] ウレア化反応に用いるアリールアミン誘導体 (I I I) の量は、キヌクリジン-3-アミン誘導体 (I I) に対して0.5～10当量が好ましく、1～3当量がより好ましい。

[0052] ウレア化反応に用いるウレア化剤としては、例えば、トリホスゲン、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、クロロギ酸フェニル若しくはクロロギ酸p-ニトロフェニル等のクロロギ酸置換フェニル、N, N'-カルボニルジイミダゾール又はN, N'-ジスクシンイミジルカルボナートが挙げられるが、トリホスゲン又はクロロギ酸フェニルが好ましい。

[0053] ウレア化反応に用いるウレア化剤の量は、キヌクリジン-3-アミン誘導体 (I I) に対して0.1～100当量が好ましく、0.3～30当量がより好ましい。

[0054] ウレア化反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、メチルリチウム若しくはブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、又は、それらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0055] ウレア化反応に用いる塩基の量は、キヌクリジン-3-アミン誘導体 (I I) に対して1～100当量が好ましく、2～30当量がより好ましい。

[0056] ウレア化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒が好ましい。

[0057] ウレア化反応の反応温度は、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

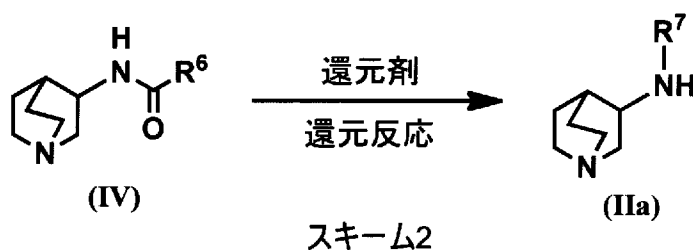
[0058] ウレア化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1～30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0059] ウレア化反応に用いるキヌクリジン-3-アミン誘導体(II)の濃度は、 $1\text{ mmol/L} \sim 1\text{ mol/L}$ が好ましい。

[0060] ウレア化反応に用いるキヌクリジン-3-アミン誘導体(II)は、購入することができるが、公知の方法でも製造できる。

[0061] キヌクリジン-3-アミン誘導体(II)の置換基 R^1 が R^7 を表すキヌクリジン-3-アミン誘導体(IIa)は、例えば、スキーム2に示すように、N-アシル-(キヌクリジン-3-イル)-アミン誘導体(IV)に対して還元剤を作用させる還元反応により得ることができる。

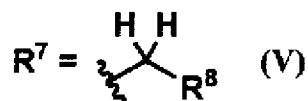
[化4]



[式中、 R^6 は、水素原子、炭素数1～6のアルキルオキシ基又は水素原子が

1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基を表し、R⁷は、以下の一般式(V)で示される置換基を表す。

[化5]



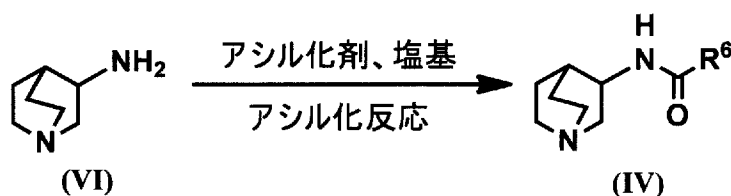
(式中、R⁸は、水素原子、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基を表す。)を表す。]

- [0062] 還元反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ホウ素、水素化ホウ素・ジメチルスルフィド錯体、水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体又は9-ボラビシクロ[3,3]-ノナン(9-BBN)等の水素化金属化合物が挙げられるが、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。
- [0063] 還元反応に用いる還元剤の量は、N-アシル-(キヌクリジン-3-イル)-アミン誘導体(IV)に対して0.5～100当量が好ましく、1～30当量がより好ましい。
- [0064] 還元反応に用いる反応溶媒としては、用いる還元剤の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。
- [0065] 還元反応の反応温度は、-78～200℃が好ましく、-20～100℃がより好ましい。
- [0066] 還元反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1～30時間程度で満足すべき結果が得られる。
- [0067] 還元反応に用いるN-アシル-(キヌクリジン-3-イル)-アミン誘導体(IV)の濃度は、1mmol/L～1mol/Lが好ましい。
- [0068] 還元反応に用いるN-アシル-(キヌクリジン-3-イル)-アミン誘導

体 (IV) は、購入することができるか、又は、公知の方法で製造することができる。

[0069] N-アシルー(キヌクリジン-3-イル)-アミン誘導体 (IV) は、例えば、スキーム3に示すように、塩基存在下、キヌクリジン-3-アミン (VI) に対してアシル化剤を作用させるアシル化反応により得ることができる。

[化6]



スキーム3

[式中、R⁶は、上記定義に同じである。]

[0070] アシル化反応に用いるアシル化剤としては、例えば、クロロギ酸エステル若しくは酸クロリド等の酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酸無水物酸アジド、又は、活性化エステル等のカルボン酸の活性化体が挙げられるが、クロロギ酸エチル又は塩化アセチルが好ましい。

[0071] アシル化反応に用いるアシル化剤の量は、キヌクリジン-3-アミン (VI) に対して1~10当量が好ましく、1~3当量がより好ましい。

[0072] アシル化反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、又は、それらの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0073] アシル化反応に用いる塩基の量は、キヌクリジン-3-アミン (VI) に対して1~100当量が好ましく、2~30当量がより好ましい。

[0074] アシル化反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒が好ましい。

[0075] アシル化反応に用いるキヌクリジン-3-アミン (VI) は、フリー体であってもよいし、塩酸塩等の塩であっても構わない。

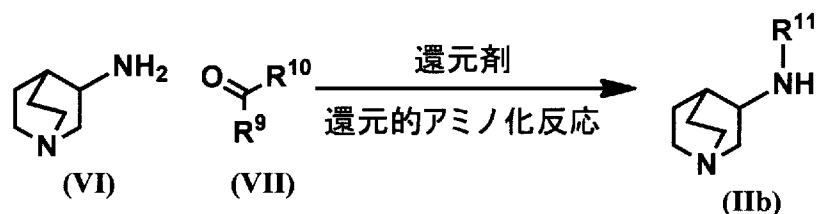
[0076] アシル化反応の反応温度は、-78~200℃が好ましく、-20~100℃がより好ましい。

[0077] アシル化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1~30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0078] アシル化反応に用いるキヌクリジン-3-アミン (VI) の濃度は、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

[0079] キヌクリジン-3-アミン誘導体 (II) の置換基 R¹ が R¹¹ を表すキヌクリジン-3-アミン誘導体 (IIb) は、例えば、スキーム4に示すように、キヌクリジン-3-アミン (VI) とアルデヒド又はケトン (VII) との還元的アミノ化反応により得ることができる。

[化7]

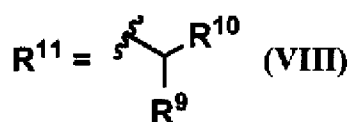


スキーム4

[式中、R⁹は、それぞれ独立して、水素原子若しくは水素原子が1~6個の

ハロゲン原子で置換されていてもよいA個の炭素原子を含むアルキル基を表し、R¹⁰は、それぞれ独立して、水素原子若しくは水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよいB個の炭素原子を含むアルキル基を表す（ただし、AとBの和は1～5の整数を表す）か、又は、R⁹とR¹⁰とが一緒になって環を形成することにより水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を表し、R¹¹は、以下の一般式（V I I I）で示される置換基を表す。

[化8]

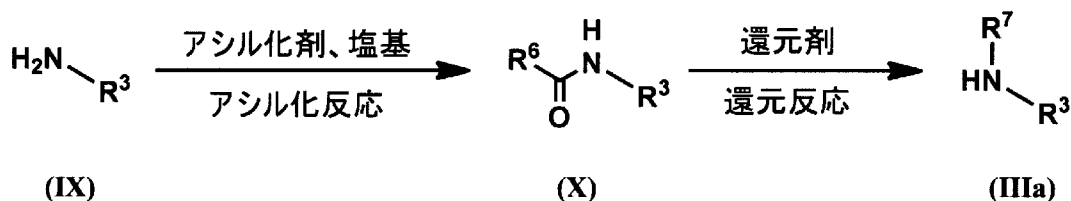


（式中、R⁹及びR¹⁰は、上記定義に同じである。）]

- [0080] 還元的アミノ化反応に用いるアルデヒド又はケトンの量は、キヌクリジン-3-アミン（V I）に対して0.5～10当量が好ましく、1～3当量より好ましい。
- [0081] 還元的アミノ化反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムが挙げられるが、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムが好ましい。
- [0082] 還元的アミノ化反応に用いる還元剤の量は、キヌクリジン-3-アミン（V I）に対して0.5～10当量が好ましく、1～3当量より好ましい。
- [0083] 還元的アミノ化反応に用いる反応溶媒としては、用いる還元剤の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。

- [0084] 還元的アミノ化反応の反応温度は、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。
- [0085] 還元的アミノ化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1～30時間程度で満足すべき結果が得られる。
- [0086] 還元的アミノ化反応に用いるキヌクリジン-3-アミン(VI)の濃度は、 $1\text{ mmol/L} \sim 1\text{ mol/L}$ が好ましい。
- [0087] スキーム1に示すウレア化反応に用いるアリールアミン誘導体(III)は、購入することができるか、又は当業者に既知の方法で製造できる。
- [0088] アリールアミン誘導体(III)の置換基 R^2 が R^7 を表すアリールアミン誘導体(IIIa)は、例えば、スキーム5に示すように、アリールアミン誘導体(IX)に対して、スキーム3に示す方法と同様の条件でアシル化反応を行い、得られたN-アシル-アリールアミン誘導体(X)をスキーム2に示す方法と同様の条件で還元反応を行うことにより得ることができる。

[化9]

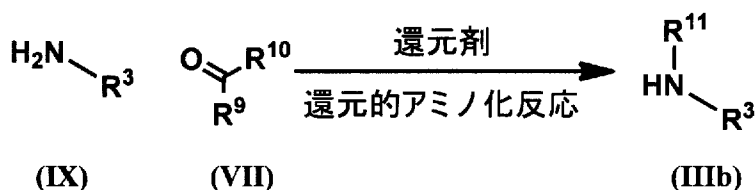


スキーム5

[式中、 R^3 、 R^6 及び R^7 は、上記定義に同じである。]

- [0089] アリールアミン誘導体(III)の置換基 R^2 が R^{11} を表すアリールアミン誘導体(IIIb)は、例えば、スキーム6に示すように、アリールアミン誘導体(IX)に対して、スキーム4に示す方法と同様の条件でアルデヒド又はケトン(VII)との還元的アミノ化反応を行うことにより得ることができる。

[化10]

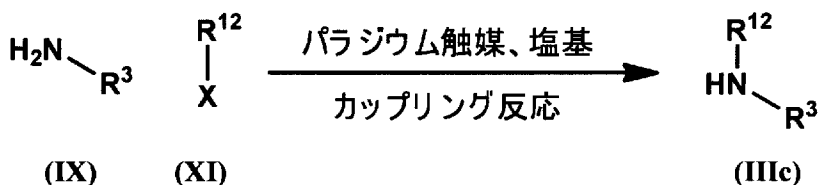


スキーム6

[式中、R³及びR⁹~R¹¹は、上記定義に同じである。]

[0090] アリールアミン誘導体 (III) の置換基 R² が、R¹² を表すアリールアミン誘導体 (IIIc) は、例えば、スキーム7に示すように、パラジウム触媒及び塩基存在下、アリールアミン誘導体 (IX) と、ハロゲン化アリール又はアリールトリフラート (XI) とのカップリング反応により得ることができる。

[化11]



スキーム7

[式中、R³は上記定義に同じであり、R¹²は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6~10のアリール基又は環構成原子数5~10のヘテロアリール基 (R⁴は、上記定義に同じである) を表し、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメタンシルホニルオキシ基を表す。]

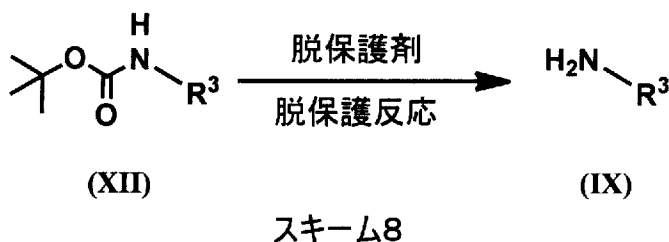
[0091] カップリング反応に用いるパラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)等の0価パラジウム触媒が挙げられる。

[0092] カップリング反応に用いるパラジウム触媒の量は、アリールアミン誘導体 (IX) に対して、0.001~10当量が好ましく、0.01~1当量が

より好ましい。

- [0093] カップリング反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸セシウム等の無機塩基、*tert*-ブチルオキシナトリウム若しくは*tert*-ブチルオキシカリウム等の金属アルコキシド、又は、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミドが挙げられるが、*tert*-ブチルオキシナトリウム若しくは*tert*-ブチルオキシカリウム等の金属アルコキシドが好ましい。
- [0094] カップリング反応に用いる塩基の量は、アリアルアミン誘導体 (IX) に対して、0.5~100当量が好ましく、1~30当量がより好ましい。
- [0095] カップリング反応に用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。
- [0096] カップリング反応の反応温度は、0~200℃が好ましく、30~150℃がより好ましい。
- [0097] カップリング反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1~48時間程度で満足すべき結果が得られる。
- [0098] カップリング反応に用いるアリアルアミン誘導体 (IX) の濃度は、1 mol/L~1 mol/Lが好ましい。
- [0099] カップリング反応に用いるアリアルアミン誘導体 (IX) は、購入することができるか、又は、公知の方法で製造することができる。
- [0100] アリアルアミン誘導体 (IX) は、例えば、スキーム8に示すように、脱保護剤存在下、カルバミン酸*tert*-ブチルエステル誘導体 (XII) の脱保護反応により得ることができる。

[化12]

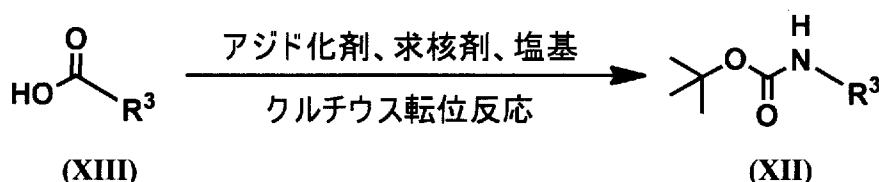
[式中、R³は、上記定義に同じである。]

- [0101] 脱保護反応に用いる脱保護剤としては、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸又はフッ化水素酸等の酸が挙げられるが、塩酸又はトリフルオロ酢酸が好ましい。
- [0102] 脱保護反応に用いる脱保護剤の量は、カルバミン酸tert-ブチルエステル誘導体(XII)に対して0.5~100当量が好ましく、1~30当量がより好ましい。
- [0103] 脱保護反応の反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル若しくは酢酸プロピル等のエステル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましい。
- [0104] 脱保護反応の反応温度は、-78~200℃が好ましく、-20~100℃がより好ましい。
- [0105] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1~30時間程度で満足すべき結果が得られる。
- [0106] 脱保護反応に用いるカルバミン酸tert-ブチルエステル誘導体(XII)の濃度は、1mmol/L~1mol/Lが好ましい。

[0107] 脱保護反応に用いるカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル誘導体 (X I I) は、購入することができるか、又は、公知の方法で製造することができる。

[0108] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル誘導体 (X I I) は、例えば、スキーム9に示すように、アジド化剤、求核剤及び塩基存在下、カルボン酸 (X I I I) のクルチウス転位反応により得ることができる。

[化13]



スキーム9

[式中、R³は、上記定義に同じである。]

[0109] クルチウス転位反応で用いるアジド化剤としては、例えば、アジ化ナトリウム又はジフェニルホスホリルアジドが挙げられるが、ジフェニルホスホリルアジドが好ましい。

[0110] クルチウス転位反応で用いるアジド化剤の量は、カルボン酸 (X I I I) に対して、0.5~100当量が好ましく、1~30当量がより好ましい。

[0111] クルチウス転位反応で用いる求核剤としては、例えば、*tert*-ブチルオキシナトリウム、*tert*-ブチルオキシカリウム等の金属アルコキシド又は *tert*-ブタノールが挙げられるが、*tert*-ブタノールが好ましい。

[0112] クルチウス転位反応で用いる求核剤の量は、カルボン酸 (X I I I) に対して、10~100当量用いるのが好ましい。

[0113] クルチウス転位反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは水素化カルシウム等の水素化金属化合物、リチウムヘキサメチルジシラジド若しくはリチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド、又は、それ

らの混合物が挙げられるが、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

[0114] クルチウス転位反応に用いる塩基の量は、カルボン酸（X I I I）に対して1～100当量が好ましく、2～30当量がより好ましい。

[0115] クルチウス転位反応で用いる反応溶媒としては、用いる試薬の種類に応じて適宜選択されるが、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド若しくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、tert-ブタノール、又は、それらの混合溶媒が挙げられるが、tert-ブタノールが好ましい。

[0116] クルチウス転位反応の反応温度は、0～200℃が好ましく、30～150℃がより好ましい。

[0117] クルチウス転位反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1～48時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0118] クルチウス転位反応は、中間体である酸アジド及びイソシアナートを単離してもよいし、中間体である酸アジド及びイソシアナートを単離することなく求核剤との反応を行っても構わない。

[0119] クルチウス転位反応に用いるカルボン酸（X I I I）の濃度は、1 mmol/L～1 mol/Lが好ましい。

[0120] 本発明の医薬、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化剤及び止痒剤は、キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴としている。

[0121] キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体（好ましくは、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブタイプ）を活性化することを特徴としている。中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体は様々な疾患に関与し、また、その

活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待できることが知られていることから、キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体（好ましくは、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブタイプ）活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待できる疾患に対する医薬として用いることができる。

[0122] 「中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体」とは、脳、延髄及び脊髄等の中枢神経系に発現しているニコチン性アセチルコリン受容体のことであり、中枢性ニコチン性アセチルコリン受容体、神経性ニコチン性アセチルコリン受容体又は神経型ニコチン性アセチルコリン受容体とも呼ばれる。

[0123] キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩が活性化する中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体としては、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 4 \beta 2$ 、 $\alpha 4 \beta 4$ 、 $\alpha 3 \beta 2$ 又は $\alpha 3 \beta 4$ が例示でき、 $\alpha 7$ サブタイプが好ましい。

[0124] 「中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する」とは、リガンドが当該受容体に結合することにより、当該受容体のチャンネル部分が開口して、細胞外から陽イオンが流入し、細胞膜の脱分極又は細胞内シグナルの伝達等を促進することを意味する。

[0125] キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩が中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することは、Dunlopらの文献（*Biochemical Pharmacology*、2007年、第74巻、p. 1172）に準じた方法により、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を発現した細胞を用いた *in vitro* の実験系で評価できる。例えば、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の一つである $\alpha 7$ サブタイプをラット脳下垂体由来のGH4C1細胞に発現させ、化合物の作用による細胞内カルシウム濃度の上昇を蛍光指示薬の蛍光強度を測定することで、活性化の強度を評価する方法である。

[0126] 中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体（好ましくは、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブタイプ）を活性化することが知られている化合物（例えば、バレニクリン酒石酸塩、N-（1-アザビシクロ [2. 2

． 2] オクター3 (R) -イル) -4 -クロロベンズアミド塩酸塩、及び参考例 23 ~ 32 の化合物) は、参考例 33 及び 34 に示すように、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することにより搔痒に対して優れた抑制効果を発揮する。したがって、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体 (好ましくは、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブタイプ) を活性化する化合物が、搔痒に対して優れた抑制効果を発揮することは明らかである。なお、バレニクリン酒石酸塩、N - (1 -アザビシクロ [2. 2. 2] オクター3 (R) -イル) -4 -クロロベンズアミド塩酸塩、及び参考例 23 ~ 32 に記載の中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物について、その特徴を下記に示す。

[0127] バレニクリン (7, 8, 9, 10 -テトラヒドロ -6H -6, 10 -メタノピラジノ [2, 3 -h] [3] ベンズアゼピン) 及びその誘導体は、国際公開第 99 / 35131 号等に記載されており、主に $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Mihalakら、Molecular Pharmacology、2006年、第70巻、p. 801)。 (R) -2 -クロロ -5 - (2 -アゼチジニルメトキシ) ピリジン及びその誘導体は、国際公開第 98 / 25920 号等に記載されており、主に $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプ活性化作用を示す (Donnelly - Robertsら、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、1998年、第285巻、p. 777)。 N - (2 (S) - (ピリジン -3 -イルメチル) -1 -アザビシクロ [2. 2. 2] オクター3 (R) -イル) -1 -ベンゾフラン -2 -カルボキシアミド及びその誘導体は、国際公開第 09 / 018505 号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Hauserら、Biochemical Pharmacology、2009年、第78巻、p. 803)。 N - (1 -アザビシクロ [2. 2. 2] オクター3 (R) -イル) -4 -クロロベンズアミド及びその誘導体は、欧州公開第 311724 号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Walkerら、Bi

o o r g a n i c & M e d i c i n a l C h e m i s t r y, 2006年、第14巻、p. 8219)。 (R) -7-クロロ-N-(キヌクリジン-3-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド及びその誘導体は、国際公開第03/055878号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (国際公開第2010/132423号)。 1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-カルボキシリックアシッド 4-ブromoフェニルエステル及びその誘導体は、欧州公開第1231212号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Bitonら、Neuropsychopharmacology、2007年、第32巻、p. 1)。 2-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル) -5-メチルオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン及びその誘導体は、O' Donnellら (Journal of Medicinal Chemistry、2010年、第53巻、p. 1222) の報告等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (O' Donnellら、Journal of Medicinal Chemistry、2010年、第53巻、p. 1222)。 5-(4-モルホリニル) -N-(4-(3-ピリジル) フェニル) ペンタンアミド及びその誘導体は、国際公開第06/008133号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Haydarら、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2009年、第17巻、p. 5247)。 cis-2-メチル-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル) パーヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール及びその誘導体は、国際公開第05/028477号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す (Tietjeら、CNS Neuroscience & Therapeutics、2008年、第14巻、p. 65)。 (-)-N-(1-アザビシクロ [2, 2, 2] オクター-3 (S) -イル) カルバミックアシッド 1 (S) -(2-フルオロフェニル) エチルエステル及びその誘導体は、Jiangら (Synthetic Communications、2009年、第

39巻、p. 2640)の報告等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す(Feuerbachら、Neuroscience Letters、2007年、第416巻、p. 61)。N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3(R)-イル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシアミド及びその誘導体は、国際公開第02/100857号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す(Walkerら、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2006年、第14巻、p. 8219)。N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3(R)-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボキシアミド及びその誘導体は、国際公開第03/042210号等に記載されており、主に $\alpha 7$ サブタイプ活性化作用を示す(Walkerら、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2006年、第14巻、p. 8219)。

[0128] したがって、キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体(好ましくは、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブタイプ)活性化作用を有するため、当該作用メカニズムに基づき掻痒に対して優れた抑制効果を発揮し、止痒剤として用いることができる。

[0129] 「掻痒」とは、引っ掻く欲求を伴う皮膚特有の感覚であり、例えば、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚掻痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬若しくは尋常性座瘡等の皮膚疾患を原疾患とする掻痒、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、慢性腎疾患、腎不全、血液疾患、血液透析、腹膜透析若しくは多発性硬化症を原疾患とする掻痒又は薬剤性若しくは心因性で起こる掻痒が挙げられる。また、掻痒は、ヒスタミンが介在する掻痒と、ヒスタミンが介在しない掻痒(難治性掻痒)とに大別されるが、本発明の止痒剤は、特に、ヒスタミンが介在しない掻痒(難治性掻痒)に対して有効である。ヒスタミンが介在しない掻痒

(難治性掻痒)としては、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚掻痒、蕁麻疹、乾癬、悪性腫瘍、肝疾患、慢性腎疾患、腎不全、血液疾患、血液透析、腹膜透析又は多発性硬化症等において抗ヒスタミン剤に対して治療抵抗性の掻痒が挙げられる。

[0130] キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩の止痒効果は、掻痒モデル動物を用いた *in vivo* の実験系で評価でき、ヒスタミン、クロロキン又サブスタンスPに代表される各種起痒物質によって惹起されるネズミの引っ掻き行動を指標とする掻痒モデルが一般的である。例えば、Togashiらの文献(European Journal of Pharmacology、2002年、第435巻、p. 259)やAndohらの文献(European Journal of Pharmacology、2002年、第436巻、p. 235)に記載されている、マウスを用いたサブスタンスP誘発引っ掻き行動や、Takanoraらの文献(European Journal of Pharmacology、2003年、第471巻、p. 223)に記載されている、NC/Nga系マウスを用いた自発的引っ掻き行動は、ヒスタミンが介在しない難治性掻痒モデルの一つとして利用できるものである。

[0131] なお、サブスタンスPが惹起するマウスの引っ掻き行動は、オピオイド μ 受容体拮抗薬で抑制されるため、疼痛関連反応ではなく、掻痒関連反応であるとして認知されている(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、1998年、第286巻、p. 1140-1145)。

[0132] また、マウスのサブスタンスP誘発引っ掻き行動は、免疫抑制剤のタクロリムス(Biological & Pharmaceutical Bulletin、2008年、第31巻、p. 752)並びに抗炎症剤であるインドメタシン及びジクロフェナクによって抑制されないが、ロイコトリエンB₄が起痒物質として関与し、その産生を阻害するステロイドによって引っ掻き行動が抑制されるため(Journal of Investiga

tive Dermatology、2001年、第117巻、p. 1621-1626)、サブスタンスP誘発引掻き行動は、外因性のサブスタンスPと内因性のロイコトリエンB4が急性的に神経を刺激することにより惹起され、免疫反応や炎症反応を介在しない掻痒モデルとして利用できるものである。

[0133] キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル、ウシ、ヒツジ又はヒト)、特にヒトに対して投与した場合に、有用な医薬(特に、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化剤又は止痒剤)として用いることができる。キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩を医薬として臨床で使用する際には、キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩をそのまま用いてもよいし、賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤又は等張化剤等の添加剤が適宜混合されていてもよい。また、上記の医薬は、これらの薬剤用担体を適宜用いて、通常の方法によって製造することができる。上記の医薬の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口剤、吸入剤、注射剤、座剤若しくは液剤等による非経口剤又は局所投与をするための軟膏剤、クリーム剤若しくは貼付剤等が挙げられる。また、公知の持続型製剤としても構わない。

[0134] 上記の医薬は、キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩を有効成分として0.001~90重量%含有することが好ましく、0.01~70重量%含有することがより好ましい。用量は症状、年齢、体重、性別、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効分量として、注射剤の場合1日0.001mg~5g、経口剤の場合0.01mg~10gであり、それぞれ1回又は数回に分けて投与することができる。

[0135] 上記の医薬の薬理的に許容される担体又は希釈剤としては、例えば、結合剤(シロップ、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、ポリビニルクロ

リド又はトラガント等)、賦形剤(砂糖、乳糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン等)又は滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、タルク又はシリカ等)を挙げることができる。

[0136] 上記の医薬は、その治療若しくは予防効果の補完若しくは増強又は投与量の低減のために、他の薬剤と適量配合又は併用して使用しても構わない。

[0137] キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩を止痒剤として用いる際に併用し得る薬物としては、例えば、掻痒の原因となる以下の原疾患の治療に通常用いられる薬剤が挙げられる。

[0138] 掻痒の原疾患となる皮膚疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚掻痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬又は尋常性座瘡が挙げられる。また、その他の原疾患としては、例えば、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、慢性腎疾患、腎不全、妊娠又は多発性硬化症が挙げられる。さらに、血液透析、腹膜透析又は薬剤が掻痒の原因となる場合や、妊娠、寄生虫感染が掻痒の原因となる場合や、心因性の掻痒も知られている。

[0139] アトピー性皮膚炎の治療に用いられる薬剤としては、例えば、ステロイド外用剤(ベタメタゾン、ベクロメタゾン、クロベタゾン又はプレドニゾロン等)、カルシニューリン阻害(免疫抑制)外用剤(タクロリムス等)、非ステロイド系消炎外用剤、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、セチリジン又はオキサトミド、ロラタジン等)、シクロスポリン、ステロイド内服又は保湿剤(尿素、ヒルドイド又はワセリン等)が挙げられる。また、多発性硬化症の治療に用いられる薬剤としては、例えば、副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン等)、免疫抑制剤(メトトレキサート、アザチオプリン、シクロフォスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス又はミゾリピン等)、インターフェロン製剤(インターフェロン α 又はインターフェロン β 等)、スフィンゴシン-1-リン酸

受容体調節剤（FTY-720）、コポリマーI、免疫グロブリン、T細胞レセプターワクチン、接着分子阻害剤、TNF α 阻害剤、痙性を和らげる薬剤（チザニジン、エペリゾン、アフロクアロン、バクロフェン又はダントロレン等）又は鎮痛剤（インドメタシン、ジクロフェナク等）が挙げられる。

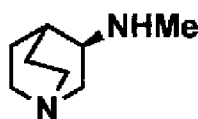
実施例

[0140] 以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらによって限定されるものではない。

[0141] なお、実施例化合物の合成に使用される化合物で合成法の記載のないものについては、市販の化合物を使用した。NMRデータ中に示される溶媒名は、測定に使用した溶媒を示している。また、400 MHz NMRスペクトルは、JNM-AL400型核磁気共鳴装置（日本電子社）を用いて測定した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランを基準として、 δ （単位：ppm）で表し、シグナルはそれぞれs（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、quint（五重線）、sept（七重線）、m（多重線）、br（幅広）、dd（二重二重線）、dt（二重三重線）、ddd（二重二重二重線）、dq（二重四重線）、td（三重二重線）、tt（三重三重線）で表した。ESI-MSスペクトルは、Agilent Technologies 1200 Series、G6130A（Agilent Technology製）を用いて測定した。アミンシリカゲルは富士シリシア化学製アミンシリカゲルDM1020を用い、クロマトグラフィーはYFLC W-prep2XY（山善社）を用いた。

[0142]（参考例1）（R）-N-メチルキヌクリジン-3-アミンの合成：

[化14]



（R）-キヌクリジン-3-アミン 二塩酸塩（2.0g、10mmol）をジクロロメタン（30mL）に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン（

7.0 mL、40 mmol)、クロロギ酸エチル(1.2 mL、12 mmol)を0°Cで加えた。室温で30分間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

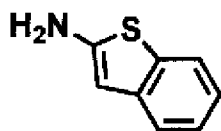
[0143] 上記の粗生成物をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(0.76 g、20 mmol)を0°Cで加えた。60°Cで4時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和ロッシェル塩水溶液を0°Cで加えて、室温で1時間攪拌して、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、表題化合物0.61 g(43%)を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.29–1.37 (m, 1H)、1.43–1.50 (m, 1H)、1.63–1.71 (m, 1H)、1.75–1.84 (m, 2H)、2.39 (s, 3H)、2.41–2.43 (m, 1H)、2.58–2.62 (m, 1H)、2.72–2.91 (m, 4H)、3.09–3.15 (m, 1H)。

[0144] (参考例2) ベンゾ[b]チオフェン-2-アミンの合成:

[化15]



ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(0.75 g、4.2 mmol)をtert-ブタノール(8.4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.70 mL、5.1 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(0.99 m

L、4.6 mmol) を室温で加えた。80°Cで4時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

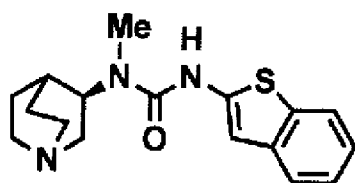
[0145] 上記の粗生成物を1,4-ジオキサン(4.0 mL)に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4.0 N、13 mL、51 mmol)を0°Cで加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=80/20)で精製し、表題化合物0.50 g(79%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 4.03 (br s, 2H)、6.29 (s, 1H)、7.07-7.11 (m, 1H)、7.21-7.26 (m, 1H)、7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)。

[0146] (実施例1) (R)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化16]



トリホスゲン(0.12 g、0.41 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、ベンゾ[b]チオフェン-2-アミン(0.18 g、1.2 mmol)、トリエチルアミン(0.50 mL、3.6 mmol)を0°Cで加えた。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン(3.0 mL)に溶解した(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン(0.17 g、1

、2 mmol) を0℃で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.24 g (62%) を淡黄色固体として得た。

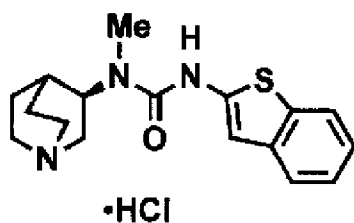
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.50–1.58 (m, 1H)、1.62–1.67 (m, 1H)、1.76–1.84 (m, 2H)、2.03–2.04 (m, 1H)、2.87–2.97 (m, 4H)、3.02–3.06 (m, 1H)、3.15 (s, 3H)、3.30–3.37 (m, 1H)、4.38–4.42 (m, 1H)、6.81 (s, 1H)、7.18–7.21 (m, 1H)、7.28–7.30 (m, 1H)、7.40 (br s, 1H)、7.56 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)、7.71 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)。

MS (ESI) : 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0147] (実施例2) (R)－3－(ベンゾ[b]チオフェン－2－イル)－1－メチル－1－(キヌクリジン－3－イル)ウレア 塩酸塩の合成：

[化17]



(R)－3－(ベンゾ[b]チオフェン－2－イル)－1－メチル－1－(キヌクリジン－3－イル)ウレア (0.40 g, 1.27 mmol) を1,4-ジオキサン (25 mL) に溶解し、塩化水素－1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N, 0.48 mL, 1.9 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄

後に乾燥し、表題化合物0.35g (78%) を白色固体として得た。

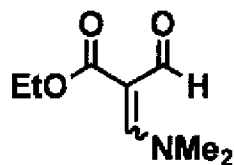
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.75–1.82 (m, 1H)、1.84–1.94 (m, 2H)、
1.96–2.06 (m, 1H)、2.21–2.23 (m, 1H)、3.
08 (s, 3H)、3.18–3.31 (m, 4H)、3.36–3.42
(m, 1H)、3.60–3.66 (m, 1H)、4.40–4.44 (m
, 1H)、6.97 (s, 1H)、7.13 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)
, 7.24 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$
, 1H)、7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、10.08 (s, 1H)
)、10.14 (brs, 1H)。

MS (ESI) : 316 [M+H] $^+$ 。

[0148] (参考例3) 3-(ジメチルアミノ)-2-ホルミルアクリル酸エチルの
合成:

[化18]



3,3-ジエトキシプロパン酸エチル (2.6g, 14mmol) をジクロロメタン (14mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (8.0mL, 10mmol)、蒸留水 (8.0mL) を室温で加えた。同温度で2時間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物にジメチルホルムアミドジメチルアセタール (9.2mL, 68mmol) を室温で加えた。80°Cで2時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10-25/7

5、クロロホルムのみークロロホルム／メタノール＝95／5)で精製し、表題化合物0.95g(41%)を黄色液体として得た。

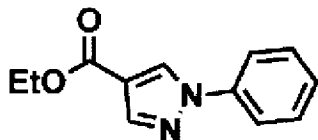
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.31 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)、3.16 (s, 3H)、3.32 (s, 3H)、4.23 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)、7.74 (s, 1H)、9.71 (s, 1H)。

MS (ESI) : 172 [M+H]⁺。

[0149] (参考例4) 1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成:

[化19]



3-(ジメチルアミノ)-2-ホルミルアクリル酸エチル(0.38g、2.2mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、フェニルヒドラジン(0.24g、2.2mmol)を室温に加えた。80°Cで3時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝78／22)で精製し、表題化合物0.47g(98%)を無色液体として得た。

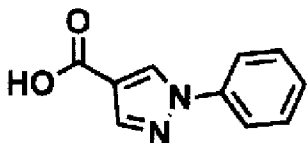
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.38 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)、4.34 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)、7.33-7.39 (m, 1H)、7.46-7.53 (m, 2H)、7.67-7.73 (m, 2H)、8.10 (brs, 1H)、8.41 (brs, 1H)。

MS (ESI) : 217 [M+H]⁺。

[0150] (参考例5) 1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成:

[化20]



1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.47 g、2.2 mmol) をメタノール (7.0 mL) に溶解し、1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.5 mL、6.5 mmol) を 0°C で加えた。50°C で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し、反応溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。水層に 1.0 N 塩酸水溶液を 0°C で加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 0.39 g (95%) を白色固体として得た。

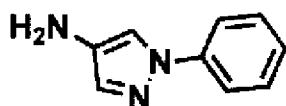
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 7.35–7.41 (m, 1H)、7.47–7.53 (m, 2H)、7.70–7.74 (m, 2H)、8.17 (brs, 1H)、8.47 (brs, 1H)。

MS (ESI) : 189 [M+H]⁺。

[0151] (参考例6) 1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミンの合成:

[化21]



1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.50 g、2.7 mmol) を tert-ブタノール (7.0 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.51 mL、2.9 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.69 mL、3.2 mmol) を室温に加えた。80°C で 4 時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ

過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝78／22）で精製した。

[0152] 上記の生成物を1,4-ジオキサン（3.0 mL）に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4.0 N、8.0 mL、32 mmol）を0℃で加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝79／21、クロロホルムのみークロロホルム／メタノール＝85／15）で精製し、表題化合物0.26 g（61%）を白色固体として得た。

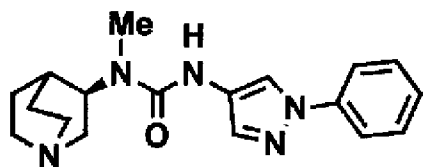
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）

δ : 3.00–3.15 (m, 2H)、7.20–7.26 (m, 2H)、7.38–7.44 (m, 2H)、7.52 (s, 1H)、7.59–7.63 (m, 2H)。

MS (ESI) : 160 [M+H]⁺。

[0153]（実施例3） (R)-1-メチル-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成：

[化22]



1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン（0.068 g、0.43 mmol）をジクロロメタン（2.1 mL）に溶解し、トリホスゲン（0.043 g、0.15 mmol）、トリエチルアミン（0.18 mL、1.3 mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン（2.1 mL）に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン（0.060 g、0.43 mmol）を0℃で滴下した。室温で3時間攪拌し

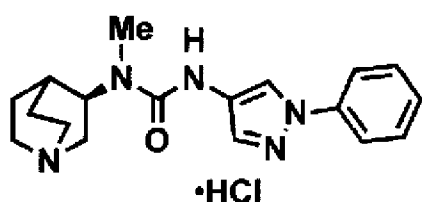
た後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみークロロホルム／メタノール＝90／10）で精製し、表題化合物0.046g（33%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.57–1.85 (m, 4H)、1.94–2.00 (m, 1H)、2.77–3.05 (m, 5H)、3.13 (s, 3H)、3.22–3.32 (m, 1H)、4.34–4.42 (m, 1H)、6.28–6.33 (m, 1H)、7.22–7.30 (m, 1H)、7.42 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、8.35 (s, 1H)。

MS (ESI) : 326 [M+H]⁺。

[0154]（実施例4） (R)-1-メチル-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成：
[化23]



(R)-1-メチル-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.41g、1.3mmol) をジエチルエーテル (13mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N、0.41mL、1.6mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.37g (81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 D_2O ）

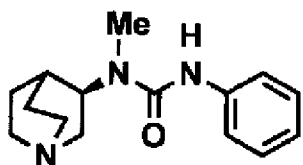
δ : 1.82–2.15 (m, 5H)、2.81 (s, 3H)、3.14–

3.43 (m, 5H)、3.54–3.63 (m, 1H)、4.23–4.32 (m, 1H)、7.25–7.30 (m, 1H)、7.40–7.58 (m, 5H)、7.87 (s, 1H)。

MS (ESI) : 326 [M+H]⁺。

[0155] (実施例5) (R)-1-メチル-3-フェニル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成

[化24]



アニリン (0.060 g、0.64 mmol) をジクロロメタン (3.2 mL) に溶解し、トリホスゲン (0.065 g、0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.27 mL、1.9 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 30 分間攪拌した後、(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.090 g、0.64 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.049 g (29%) を白色固体として得た。

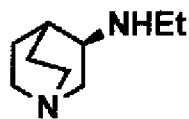
¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)

δ: 1.42–1.52 (m, 1H)、1.55–1.81 (m, 3H)、1.91–1.96 (m, 1H)、2.72–3.00 (m, 5H)、3.07 (s, 3H)、3.18–3.26 (m, 1H)、4.27–4.34 (m, 1H)、6.46–6.54 (m, 1H)、6.98–7.05 (m, 1H)、7.23–7.29 (m, 2H)、7.36–7.39 (m, 2H)。

MS (ESI) : 260 [M+H]⁺。

[0156] (参考例7) (R)-N-エチルキヌクリジン-3-アミンの合成:

[化25]



(R)-キヌクリジン-3-アミン 二塩酸塩 (1.5 g、7.5 mmol) をジクロロメタン (23 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (4.2 mL、30 mmol)、塩化アセチル (0.64 mL、9.0 mmol) を 0°C で加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0157] 上記の粗生成物をテトラヒドロフラン (23 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.57 g、15 mmol) を0°Cで加えた。60°Cで5時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和ロッシェル塩水溶液を0°Cで加え、室温で1時間攪拌して、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.62 g (53%) を無色液体として得た。

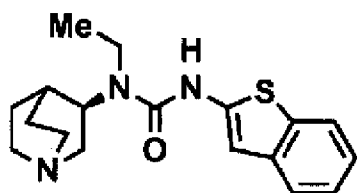
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

δ : 1.11 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)、1.29-1.35 (m、1H)、1.44-1.50 (m、1H)、1.62-1.68 (m、1H)、1.75-1.83 (m、2H)、2.39 (dq、 $J=2.4$ 、13.6 Hz、1H)、2.54-2.90 (m、7H)、3.13 (dq、 $J=2.4$ 、8.8 Hz、1H)。

[0158] (実施例6) (R)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-

エチルー１－（キヌクリジン－３－イル）ウレアの合成：

[化26]



トリホスゲン（0.12g、0.41mmol）をジクロロメタン（3.0mL）に溶解し、ベンゾ[b]チオフェン－２－アミン（0.18g、1.2mmol）、トリエチルアミン（0.50mL、3.6mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン（3.0mL）に溶解した（R）－N－エチルキヌクリジン－３－アミン（0.19g、1.2mmol）を0℃で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.18g（45%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

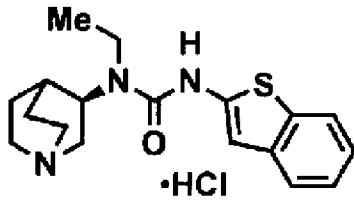
δ ：1.19（t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H）、1.61－1.68（m、1H）、1.91－2.00（m、2H）、2.08－2.12（m、1H）、2.27－2.29（m、1H）、3.06－3.10（m、1H）、3.19－3.28（m、4H）、3.45－3.50（m、1H）、3.80－3.86（m、2H）、4.18－4.20（m、1H）、7.16－7.20（m、2H）、7.26－7.30（m、1H）、7.57（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.70（d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H）。

MS（ESI）：330 [M+H]⁺。

[0159]（実施例7）（R）－3－（ベンゾ[b]チオフェン－２－イル）－１－

エチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成：

[化27]



(R)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-エチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.18 g、0.54 mmol) を1,4-ジオキサン (11 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N、0.20 mL、0.80 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.15 g (76%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

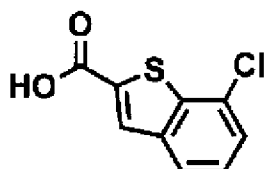
δ : 1.24 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、3H)、1.48-1.54 (m、1H)、1.62-1.80 (m、4H)、1.99-2.01 (m、1H)、2.78-2.88 (m、4H)、2.90-3.04 (m、1H)、3.29-3.35 (m、1H)、3.46-3.61 (m、2H)、4.22-4.27 (m、1H)、6.74 (s、1H)、7.13 (s、1H)、7.17-7.21 (m、1H)、7.26-7.30 (m、1H)、7.55 (d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.71 (d、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H)。

MS (ESI) : 330 [M+H]⁺。

[0160] (参考例8) 7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸の合成

:

[化28]



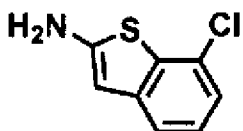
水酸化カリウム (3.6 g、64 mmol) を蒸留水 (64 mL) に溶解し、2,3-ジクロロベンズアルデヒド (5.0 g、29 mmol)、2-メルカプト酢酸 (2.0 mL、29 mmol) を室温に加えた。120°Cで6時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体が溶解するまで蒸留水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。水層に対して0°Cで1.0N塩酸を加え、同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄後に乾燥し、表題化合物4.8 g (78%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7.52 (dd, $J=7.6, 8.0$ Hz, 1H)、7.65 (dd, $J=0.8, 7.6$ Hz, 1H)、8.02 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、13.79 (brs, 1H) .

MS (ESI) : 213 [M+H] $^+$.

[0161] (参考例9) 7-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-アミンの合成 :
[化29]



7-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (0.50 g、2.4 mmol) を *tert*-ブタノール (4.7 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.39 mL、2.6 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.56 mL、2.6 mmol) を室温に加えた。80°Cで8時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cに加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0162] 上記の粗生成物を1,4-ジオキサン (2.4 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N、7.1 mL、28 mmol) を0°C

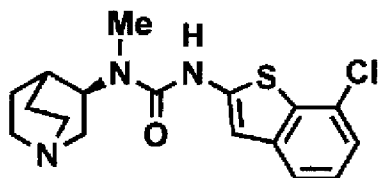
で加えた。室温で6時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝97／3－80／20）で精製し、表題化合物0.35g（81%）を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 4.13 (br s、2H)、6.30 (s、1H)、7.08 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.17 (dd、 $J=7.6、8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.31 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)。

[0163]（実施例8）（R）-3-（7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-1-メチル-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレアの合成：

[化30]



トリホスゲン（0.11g、0.41mmol）をジクロロメタン（2.1mL）に溶解し、7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-アミン（0.19g、1.0mmol）、トリエチルアミン（0.48mL、3.4mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン（2.1mL）に溶解した（R）-N-メチルキヌクリジン-3-アミン（0.12g、0.86mmol）を0℃で滴下した。同温度で2時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.082g（27%）を淡黄色固体として得た。

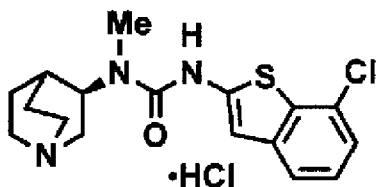
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.50–1.58 (m, 1H)、1.60–1.70 (m, 1H)、1.71–1.80 (m, 2H)、1.98–2.00 (m, 1H)、2.80–3.00 (m, 5H)、3.16 (s, 3H)、3.23–3.30 (m, 1H)、4.38–4.42 (m, 1H)、6.76 (s, 1H)、7.16–7.24 (m, 2H)、7.43–7.45 (m, 1H).

MS (ESI) : 350 [M+H]⁺.

[0164] (実施例9) (R)-3-(7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化31]



(R)-3-(7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.082g、0.24mmol) を1,4-ジオキサン (4.7mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N、0.088mL、0.35mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.073g (80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

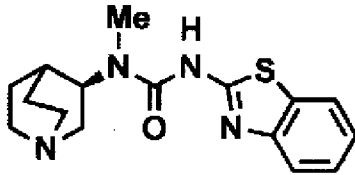
δ : 1.78–1.82 (m, 1H)、1.90–1.96 (m, 1H)、2.04–2.18 (m, 2H)、2.33–2.35 (m, 1H)、3.15 (s, 3H)、3.13–3.28 (m, 2H)、3.32–3.41 (m, 2H)、3.44–3.53 (m, 1H)、3.84–3.88 (m, 1H)、4.41–4.43 (m, 1H)、7.15–7.17 (m, 1

H)、7.18–7.24 (m、2H)、7.45–7.47 (m、1H)

MS (ESI) : 350 [M+H]⁺.

[0165] (実施例10) (R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化32]



ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(0.20g、1.3mmol)をジクロロメタン(6.6mL)に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン(0.28mL、1.6mmol)、クロロギ酸フェニル(0.18mL、1.4mmol)を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0166] 上記の粗生成物を1,2-ジクロロエタン(13mL)に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン(0.93mL、5.3mmol)、(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン(0.19g、1.3mmol)を室温で加えた。80℃で15分攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0N水酸化ナトリウム水溶液を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、表題化合物0.28g(67%)を白色固体として得た。

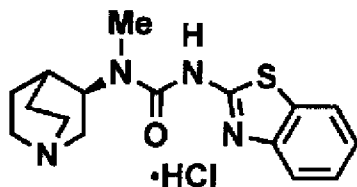
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)

δ : 1.64–1.77 (m, 2H)、1.82–1.87 (m, 2H)、2.00–2.02 (m, 1H)、2.86–3.04 (m, 5H)、3.16 (s, 3H)、3.30–3.37 (m, 1H)、4.50 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.21–7.26 (m, 2H)、7.37 (ddd, $J=1.2, 7.6, 8.4$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 317 [M+H]⁺。

[0167] (実施例 11) (R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化33]



(R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.24 g, 0.76 mmol) を 1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N, 0.57 mL, 2.3 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 30 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0.20 g (69%) を白色固体として得た。

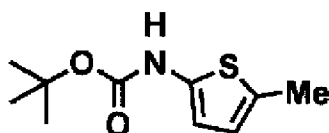
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ : 1.88–2.10 (m, 3H)、2.21–2.24 (m, 1H)、2.40–2.42 (m, 1H)、3.16 (s, 3H)、3.20–3.22 (m, 1H)、3.33–3.34 (m, 2H)、3.60–3.65 (m, 2H)、3.91–3.95 (m, 1H)、4.48–4.53 (m, 1H)、7.20–7.26 (m, 2H)、7.35 (ddd, $J=0.8, 7.6, 8.4$ Hz, 1H)、7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、11.98 (brs, 1H)。

MS (ESI) : 317 [M+H]⁺.

[0168] (参考例10) (5-メチルチオフエン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの合成:

[化34]



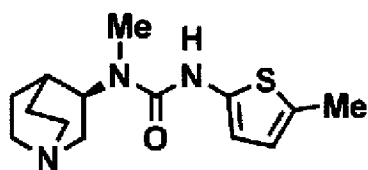
5-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (1.0 g、7.0 mmol) を tert-ブタノール (21 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.2 mL、8.4 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (1.7 mL、7.7 mmol) を室温で加えた。80°Cで11時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=90/10) で精製し、表題化合物 1.3 g (86%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)

δ: 1.50 (s、9H)、2.38 (d、J=1.2 Hz、3H)、6.32 (d、J=3.6 Hz、1H)、6.44 (dq、J=1.2、3.6 Hz、1H)、6.75 (brs、1H)。

[0169] (実施例12) (R)-1-メチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化35]



(5-メチルチオフエン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (

0.20 g、0.94 mmol) を1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N、2.8 mL、11 mmol) を0°Cで加えた。室温で5時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0170] 上記の粗生成物をジクロロメタン (4.7 mL) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (0.49 mL、2.8 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.14 mL、1.1 mmol) を0°Cで加えた。同温度で30分間攪拌した後、1.0 N塩酸水溶液を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0171] 上記の粗生成物をクロロホルム (3.6 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.4 mmol)、(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.10 g、0.72 mmol) を室温で加えた。60°Cで6時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0 N水酸化ナトリウム水溶液を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.079 g (70%) を淡黄色固体として得た。

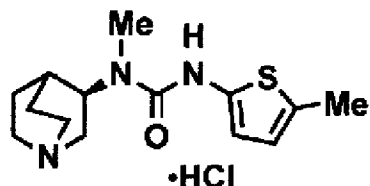
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.47-1.54 (m, 1H)、1.59-1.67 (m, 1H)、1.70-1.80 (m, 2H)、1.94-1.96 (m, 1H)、2.39 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H)、2.80-3.00 (m, 5H)、3.09 (s, 3H)、3.21-3.28 (m, 1H)、4.32-4.37 (m, 1H)、6.34 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H)、6.44 (dq, $J=0.8, 4.0\text{ Hz}$, 1H)、6.78 (brs, 1H) .

MS (ESI) : 280 [M+H]⁺.

[0172] (実施例13) (R)-1-メチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化36]



(R)-1-メチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレア (0.19 g, 0.68 mmol) を1,4-ジオキサン (14 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N, 0.26 mL, 1.0 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.17 g (80%) を淡黄色固体として得た。

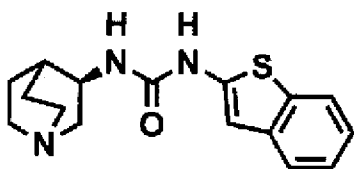
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ: 1.72-1.80 (m, 1H)、1.84-1.90 (m, 2H)、1.97-1.99 (m, 1H)、2.17-2.18 (m, 1H)、2.29 (d, J=0.8 Hz, 3H)、3.00 (s, 3H)、3.15-3.25 (m, 4H)、3.56-3.62 (m, 1H)、4.33-4.37 (m, 1H)、6.44-6.45 (m, 2H)、9.54 (s, 1H)、10.29 (br s, 1H)。

MS (ESI) : 280 [M+H]⁺.

[0173] (実施例14) (R)-1-(ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-3-(キノクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化37]



トリホスゲン (0.055 g、0.19 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、ジクロロメタン (2.0 mL) に溶解したベンゾ [b] チオフェン-2-アミン (0.075 g、0.50 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.097 mL、0.55 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (1.0 mL) に溶解した (R)-キヌクリジン-3-アミン 二塩酸塩 (0.10 g、0.50 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL、1.66 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.12 g (81%) を淡黄色固体として得た。

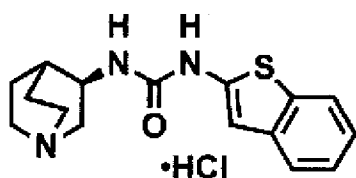
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.41–1.44 (m, 1H)、1.60–1.65 (m, 3H)、1.95–1.98 (m, 1H)、2.47 (ddd, $J=2.0, 4.8, 14.4$ Hz, 1H)、2.71–2.79 (m, 4H)、3.33 (dd, $J=2.0, 14.4$ Hz, 1H)、3.90–3.91 (m, 1H)、5.41 (brd, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.78 (s, 1H)、7.20–7.26 (m, 1H)、7.28–7.32 (m, 1H)、7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0174] (実施例 15) (R)-1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-3-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化38]



(R) - 1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレア (0.15 g、0.50 mmol) を 1,4 - ジオキササン (10 mL) に溶解し、塩化水素 - 1,4 - ジオキササン溶液 (4.0 N、0.19 mL、0.76 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 30 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0.14 g (82%) を淡黄色固体として得た。

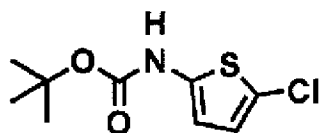
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6)

δ : 1.72 - 1.82 (m、1H)、1.85 - 1.90 (m、2H)、2.00 - 2.10 (m、2H)、2.96 - 3.05 (m、1H)、3.16 - 3.24 (m、4H)、3.59 - 3.65 (m、1H)、4.02 - 4.06 (m、1H)、6.70 (s、1H)、7.12 (dd、 $J=7.6$ 、7.6 Hz、1H)、7.24 (dd、 $J=7.6$ 、7.6 Hz、1H)、7.43 (brd、 $J=6.4$ Hz、1H)、7.55 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.73 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、9.89 (brs、1H)、10.01 (s、1H)。

MS (ESI) : 302 [M+H] $^+$ 。

[0175] (参考例 11) (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの合成 :

[化39]



5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 (1.0 g、6.2 mmol) を tert - ブタノール (19 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.0 mL、7.4 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (1.5 mL、6.8 mmol) を室温で加えた。80°C で 11 時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した

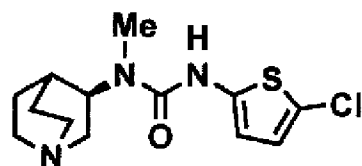
ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝90／10）で精製し、表題化合物1.1g（73%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.51（s、9H）、6.23（d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、6.62（d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、6.91（brs、1H）。

[0176]（実施例16）（R）-3-（5-クロロチオフェン-2-イル）-1-メチル-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレアの合成：

[化40]



（5-クロロチオフェン-2-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（0.20g、0.86mmol）を1,4-ジオキサン（1.0mL）に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4.0N、2.6mL、10mmol）を0℃で加えた。室温で12時間攪拌した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0177] 上記の粗生成物をジクロロメタン（8.6mL）に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン（0.45mL、2.6mmol）、クロロギ酸フェニル（0.12mL、0.94mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、1.0N塩酸を0℃で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0178] 上記の粗生成物をジクロロエタン（7.1mL）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（0.50mL、2.9mmol）、（R）-N-メチルキヌクリジン-3-アミン（0.10g、0.71mmol）を室温で加えた。60℃で30分間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0N水酸

化ナトリウム水溶液を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.12g（57%）を茶色固体として得た。

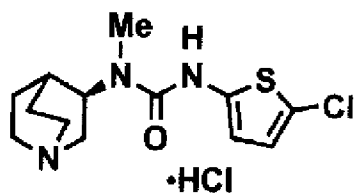
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.48–1.54 (m, 1H)、1.62–1.64 (m, 1H)、1.70–1.79 (m, 2H)、1.95 (dt, $J=2.4, 3.2$ Hz, 1H)、2.80–2.98 (m, 4H)、3.11 (s, 3H)、3.21–3.28 (m, 1H)、4.32–4.36 (m, 1H)、6.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.93 (brs, 1H)。

MS (ESI) : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0179] (実施例17) (R)－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)－1－メチルー1－(キヌクリジン－3－イル)ウレア 塩酸塩の合成：

[化41]



(R)－3－(5－クロロチオフエン－2－イル)－1－メチルー1－(キヌクリジン－3－イル)ウレア (0.25g, 0.83mmol) を1,4-ジオキサン (17mL) に溶解し、塩化水素－1,4-ジオキサン溶液 (4.0N, 0.31mL, 1.2mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.23g (81%) を淡黄色固体として得た。

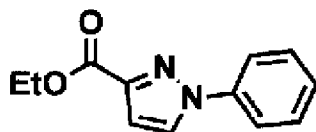
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 1.78–2.01 (m, 4H)、2.18–2.19 (m, 1H)、3.02 (s, 3H)、3.18–3.22 (m, 4H)、3.34–3.38 (m, 1H)、3.57–3.62 (m, 1H)、4.38–4.42 (m, 1H)、6.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、10.05 (s, 1H)、10.28 (br s, 1H)。

MS (ESI) : 300 [M+H]⁺。

[0180] (参考例12) 1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの合成:

[化42]



1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.0 g, 7.1 mmol) を1,4-ジオキサン (24 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.5 g, 7.1 mmol)、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.61 mL, 5.7 mmol)、ヨウ化フェニル (1.5 g, 7.1 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.27 g, 1.4 mmol) を室温で加えた。120°Cで4時間攪拌した後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=98/2-86/14) で精製し、表題化合物1.2 g (78%) を黄色液体として得た。

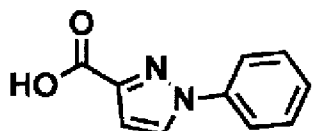
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ : 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)、4.45 (q, $J=6.8$ Hz, 2H)、7.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.39 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H)、7.48 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H)、7.73–7.77 (m, 2H)、7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 217 [M+H]⁺.

[0181] (参考例13) 1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-カルボン酸の合成:

[化43]



1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.2 g、5.6 mmol) をメタノール (28 mL) に溶解し、1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (28 mL、28 mmol) を 0°C で加えた。60°C で 1 時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を濃縮し、クロロホルムで逆抽出した。水層に 1.0 N 塩酸を加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 0.75 g (71%) を白色固体として得た。

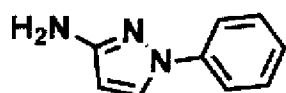
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.32-7.42 (m, 1H)、7.50 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H)、7.72-7.77 (m, 2H)、7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

MS (ESI) : 189 [M+H]⁺.

[0182] (参考例14) 1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-アミンの合成:

[化44]



1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.35 g、1.9 mmol) を tert-ブタノール (3.8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL、2.0 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.48 mL、2.2 mmol) を室温に加えた。80°C で 4

時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝78／22）で精製した。

[0183] 上記の生成物を1, 4-ジオキサン（5.0 mL）に溶解し、塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液（4.0 N、5.6 mL、2.2 mmol）を0℃で加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝79／21、クロロホルムのみークロロホルム／メタノール＝85／15）で精製し、表題化合物0.12 g（41%）を白色固体として得た。

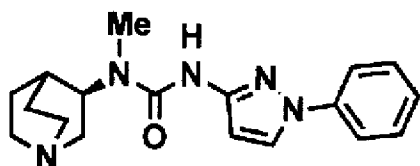
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）

δ : 5.85 (d、 $J=2.8\text{ Hz}$ 、1H)、7.15–7.21 (m、1H)、7.36–7.42 (m、2H)、7.54–7.58 (m、2H)、7.69 (d、 $J=2.8\text{ Hz}$ 、1H)。

MS (ESI) : 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0184] (実施例18) (R)-1-メチル-3-(1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化45]



1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-アミン（0.060 g、0.38 mmol）をジクロロメタン（2.0 mL）に溶解させ、トリホスゲン（0.037 g、0.12 mmol）、トリエチルアミン（0.16 mL、1.1 mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、(R)-

N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.063 g、0.45 mmol) を0℃で加えた。室温で4時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.11 g (89%) を白色固体として得た。

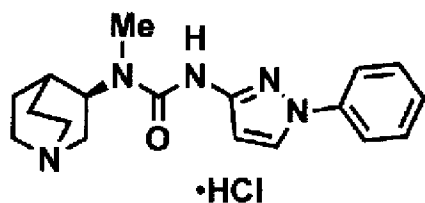
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.47–1.85 (m, 4H)、1.95–2.00 (m, 1H)、2.80–3.04 (m, 5H)、3.14 (s, 3H)、3.23–3.32 (m, 1H)、4.35–4.42 (m, 1H)、6.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.09–7.13 (m, 1H)、7.40–7.45 (m, 2H)、7.56–7.61 (m, 2H)、7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0185] (実施例19) (R)-1-メチル-3-(1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化46]



(R)-1-メチル-3-(1-フェニル-(1H)-ピラゾール-3-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.11 g、0.34 mmol) をジエチルエーテル (3.0 mL) に溶解し、塩化水素-ジエチルエーテル溶液 (2.0 N、0.22 mL、0.44 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をジエチルエーテ

ルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0.089 g (73%) を白色固体として得た。

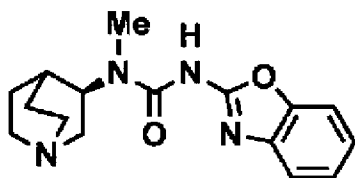
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O)

δ : 1.94–2.14 (m, 3H)、2.16–2.28 (m, 1H)、2.40–2.47 (m, 1H)、3.16 (s, 3H)、3.26–3.56 (m, 5H)、3.72–3.82 (m, 1H)、4.48–4.58 (m, 1H)、6.49–6.52 (m, 1H)、7.36–7.43 (m, 1H)、7.52–7.57 (m, 2H)、7.65–7.69 (m, 2H)、8.11–8.14 (m, 1H)。

MS (ESI) : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0186] (実施例20) (R)-3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化47]



ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン (0.10 g、0.75 mmol) をジクロロメタン (3.7 mL) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.90 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.10 mL、0.82 mmol) を 0°C で加えた。同温度で30分間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0187] 上記の粗生成物をクロロホルム (3.7 mL) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL、1.5 mmol)、(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.11 g、0.75 mmol) を室温に加えた。 60°C で10時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0 N水酸化ナトリウム水溶液を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.053g（24％）を白色固体として得た。

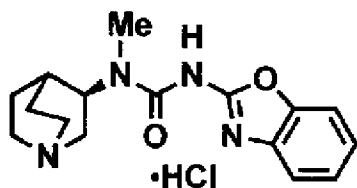
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.48–1.52 (m, 1H)、1.62–1.65 (m, 1H)、1.79–1.90 (m, 2H)、1.95–1.97 (m, 1H)、2.82–3.02 (m, 5H)、3.19 (s, 3H)、3.20–3.28 (m, 1H)、4.58–4.68 (m, 1H)、7.09–7.21 (m, 3H)、7.26–7.29 (m, 2H)。

MS (ESI) : 301 [M+H]⁺。

[0188]（実施例21）（R）-3-（ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）-1-メチル-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレア 塩酸塩の合成：

[化48]



（R）-3-（ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）-1-メチル-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレア（0.041g、0.14mmol）を1,4-ジオキサン（2.7mL）に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4.0N、0.10mL、0.40mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.026g（51％）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 DMSO-d_6 ）

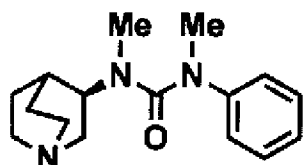
δ : 1.76–1.91 (m, 3H)、2.00–2.06 (m, 1H)、

2. 23–2. 24 (m, 1H)、3. 10 (s, 3H)、3. 19–3. 25 (m, 3H)、3. 32–3. 42 (m, 2H)、3. 60–3. 66 (m, 1H)、4. 52–4. 68 (m, 1H)、7. 16–7. 26 (m, 2H)、7. 34 (d, J=7. 6 Hz, 1H)、7. 44 (d, J=7. 6 Hz, 1H)、10. 12 (br s, 1H).

MS (ESI) : 301 [M+H]⁺.

[0189] (実施例22) (R)-1, 3-ジメチル-3-フェニル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化49]



トリホスゲン (0. 078 g, 0. 26 mmol) をクロロホルム (1. 0 mL) に溶解し、クロロホルム (3. 0 mL) に溶解した N-メチルアニリン (0. 077 mL, 0. 71 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0. 14 mL, 0. 79 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、クロロホルム (3. 0 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0. 10 g, 0. 71 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0. 14 mL, 0. 79 mmol) を 0°C で滴下した。50°C で 16 時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=99/1) で精製し、表題化合物 0. 051 g (26%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

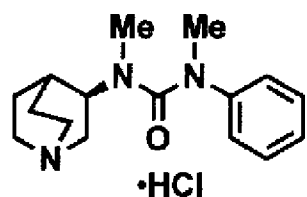
δ: 1. 33–1. 38 (m, 1H)、1. 52–1. 61 (m, 3H)、

1. 87–1. 89 (m, 1H)、2. 54 (s, 3H)、2. 68–2. 88 (m, 5H)、3. 19–3. 25 (m, 1H)、3. 24 (s, 3H)、3. 70–3. 75 (m, 1H)、7. 11–7. 16 (m, 3H)、7. 32–7. 38 (m, 2H) .

MS (ESI) : 274 [M+H]⁺.

[0190] (実施例23) (R)–1, 3–ジメチル–3–フェニル–1–(キヌクリジン–3–イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化50]



(R)–1, 3–ジメチル–3–フェニル–1–(キヌクリジン–3–イル)ウレア (0. 051 g、0. 19 mmol) を1, 4–ジオキサン (3. 7 mL) に溶解し、塩化水素–1, 4–ジオキサン溶液 (4. 0 N、0. 070 mL、0. 28 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0. 046 g (79%) を白色固体として得た。

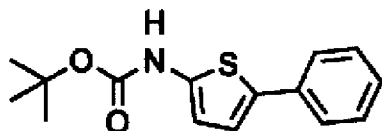
¹H–NMR (400 MHz、CDCl₃)

δ: 1. 74–1. 78 (m, 1H)、1. 87–2. 04 (m, 3H)、2. 30–2. 32 (m, 1H)、2. 47 (s, 3H)、3. 16–3. 33 (m, 4H)、3. 24 (s, 3H)、3. 63–3. 69 (m, 1H)、3. 82–3. 87 (m, 1H)、7. 12–7. 15 (m, 2H)、7. 20–7. 23 (m, 1H)、7. 36–7. 42 (m, 2H)、12. 44 (s, 1H) .

MS (ESI) : 274 [M+H]⁺.

[0191] (参考例15) (5–フェニルチオフェン–2–イル)カルバミン酸 tert–ブチルの合成:

[化51]



5-フェニルチオフェン-2-カルボン酸 (0.50 g、2.5 mmol) を *tert*-ブタノール (4.9 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.41 mL、2.9 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.58 mL、2.7 mmol) を室温で加えた。80°Cで12時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製し、表題化合物0.23 g (42%) を淡黄色固体として得た。

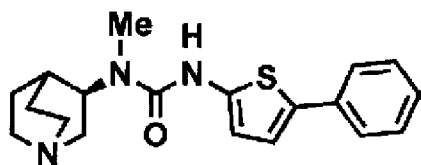
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

δ : 1.54 (s、9H)、6.48 (d、 $J=4.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.96 (br s、1H)、7.03 (d、 $J=4.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.22-7.24 (m、1H)、7.32-7.35 (m、2H)、7.54-7.56 (m、2H)。

MS (ESI) : 276 [M+H]⁺。

[0192] (実施例24) (R)-1-メチル-3-(5-フェニルチオフェン-2-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化52]



(5-フェニルチオフェン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.29 g、1.0 mmol) を1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N、3.1 mL、12 m

m o l) を 0°C で加えた。室温で 12 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0193] トリホスゲン (0.13 g、0.38 mmol) をジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、ジクロロメタン (5.0 mL) に溶解した上記の粗生成物、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.14 g、1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.20 g (58%) を淡黄色固体として得た。

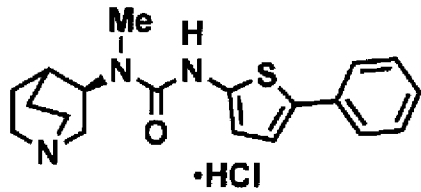
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.49-1.56 (m, 1H)、1.61-1.80 (m, 3H)、1.98-2.00 (m, 1H)、2.82-3.00 (m, 5H)、3.14 (s, 3H)、3.27 (ddd, J=2.4, 10.4, 14.4 Hz, 1H)、4.38-4.42 (m, 1H)、6.51 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.01 (brs, 1H)、7.04 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.19-7.23 (m, 1H)、7.31-7.35 (m, 2H)、7.56-7.58 (m, 2H)。

MS (ESI): 342 [M+H]⁺。

[0194] (実施例 25) (R)-1-メチル-3-(5-フェニルチオフェン-2-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化53]



(R) - 1 - メチル - 3 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) - 1 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレア (0 . 2 0 g 、 0 . 5 9 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ (1 2 m L) に溶解し、塩化水素 - 1 , 4 - ジオキサソ溶液 (4 . 0 N 、 0 . 2 2 m L 、 0 . 8 8 m m o l) を 0 ° C で加えた。同温度で 3 0 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0 . 1 8 g (7 7 %) を白色固体として得た。

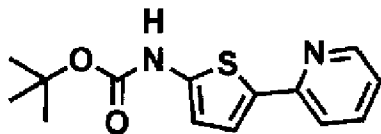
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6)

δ : 1 . 7 6 - 1 . 8 2 (m 、 1 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 9 0 (m 、 2 H) 、 1 . 9 5 - 2 . 0 2 (m 、 1 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 2 2 (m 、 1 H) 、 3 . 0 5 (s 、 3 H) 、 3 . 2 0 - 3 . 2 6 (m 、 4 H) 、 3 . 3 8 - 3 . 4 0 (m 、 1 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 6 6 (m 、 1 H) 、 4 . 3 7 - 4 . 4 0 (m 、 1 H) 、 6 . 7 0 (d 、 $J = 4 . 0 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7 . 1 8 - 7 . 2 1 (m 、 2 H) 、 7 . 3 5 (d d 、 $J = 8 . 0$ 、 $8 . 0 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 7 . 5 3 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 9 . 8 9 (s 、 1 H) 、 1 0 . 0 5 (b r s 、 1 H) .

MS (E S I) : 3 4 2 [M + H] $^+$.

[0195] (参考例 1 6) (5 - (ピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの合成 :

[化54]



5 - (ピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (0 . 5 0 g 、

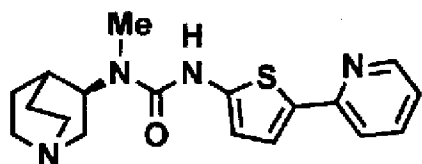
2.5 mmol) を *tert*-ブタノール (4.9 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.41 mL、2.9 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.58 mL、2.7 mmol) を室温に加えた。80°C で12時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサノール/酢酸エチル=70/30) で精製し、表題化合物0.57 g (84%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.54 (s, 9H)、6.58 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)、7.02 (br s, 1H)、7.06 (ddd, $J=1.2, 4.8, 7.2$ Hz, 1H)、7.35 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)、7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.61 (ddd, $J=1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 1H)、8.50 (ddd, $J=0.8, 1.2, 4.8$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 277 [M+H]⁺。

[0196] (実施例26) (R)-1-メチル-3-(5-(ピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:
[化55]



(5-(ピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.40 g、1.5 mmol) を1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0 N、2.9 mL、12 mmol) を0°Cで加えた。室温で12時間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0197] トリホスゲン (0.10 g, 0.35 mmol) をジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、ジクロロメタン (5.0 mL) に溶解した上記の粗生成物、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL, 1.1 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.14 g, 1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL, 1.1 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50/50 - 酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ - クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し、表題化合物 0.21 g (59%) を茶色固体として得た。

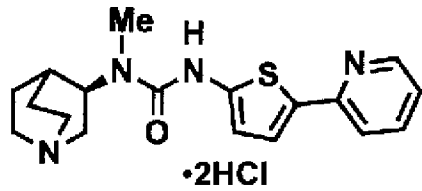
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.50–1.54 (m, 1H)、1.64–1.78 (m, 3H)、1.99–2.01 (m, 1H)、2.83–3.01 (m, 5H)、3.14 (s, 3H)、3.26–3.32 (m, 1H)、4.35–4.40 (m, 1H)、6.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.05 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H)、7.15 (br s, 1H)、7.39 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.60 (ddd, $J=1.6, 7.6, 8.0$ Hz, 1H)、8.50 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)。

MS (ESI) : 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0198] (実施例 27) (R)-1-メチル-3-(5-(ピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 二塩酸塩の合成:

[化56]



(R) - 1 - メチル - 3 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレア (0. 2 0 g、0. 5 8 m m o l) を 1, 4 - ジオキサン (1 2 m L) に溶解し、塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (4. 0 N、0. 4 4 m L、1. 8 m m o l) を 0 ° C で加えた。同温度で 3 0 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0. 1 7 g (7 0 %) を黄色固体として得た。

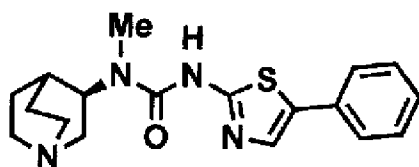
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z、DMSO - d_6)

δ : 1. 7 6 - 1. 8 0 (m、1 H)、1. 8 6 - 1. 9 2 (m、2 H)、1. 9 8 - 2. 0 4 (m、1 H)、2. 2 3 - 2. 2 4 (m、1 H)、3. 0 8 (s、3 H)、3. 1 7 - 3. 3 2 (m、4 H)、3. 3 8 - 3. 4 2 (m、1 H)、3. 5 9 - 3. 6 4 (m、1 H)、4. 4 0 - 4. 4 6 (m、1 H)、6. 9 1 (d、 $J=4. 0$ H z、1 H)、7. 3 4 - 7. 3 8 (m、1 H)、7. 8 5 - 7. 9 0 (m、2 H)、8. 0 0 - 8. 0 4 (m、1 H)、8. 4 7 (d、 $J=4. 8$ H z、1 H)、10. 4 2 (b r s、1 H)、10. 4 6 (b r s、1 H)。

MS (E S I) : 3 4 3 [M + H] $^+$ 。

[0199] (実施例 28) (R) - 1 - メチル - 3 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) - 1 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレアの合成:

[化57]



5-フェニルチアゾール-2-アミン (0.13 g, 0.72 mmol) を1,4-ジオキサン (4.0 mL)、蒸留水 (2.0 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (0.12 g, 1.4 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.10 mL, 0.79 mmol) を0°Cで加えた。同温度で30分間攪拌した後、1.0N塩酸を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0200] 上記の粗生成物をジクロロエタン (6.1 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol)、(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.085 g, 0.61 mmol) を室温で加えた。80°Cで30分間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0N水酸化ナトリウム水溶液を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.20 g (97%) を白色固体として得た。

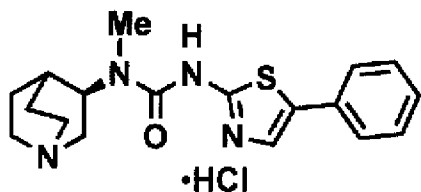
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.49-1.56 (m, 1H)、1.63-1.69 (m, 1H)、1.71-1.81 (m, 2H)、1.99-2.01 (m, 1H)、2.76-3.02 (m, 5H)、3.15 (s, 3H)、3.25-3.32 (m, 1H)、4.36-4.40 (m, 1H)、7.26-7.30 (m, 1H)、7.36-7.39 (m, 2H)、7.52-7.54 (m, 3H)。

MS (ESI) : 343 [M+H]⁺。

[0201] (実施例29) (R)-1-メチル-3-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化58]



(R) - 1 - メチル - 3 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) - 1 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレア (0. 1 0 g、0. 2 9 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ (5. 8 m L) に溶解し、塩化水素 - 1 , 4 - ジオキサソ溶液 (4. 0 N、0. 2 2 m L、0. 8 8 m m o l) を 0 ° C で加えた。同温度で 3 0 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0. 1 2 g (9 7 %) を白色固体として得た。

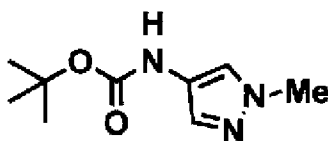
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z、DMSO - d_6)

δ : 1. 7 6 - 1. 8 2 (m、1 H)、1. 8 4 - 1. 9 2 (m、2 H)、1. 9 8 - 2. 1 0 (m、1 H)、2. 2 3 - 2. 2 4 (m、1 H)、3. 0 8 (s、3 H)、3. 1 9 - 3. 2 1 (m、3 H)、3. 2 9 (d d、 $J = 7. 2、13. 2$ H z、1 H)、3. 3 7 - 3. 4 3 (m、1 H)、3. 5 7 - 3. 6 5 (m、1 H)、4. 4 2 - 4. 4 6 (m、1 H)、7. 2 7 (d d、 $J = 0. 8、7. 6$ H z、1 H)、7. 4 0 (d d、 $J = 7. 6、8. 0$ H z、2 H)、7. 5 6 (d d、 $J = 0. 8、8. 0$ H z、2 H)、7. 7 8 (s、1 H)、10. 2 7 (b r s、1 H) .

MS (E S I) : 3 4 3 [M + H] $^+$.

[0202] (参考例 1 7) (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの合成 :

[化59]



1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0. 5 0 g、4. 0 m

mol) を *tert*-ブタノール (12 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.66 mL、4.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.94 mL、4.4 mmol) を室温に加えた。80°C で9時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製し、表題化合物0.55 g (70%) を白色固体として得た。

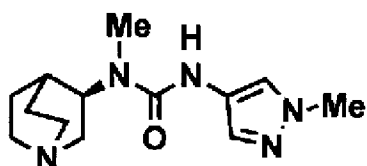
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.50 (s, 9H)、3.84 (s, 3H)、6.30 (br s, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.62 (br s, 1H) .

MS (ESI) : 198 [M+H]⁺.

[0203] (実施例30) (R)-1-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化60]



(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.20 g、0.94 mmol) を1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N、2.1 mL、8.4 mmol) を0°C で加えた。室温で12時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0204] トリホスゲン (0.078 g、0.26 mmol) をジクロロメタン (1.8 mL) に溶解し、ジクロロメタン (3.5 mL) に溶解した上記の粗生成物、ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.6 mmol) を0°C で滴下した。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン (1.8 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.099 g

、0.71 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.14 mL、0.78 mmol)を0°Cで滴下した。同温度で1時間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、表題化合物0.17 g(90%)を白色固体として得た。

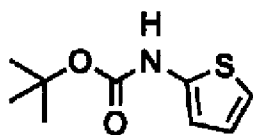
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.48–1.55 (m, 1H)、1.62–1.68 (m, 1H)、1.72–1.80 (m, 2H)、1.93–1.96 (m, 1H)、2.81–2.91 (m, 4H)、2.95–3.01 (m, 1H)、3.09 (s, 3H)、3.22–3.29 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、4.31–4.35 (m, 1H)、6.18 (brs, 1H)、7.33 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)。

MS (ESI) : 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0205] (参考例18) チオフェン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの合成:

[化61]



チオフェン-2-カルボン酸(1.0 g、7.8 mmol)をtert-ブタノール(16 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.3 mL、9.4 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(1.9 mL、8.6 mmol)を室温で加えた。80°Cで8時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を0°Cで加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し

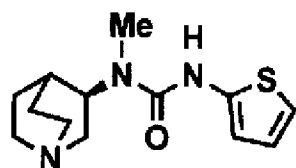
た後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサン／酢酸エチル＝80／20）で精製し、表題化合物0.80g（51%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.52 (s, 9H)、6.52 (dd, $J=1.6, 3.6\text{ Hz}$, 1H)、6.79–6.83 (m, 2H)、6.92 (brs, 1H)。

[0206]（実施例31）（R）-1-メチル-3-（チオフェン-2-イル）-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレアの合成：

[化62]



チオフェン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル（0.12g、0.61mmol）を1,4-ジオキサン（1.0mL）に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4.0N、1.8mL、7.2mmol）を0℃で加えた。室温で12時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0207] 上記の粗生成物を1,4-ジオキサン（2.4mL）、蒸留水（1.2mL）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（0.15g、1.8mmol）、クロロギ酸フェニル（0.081mL、0.67mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、1.0N塩酸を0℃で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物をクロロホルム（5.7mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.24mL、1.7mmol）、（R）-N-メチルキヌクリジン-3-アミン（0.080g、0.57mmol）を室温で加えた。60℃で30分間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、1.0N水酸化ナトリウ

ム水溶液を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50－酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.033g（22%）を茶色固体として得た。

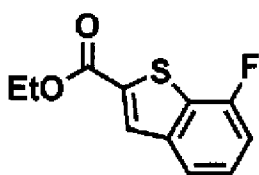
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.49–1.55 (m, 1H)、1.60–1.81 (m, 3H)、1.97–2.01 (m, 1H)、2.81–3.00 (m, 5H)、3.12 (s, 3H)、3.22–3.29 (m, 1H)、4.36–4.40 (m, 1H)、6.55 (dd, $J=2.4, 2.8\text{Hz}$, 1H)、6.80 (brd, $J=2.0\text{Hz}$, 2H)、7.08 (brs, 1H)。

MS (ESI) 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0208]（参考例19） 7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成：

[化63]



2,3-ジフルオロベンズアルデヒド（0.50g、3.5mmol）をジメチルホルムアミド（5.0mL）に溶解し、2-メルカプト酢酸エチル（0.42g、3.5mmol）を室温に加えた。60℃で8時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、セライト濾過し、ろ液に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝88／12－66／34）で精製し、表題化合物0.53g（67%）を白色固体として得た。

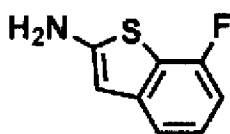
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.43 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 4.42 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.12–7.19 (m, 1H), 7.35–7.42 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H).

MS (ESI) : 225 [M+H]⁺.

[0209] (参考例20) 7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-アミンの合成
:

[化64]



7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチル (0.53 g, 2.4 mmol) をメタノール (7.0 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (1.0N, 7.1 mL, 7.1 mmol) を室温に加えた。50°Cで3時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。水層に1.0N塩酸を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0210] 上記の粗生成物をtert-ブタノール (4.7 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL, 2.6 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.61 mL, 2.8 mmol) を室温に加えた。80°Cで6時間攪拌した後、水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=67/33) で精製した。

[0211] 得られた粗精製物を1,4-ジオキサン (7.0 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4.0N, 7.1 mL, 28 mmol) を0

℃で加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和重曹水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみーヘキサノール／酢酸エチル＝67／33）で精製し、表題化合物0.23g（59%）を白色固体として得た。

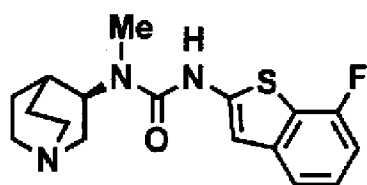
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 4.04–4.18（m、2H）、6.30（d、 $J=3.2\text{Hz}$ 、1H）、6.76–6.83（m、1H）、7.14–7.22（m、2H）

MS（ESI）：168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0212]（実施例32）（R）-3-（7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-1-メチル-1-（キヌクリジン-3-イル）ウレアの合成：

[化65]



7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-アミン（0.10g、0.60mmol）をジクロロメタン（3.0mL）に溶解し、トリホスゲン（0.060g、0.20mmol）、トリエチルアミン（0.25mL、1.8mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌後、（R）-N-メチルキヌクリジン-3-アミン（0.084g、0.60mmol）を0℃で加えた。室温で3時間攪拌した後、飽和重曹水を加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみークロロホルム／メタノール＝80／20）で精製し、表題化合物0.060g（30%）を無色液体として得た。

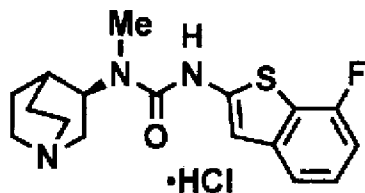
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.45–1.80 (m, 4H)、1.94–2.00 (m, 1H)、
2.75–3.02 (m, 5H)、3.14 (s, 3H)、3.20–3.
30 (m, 1H)、4.34–4.42 (m, 1H)、6.76 (d, J =
3.2Hz, 1H)、6.84–6.90 (m, 1H)、7.18–7.4
0 (m, 3H).

MS (ESI) : 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0213] (実施例33) (R)-3-(7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-
-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の
合成:

[化66]



(R)-3-(7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-
メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.060g、0.18
mmol) をジエチルエーテル (2.0mL) に溶解し、塩化水素-ジエチ
ルエーテル溶液 (2.0N、0.12mL、0.24mmol) を0°Cで加
えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をジエチルエー
テルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.045g (67%) を白色固体とし
て得た。

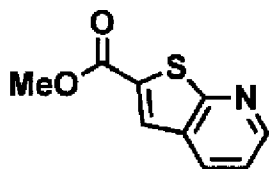
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O)

δ : 1.90–2.23 (m, 4H)、2.35–2.42 (m, 1H)、
3.10 (s, 3H)、3.28–3.53 (m, 5H)、3.70–3.
79 (m, 1H)、4.46–4.53 (m, 1H)、6.95–7.08
(m, 2H)、7.34–7.41 (m, 1H)、7.50 (d, J =8.
0Hz, 1H).

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺.

[0214] (参考例21) チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成:

[化67]



2-クロロピリジン-3-カルボアルデヒド (0.80 g、5.7 mmol) をジメチルホルムアミド (17 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.3 g、17 mmol)、2-メルカプト酢酸メチル (0.56 mL、6.2 mmol) を室温に加えた。80°Cで2時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、蒸留水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製し、表題化合物0.86 g (79%) を白色固体として得た。

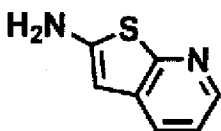
¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)

δ: 3.97 (s、3H)、7.37 (ddd、J=0.8、4.8、8.0 Hz、1H)、8.01 (d、J=1.2 Hz、1H)、8.16 (ddd、J=1.2、1.6、8.0 Hz、1H)、8.69 (ddd、J=1.2、1.6、4.8 Hz、1H)。

MS (ESI) : 194 [M+H]⁺.

[0215] (参考例22) チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-アミンの合成:

[化68]



チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボン酸メチル (0.10 g、0.52 mmol) を 1, 4-ジオキサン (1.6 mL) に溶解し、1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.78 mL、0.78 mmol) を 0°C で加えた。室温で 5 時間攪拌した後、Dowex 50WX2 を 0°C で加えて、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を tert-ブタノール (2.0 mL)、ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.11 mL、0.78 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.092 mL、0.43 mmol) を室温で加えた。80°C で 8 時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

[0216] 上記の粗生成物を 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (4.0 N、1.1 mL、4.4 mmol) を 0°C で加えた。室温で 8 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10-50/50) で精製し、表題化合物 0.025 g (43%) を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

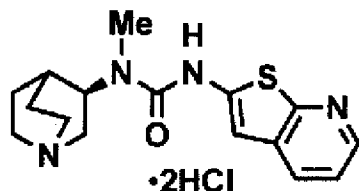
δ : 4.19 (brs, 2H)、6.13 (s, 1H)、7.13 (dd, $J=4.8, 8.0$ Hz, 1H)、7.61 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H)、8.24 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H) .

MS (ESI) : 151 [M+H]⁺.

[0217] (実施例 34) (R)-1-メチル-1-(キノクリジン-3-イル)-3-(チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ウレアの合成:

[0218] (実施例35) (R)-1-メチル-1-(キノクリジン-3-イル)-3-(チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ウレア 二塩酸塩の合成 :

[化70]



(R)-1-メチル-1-(キノクリジン-3-イル)-3-(チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ウレア (0.14 g、0.44 mmol) を1,4-ジオキササン (8.8 mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキササン溶液 (4.0 N、0.33 mL、1.3 mmol) を0°Cで加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.17 g (99%) を淡茶色固体として得た。

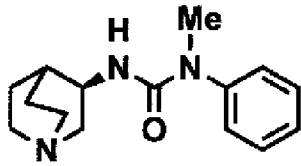
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6)

δ : 1.76-2.06 (m、4H)、2.23-2.24 (m、1H)、3.10 (s、3H)、3.18-3.32 (m、4H)、3.38-3.42 (m、1H)、3.61-3.67 (m、1H)、4.45-4.49 (m、1H)、6.99 (s、1H)、7.35 (dd、 $J=4.8$ 、8.0 Hz、1H)、8.05 (dd、 $J=1.2$ 、8.0 Hz、1H)、8.35 (dd、 $J=1.2$ 、4.8 Hz、1H)、10.26 (br s、1H)、10.38 (s、1H)。

MS (ESI) : 317 [M+H] $^+$ 。

[0219] (比較例1) (R)-1-メチル-1-フェニル-3-(キノクリジン-3-イル)ウレアの合成 :

[化71]



トリホスゲン (0.11 g、0.37 mmol) をクロロホルム (2.5 mL) に溶解し、クロロホルム (5.0 mL) に溶解したジイソプロピルアミン (0.58 mL、3.3 mmol)、(R)-キヌクリジン-3-アミン二塩酸塩 (0.20 g、1.0 mmol) を 0°C で滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、クロロホルム (2.5 mL) に溶解した N-メチルアニリン (0.11 mL、1.0 mmol) を 0°C で滴下した。室温で 6 時間攪拌した後、飽和重曹水を 0°C で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.14 g (55%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

δ : 1.29–1.35 (m、2H)、1.61 (dt、 $J=2.4、3.6$ Hz、2H)、1.83 (dt、 $J=2.8、3.6$ Hz、1H)、2.27 (ddd、 $J=1.2、4.4、14.4$ Hz、1H)、2.59–2.77 (m、4H)、3.24–3.30 (m、1H)、3.27 (s、3H)、3.79–3.84 (m、1H)、4.43 (brd、 $J=6.0$ Hz、1H)、7.26–7.28 (m、2H)、7.30–7.34 (m、1H)、7.43–7.46 (m、2H)。

MS (ESI) : 260 [M+H]⁺。

[0220] (実施例 36) ヒト中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブタイプ (以下、ヒト $\alpha 7$ 受容体) 作動性試験:

ヒト $\alpha 7$ 受容体を安定発現した細胞を用いて、キヌクリジンウレア誘導体

(I) 又はその薬理的に許容される塩のヒト $\alpha 7$ 受容体作動性を評価した。

- [0221] ヒト $\alpha 7$ 受容体遺伝子 (CHRNA7 遺伝子; NCBI Reference Sequence NM_000746.3) のコーディング領域を哺乳細胞発現ベクター pC1-neo (Promega) にクローン化した pC1-neo-hCHRNA7 を GH4C1 細胞に導入した。ラット脳下垂体由来の GH4C1 細胞は ATCC (American Type Culture Collection) から購入した。発現ベクター pC1-neo-hCHRNA7 を導入した細胞から限界希釈法にて単一クローンを取得し、ヒト $\alpha 7$ 受容体安定発現細胞 ($\alpha 7$ /GH4C1 細胞) を作製した。 $\alpha 7$ /GH4C1 細胞は、2.5% ウシ胎児血清 (Invitrogen、#26140-079)、15% ウマ血清 (Invitrogen、#16050-122)、100 U/mL ペニシリン、100 μ g/mL ストレプトマイシン及び 100 μ g/mL Geneticin (Invitrogen、#10131-027) を含む F-10 nutrient mixture (Invitrogen、#11550-043) を培養液として用いて、37°C、5% CO₂ インキュベーター中で培養維持した。
- [0222] $\alpha 7$ /GH4C1 細胞を上記培養液 (ただし、Geneticin 不含) に懸濁し、96 well black plate (Becton Dickinson、#356640) の各ウェルに 8×10^4 個になるように播種し、37°C、5% CO₂ で一晩培養し、以下の評価に用いた。
- [0223] ヒト $\alpha 7$ 受容体作動性の評価は、ヒト $\alpha 7$ 受容体の活性化による細胞内のカルシウム濃度の上昇を測定することで行った。細胞内のカルシウム濃度の測定には、FLIPR (登録商標) Calcium5 Assay Kit (Molecular Devices、#R8185) を用いた。アッセイバッファーとして、20 mmol/L HEPES (pH 7.4) (Amresco、#J848) を含む Hank's balanced salt solution (以下、HBSS; Invitrogen、#14

065-056) に2.5 mmol/L プロベネシド (Sigma、# 8761) を加えたものを用いた。

[0224] 細胞を播種したプレートの培地を除去し、各wellにアッセイバッファーを100 μ Lと、上記Kitに添付の説明書に従いアッセイバッファーで溶解したComponent A (蛍光指示薬; 上記Kitに含まれる) を100 μ L加え、遮光下37°C、5%CO₂で45分間培養し、さらに室温、遮光下で15分間静置した。FLIPR (登録商標) TETRA (Molecular Devices) を用いて、ヒト α 7受容体のPAM (positive allosteric modulator) であるPNU-120596を検出感度上昇のために各wellに50 μ L自動添加し (最終濃度3 μ mol/L)、励起波長470-495 nm、蛍光波長515-575 nmで蛍光強度を10分間測定後、被験化合物を50 μ L自動添加し、同波長で蛍光強度を5分間測定した。各被験化合物の評価は、公比3の濃度で、各濃度につきn=3で実施した。被験化合物非添加時の蛍光強度を0%反応値とし、ヒト α 7受容体作動性を示すニコチン (Sigma、# N3876) (最終濃度10 μ mol/L) を被験化合物の代わりに添加したときの蛍光強度を100%反応値として、各被験化合物の最大反応率 (%) を求めた。各被験化合物の最大反応率 (%) を100%として換算した各濃度における反応率 (%) を用いて非線形回帰により各被験化合物のEC₅₀値 (最大反応率に対して50%の反応を示す濃度) を求めた。なお、PNU-120596、各被験化合物及びニコチンはジメチルスルホキシドに溶解した後、アッセイバッファーで希釈したものを用い、反応系でのジメチルスルホキシドの最終濃度は0.2%以下とした。

[0225] 各被験化合物のEC₅₀値を表1に示す。表1の結果から明らかな通り、実施例1、3、5、9、10、12、15、16、21、24、26、28、31、33、35、41、43、45、47、49及び51の化合物は、強力なヒト α 7受容体活性化作用を示した。一方、比較例1の化合物は極めて弱いヒト α 7受容体活性化作用を示した。

[0226] [表1]

【表1】

被験化合物	EC ₅₀ (nmol/L)	被験化合物	EC ₅₀ (nmol/L)
実施例1の化合物	3.52	実施例28の化合物	7.96
実施例3の化合物	21.5	実施例31の化合物	232
実施例5の化合物	176	実施例33の化合物	5.09
実施例9の化合物	22.0	実施例35の化合物	29.7
実施例10の化合物	74.4	実施例41の化合物	443
実施例12の化合物	64.3	実施例43の化合物	43.8
実施例15の化合物	7.51	実施例45の化合物	18.3
実施例16の化合物	101	実施例47の化合物	6.66
実施例21の化合物	269	実施例49の化合物	29.9
実施例24の化合物	5.95	実施例51の化合物	2.02
実施例26の化合物	9.57	比較例1の化合物	12800

[0227] したがって、キヌクリジンウレア誘導体(1)又はその薬理的に許容される塩が、強力なヒト $\alpha 7$ 受容体活性化作用を有することは明らかである。

[0228] (実施例37) 中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物のサブスタンスP誘発引掻き行動に対する抑制効果：

難治性掻痒モデルであるマウスのサブスタンスP誘発引掻き行動は、公知文献(Togashiら、European Journal of Pharmacology、2002年、第435巻、p. 259等)記載の方法に基づき、惹起した。また、引掻き行動の評価は、公知文献(Hashimotoら、Allergology International、2004年、第53巻、p. 349)記載の方法に基づき、MicroAct(ニューロサイエンス社)を用いて自動的に検出し、客観的に行った。

[0229] 具体的には、薬効評価の少なくとも5日前に、イソフルラン麻酔下にて、5~7週齢の雄性ICR系マウス(日本エスエルシー社)の両後肢甲部皮下にパラフィルムでコーティングしたネオジム磁石(直径1mm、長さ3mm)を挿入した。薬効評価日の前日又は2日前に、イソフルラン麻酔下にて、マウスの頸背部をバリカンで毛刈りした。引掻き行動回数の測定開始の少なくとも1時間前に、測定用チャンバー(直径11cm、高さ18cm)内へマウス(6~8週齢)を1匹ずつ収容し馴化させた。馴化後、サブスタ

スP (5 mmol/L) 又はその溶媒であるリン酸緩衝生理食塩液 (以下、PBS) を頸背部へ皮内投与 (0.05 mL/site) し、直後より引っ掻き行動回数の測定を開始した。引っ掻き行動回数は、測定用チャンバー周囲のラウンドコイル内で、後肢に挿入された磁石の動きによって誘導された電流を増幅して記録した。測定は無人環境下で行い、薬効評価は測定開始後15分間の引っ掻き行動回数を指標に実施した。

[0230] 引っ掻き行動回数の測定開始の30分前に、被験化合物又はその溶媒を10 mL/kgの容量で経口投与した。被験化合物である実施例2又は実施例4の化合物は蒸留水に溶解して用いた。溶媒のみを投与した群 (被験化合物: 0 mg/kg、サブスタンスP: 0 nmol/site) を「非惹起対照群」、サブスタンスPを投与し被験化合物を投与していない群 (被験化合物: 0 mg/kg、サブスタンスP: 250 nmol/site) を「惹起対照群」、サブスタンスP及び被験化合物を投与した群 (被験化合物: 1、3又は10 mg/kg、サブスタンスP: 250 nmol/site) を「実施例2の化合物投与群」又は「実施例4の化合物投与群」とした。

[0231] 図1に引っ掻き行動回数に対する実施例2の化合物の効果を示す。縦軸は15分間の引っ掻き行動回数 (平均値±標準誤差、n=5~8) を示す。横軸は、非惹起対照群、惹起対照群、実施例2の化合物投与群 (1、3又は10 mg/kg) を示す。図中の#印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示し (# p<0.05、Aspin-Welchのt検定)、*印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示す (* p<0.025、Williams検定 (片側)) 。

[0232] 図2に引っ掻き行動回数に対する実施例4の化合物の効果を示す。縦軸は15分間の引っ掻き行動回数 (平均値±標準誤差、n=5~8) を示す。横軸は、非惹起対照群、惹起対照群、実施例4の化合物投与群 (1、3又は10 mg/kg) を示す。図中の#印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示し (# p<0.05、Studentのt検定)、*印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示す (* p<0.02

5、Shirley-Williams検定（片側））。

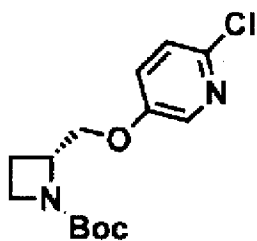
[0233] 実施例2の化合物（3又は10mg/kg）又は実施例4の化合物（10mg/kg）の投与により、サブスタンスP誘発引掻き行動は有意に抑制された。したがって、キヌクリジンウレア誘導体（I）又はその薬理的に許容される塩が、難治性掻痒モデルとして知られるサブスタンスP誘発引掻き行動を顕著に抑制し、優れた止痒効果を有することは明らかである。

[0234]（参考例23）（R）-2-クロロ-5-（2-アゼチジニルメトキシ）ピリジン塩酸塩（以下、参考例23の化合物）の合成：

〔第1工程〕

2-クロロ-5-（（1-（tert-ブトキシカルボニル））-2-（R）-アゼチジニルメトキシ）ピリジンの合成：

[化72]



ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.19mL, 1.0mmol）のテトラヒドロフラン溶液（2.5mL）にトリフェニルホスフィン（0.26g, 1.0mmol）を0℃で加え、0℃に保ち攪拌した。0.5時間後、1-（tert-ブトキシカルボニル）-2-（R）-アゼチジニルメタノール（0.19g, 1.0mmol）、6-クロロピリジン-3-オール（0.13g, 1.0mmol）を加え、室温で攪拌した。4時間後、反応溶液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=95/5-70/30）で精製し、表題化合物（0.27g；90%）を黄色液体として得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）

δ：1.41（9H, s）, 2.23-2.40（2H, m）, 3.87-

3. 91 (2H, m), 4. 09–4. 14 (1H, m), 4. 28–4. 37 (1H, m), 4. 47–4. 54 (1H, m), 7. 21–7. 28 (2H, m), 8. 10 (1H, d, J=3. 6 Hz).

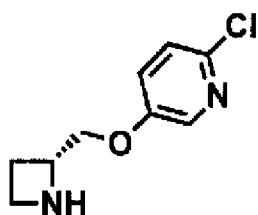
MS (ESI) : 299 [M+H]⁺.

[0235] [第2工程]

(R)–2–クロロ–5–(2–アゼチジニルメトキシ)ピリジンの合成

:

[化73]



2–クロロ–5–((1–(tert–ブトキシカルボニル))–2–(R)–アゼチジニルメトキシ)ピリジン (0. 27 g, 0. 90 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) にトリフルオロ酢酸 (2. 5 mL, 33 mmol) を加え、室温で攪拌した。2時間後、反応溶液に1. 0 N水酸化ナトリウム水溶液を pH=10 となるまで加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみ–クロロホルム/メタノール=85/15) で精製し、表題化合物 (0. 12 g; 56%) を黄色液体として得た。

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃)

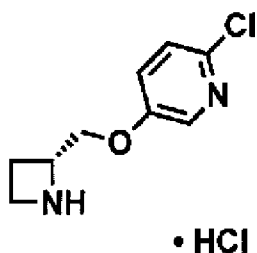
δ : 2. 21–2. 43 (2H, m), 3. 42–3. 48 (1H, m), 3. 68–3. 75 (1H, m), 3. 97–4. 06 (2H, m), 4. 23–4. 31 (1H, m), 7. 21–7. 22 (2H, m), 8. 06–8. 08 (1H, m).

MS (ESI) : 199 [M+H]⁺

[0236] [第3工程]

参考例23の化合物の合成：

[化74]



(R)-2-クロロ-5-(2-アゼチジニルメトキシ)ピリジン (0.12 g, 0.61 mmol) の酢酸エチル溶液 (1.0 mL) に塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.0 M, 0.18 mL, 0.68 mmol) をゆっくり加え、室温で攪拌した。0.5時間後、得られた固体を濾取し、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例23の化合物 (0.10 g; 70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O)

δ : 2.63–2.72 (2H, m), 4.02–4.18 (2H, m), 4.40 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 4.90–4.97 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 8.12–8.15 (1H, m).

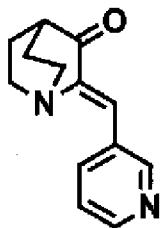
MS (ESI) : 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0237] (参考例24) N-(2(S)-(ピリジン-3-イルメチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3(R)-イル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキシアミド (以下、参考例24の化合物) の合成：

[第1工程]

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

[化75]



3-キヌクリジノン塩酸塩 (6.0 g, 37 mmol) に水酸化カリウム (2.3 g, 41 mmol) のメタノール溶液 (36 mL)、3-ピリジンアルデヒド (4.4 g, 41 mmol) を加え、室温で攪拌した。16時間後、反応溶液に蒸留水 (30 mL) を加え、4℃まで冷却し16時間放置した。得られた固体を濾取し、蒸留水で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 (7.6 g; 96%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

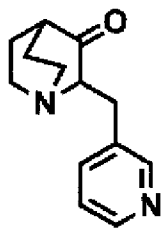
δ : 2.00–2.08 (4H, m), 2.64–2.68 (1H, m), 2.94–3.04 (2H, m), 3.13–3.22 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.28–7.32 (1H, m), 8.44–8.50 (1H, m), 8.51–8.55 (1H, m), 9.04 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$).

MS (ESI): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0238] [第2工程]

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オンの合成:

[化76]



2-((3-ピリジニル)メチレン)-1-アザビシクロ[2.2.2]オク

タン-3-オン (7.6 g, 36 mmol) のメタノール溶液 (80 mL) に Pd/C (10% wet, 0.64 g, 0.60 mmol)、塩酸 (6.0 N, 9.0 mL, 54 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。16 時間後、反応溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物に 2.0 N 水酸化ナトリウム水溶液を pH = 10 となるまで加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 - 59/41, クロロホルムのみ - クロロホルム/メタノール = 78/22) で精製し、表題化合物 (5.4 g; 71%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

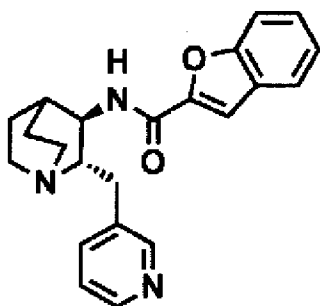
δ : 1.92 - 2.10 (4H, m), 2.47 - 2.51 (1H, m), 2.73 - 2.92 (3H, m), 3.05 - 3.24 (3H, m), 3.29 - 3.35 (1H, m), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.57 - 7.62 (1H, m), 8.44 - 8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$).

MS (ESI): 217 [M+H]⁺

[0239] [第3工程]

参考例 24 の化合物の合成:

[化77]



2 - ((3-ピリジニル)メチル) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-オン (5.0 g, 23 mmol) のメタノール溶液 (34 mL) に二塩化亜鉛 (630 mg, 4.6 mmol) を加え、室温で攪拌した。

0. 5時間後、ギ酸アンモニウム (17 g, 280 mmol) を加え、室温で攪拌した。1時間後、ナトリウムシアノボロヒドリド (2.9 g, 46 mmol) を加え、室温で攪拌した。16時間後、50°Cに昇温し攪拌した。3時間後、反応溶液に蒸留水、5.0N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=89/11) で精製した。得られた精製物に対し、メタノール (16 mL)、(+)-ジ-パラトルオイル-(D)-酒石酸 (4.0 g, 10 mmol) を加え、90°Cで攪拌した。1時間後、反応溶液を濃縮し、メタノール (4.0 mL) を加え、90°Cに昇温し溶解した。反応溶液を1時間かけて室温、4時間かけて5°C、続いて0°Cにゆっくり冷却して16時間放置した。得られた沈殿物を濾取し、メタノール (3.0 mL) を用いて再結晶した。得られた固体に2.0N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL)、クロロホルム (3.0 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた無色液体をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、これをo-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (0.60 g, 1.6 mmol)、トリエチルアミン (0.73 mL, 1.6 mmol)、ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.17 g, 1.1 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に加え、室温で攪拌した。16時間後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=99/1) で精製し、参考例24の化合物 (0.21 g; 3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.50-1.59 (1H, m), 1.66-1.84 (3H, m),

2.00–2.06 (1H, m), 2.72–2.82 (2H, m), 2.92–2.99 (4H, m), 3.05–3.14 (1H, m), 3.94–3.99 (1H, m), 6.55–6.60 (1H, m), 7.12–7.16 (1H, m), 7.29–7.32 (1H, m), 7.40–7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.56–7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.35 (1H, dd, J=1.6, 4.4 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.4 Hz).

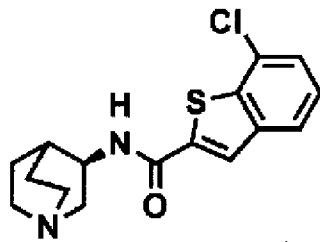
MS (ESI) : 362 [M+H]⁺

[0240] (参考例25) (R)-7-クロロ-N-(キヌクリジン-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド塩酸塩 (以下、参考例25の化合物)の合成:

[第1工程]

(R)-7-クロロ-N-(キヌクリジン-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミドの合成:

[化78]



7-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシリックアシッド (210 mg, 1.0 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) に *o*- (ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (570 mg, 1.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL, 4.0 mmol) を加えた後、(R)-キヌクリジン-3-アミン塩酸塩 (200 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で攪拌した。16時間後、蒸留水、1.0 N水酸化ナトリウム水溶液を

加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみ—クロロホルム/メタノール=90/10）で精製し、表題化合物（170mg；53%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

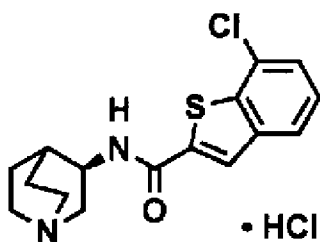
δ : 1.22–1.38 (1H, m), 1.53–1.62 (2H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 2.63–2.73 (4H, m), 2.84–2.94 (1H, m), 3.07–3.18 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.62–8.66 (1H, m).

MS (ESI) : 321 [M+H] $^+$

[0241] [第2工程]

参考例25の化合物の合成：

[化79]



(R)-7-クロロ-N-(キヌクリジン-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド (170mg, 0.53mmol) の酢酸エチル溶液 (2.0mL) に塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.0M, 0.20mL, 0.80mmol) を加え、室温で攪拌した。10分後、得られた固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例25の化合物 (170mg；90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.70–1.78 (1H, m), 1.86–1.94 (2H, m), 2.10–2.19 (2H, m), 3.18–3.35 (5H, m), 3.63–3.72 (1H, m), 4.27–4.36 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.6, 8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.38 (1H, s), 9.07–9.10 (1H, m), 9.80–9.85 (1H, m).

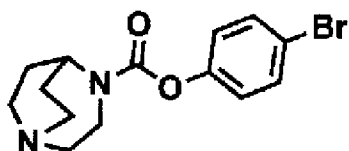
MS (ESI) : 321 [M+H]⁺

[0242] (参考例26) 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシリックアシッド 4-ブロモフェニルエステル塩酸塩 (以下、参考例26の化合物) の合成:

[第1工程]

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシリックアシッド 4-ブロモフェニルエステルの合成:

[化80]



1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン二塩酸塩 (230 mg, 1.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (12 mL) にジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL, 2.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。トリホスゲン (110 mg, 0.38 mmol) のジクロロメタン溶液 (12 mL) に4-ブロモフェノール (200 mg, 1.2 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL, 1.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (12 mL) をゆっくり加え、室温で攪拌した。1時間後、この溶液に先ほど調製した1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン二塩酸塩溶液をゆっくり加え、室温で攪拌した。4時間後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（ヘキサン／酢酸エチル＝95／5－70／30，クロロホルムのみ－クロロホルム／メタノール＝90／10）で精製し、表題化合物（0.24g；65%）を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ）

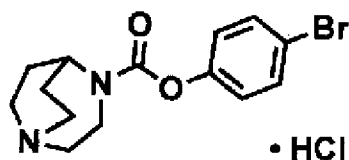
δ ：1.68－1.81（2H，m），2.00－2.14（2H，m），2.95－3.19（6H，m），3.72－3.85（2H，m），4.34－4.45（1H，m），6.98－7.06（2H，m），7.44－7.50（2H，m）。

MS（ESI）：326 [M+H]⁺

[0243] [第2工程]

参考例26の化合物の合成：

[化81]



1，4－ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン－4－カルボキシリックアシッド 4－ブロモフェニルエステル（250mg，0.75mmol）の酢酸エチル溶液（4.0mL）に塩化水素－酢酸エチル溶液（4.0M，0.28mL，1.1mmol）を加え、室温で攪拌した。10分後、得られた固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例26の化合物（240mg；88%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）

δ ：1.95－2.26（4H，m）、3.32－3.47（6H，m），3.81－3.85（1H，m），3.94－4.00（1H，m），4.35－4.56（1H，m），7.14（2H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ），7.59（2H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ）10.2－11.0（1H，m）。

MS（ESI）：326 [M+H]⁺

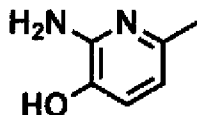
[0244]（参考例27） 2－（1，4－ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン－4－

イル) -5-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン塩酸塩(以下、参考例27の化合物)の合成:

[第1工程]

2-アミノ-6-メチルピリジン-3-オールの合成:

[化82]



6-メチル-2-ニトロピリジン-3-オール(1.6g, 10mmol)のエタノール溶液(20mL)にPd/C(10%wt, 0.40g, 0.38mmol)、酢酸(0.050mL, 0.87mmol)を加え、水素雰囲気下室温で攪拌した。6時間後、反応溶液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=88/12)で精製し、表題化合物(1.2g; 93%)を黄色液体として得た。

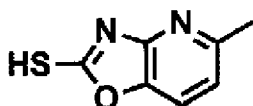
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 2.32 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.82-6.86 (1H, m).

[0245] [第2工程]

5-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-チオールの合成:

[化83]



2-アミノ-6-メチルピリジン-3-オール(1.2g, 9.7mmol)のエタノール溶液(25mL)にカリウムエチルキサンテート(3.1g, 19mmol)を加え、80°Cで攪拌した。4時間後、反応溶液を濃縮し蒸留水を加え、酢酸をpH=5となるまで加えた。得られた固体を濾取し

、蒸留水で洗浄し、乾燥することで表題化合物（1.2 g ; 77%）を白色固体として得た。

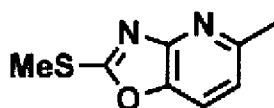
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 2.45 (3H, s), 7.03–7.07 (1H, m), 7.64–7.70 (1H, m).

[0246] [第3工程]

5-メチル-2-(メチルチオ)オキサゾロ[4,5-b]ピリジンの合成:

[化84]



5-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-チオール（1.2 g, 7.5 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（20 mL）に炭酸カリウム（1.0 g, 7.5 mmol）、ヨウ化メチル（0.56 mL, 9.0 mmol）を加え、室温で攪拌した。3時間後、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=88/12–65/35, クロロホルムのみ–クロロホルム/メタノール=98/2）で精製し、表題化合物（1.2 g ; 90%）を白色固体として得た。

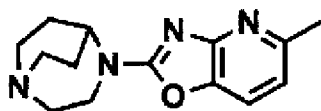
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)

δ : 2.53 (3H, s), 2.77 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

[0247] [第4工程]

2-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-5-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジンの合成:

[化85]



1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナンニ塩酸塩 (900 mg, 4. 5 mmol) に対し、水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0 N, 11 mL, 11 mmol) を加え、室温で攪拌した。2 時間後、反応溶液をクロロホルム-メタノール混合溶液 (9 : 1) で抽出し、有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物に対し、イソプロピルアルコール (2. 7 mL)、5-メチル-2-(メチルチオ) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン (300 mg, 1. 7 mmol) を加え、100℃で攪拌した。22 時間後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲル DM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 (320 mg ; 74%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)

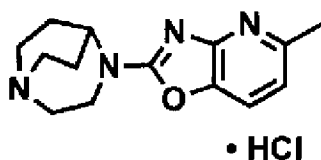
δ : 1. 74-1. 85 (2H, m), 2. 10-2. 21 (2H, m), 2. 53 (3H, s), 2. 95-3. 06 (2H, m), 3. 10-3. 19 (4H, m), 3. 95 (2H, t, $J=6. 0\text{ Hz}$), 4. 53-4. 57 (1H, m), 6. 72 (1H, d, $J=7. 6\text{ Hz}$), 7. 28 (1H, d, $J=7. 6\text{ Hz}$).

MS (ESI) : 259 [M+H]⁺

[0248] [第5工程]

参考例 27 の化合物の合成 :

[化86]



2-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-5-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン(320mg, 1.2mmol)の酢酸エチル溶液(1.0mL)に塩化水素-酢酸エチル溶液(4.0M, 0.47mL, 1.9mmol)を加え、室温で攪拌した。0.5時間後、得られた白色固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで参考例27の化合物(290mg; 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 2.05-2.17 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.35-3.44 (4H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 4.09-4.12 (2H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.82-7.87 (1H, m), 11.4-11.5 (1H, m).

MS (ESI): 259 [M+H]⁺

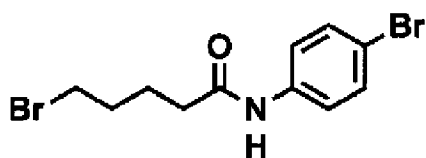
259

[0249] (参考例28) 5-(4-モルホリニル)-N-(4-(3-ピリジル)フェニル)ペンタンアミド塩酸塩(以下、参考例28の化合物)の合成:

[第1工程]

5-ブロモ-N-(4-ブロモフェニル)ペンタンアミドの合成:

[化87]



4-ブロモアニリン(2.8g, 17mmol)のジクロロメタン溶液(60mL)にトリエチルアミン(2.3mL, 17mmol)を加えた後、0°Cで5-ブロモペンタノイルクロライド(2.4mL, 18mmol)をゆっくり加え、0°Cに保ち攪拌した。3時間後、反応溶液を室温まで昇温し、0.40N炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮することで、

表題化合物 (5.5 g ; 99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

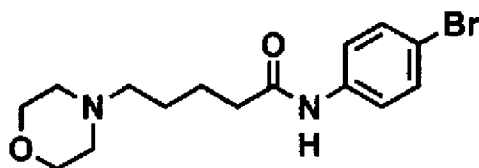
δ : 1.85–2.00 (4H, m), 2.40 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.08–7.12 (1H, m), 7.39–7.43 (4H, m).

MS (ESI) : 336 [M+H]⁺

[0250] [第2工程]

5-モルホリン-4-イル-ペンタノイックアシッド (4-ブロモフェニル) アミドの合成:

[化88]



5-ブロモ-N-(4-ブロモフェニル)ペンタンアミド (2.7 g, 8.1 mmol) の2-ブタノン溶液 (60 mL) にヨウ化ナトリウム (1.2 g, 8.1 mmol)、モルホリン (0.78 mL, 8.9 mmol) を加え、70°Cで攪拌した。6時間後、1.0N水酸化ナトリウム水溶液を加え、濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=80/20, クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 (2.3 g ; 83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

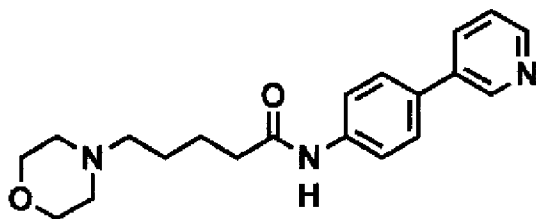
δ : 1.53–1.62 (2H, m), 1.72–1.80 (2H, m), 2.35–2.45 (8H, m), 3.67–3.72 (4H, m), 7.16–7.21 (1H, m), 7.39–7.42 (4H, m).

MS (ESI) : 342 [M+H]⁺

[0251] [第3工程]

5-(4-モルホリニル)-N-(4-(3-ピリジル)フェニル)ペンタンアミドの合成:

[化89]



5-モルホリン-4-イル-ペンタノイックアシッド(4-ブロモフェニル)アミド(500mg, 1.5mmol)のアセトニトリル溶液(8.0mL)にピリジン-3-ボロニックアシッド(200mg, 1.6mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(0.4M, 8.0mL)を加えた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(85mg, 0.073mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、90℃で攪拌した。20分後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=80/20)で精製し、表題化合物(350mg; 71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

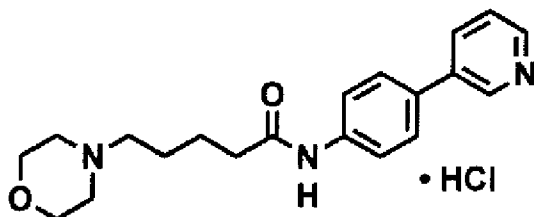
δ : 1.40-1.50 (2H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 2.24-2.36 (8H, m), 3.52-3.67 (4H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.65-7.73 (4H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.49-8.54 (1H, m), 8.83-8.87 (1H, m), 9.98-10.0 (1H, m).

MS (ESI): 340 [M+H] $^+$

[0252] [第4工程]

参考例28の化合物の合成:

[化90]



5-(4-モルホリニル)-N-(4-(3-ピリジル)フェニル)ペンタンアミド (360 mg, 1.0 mmol) のメタノール溶液 (2.0 mL) に塩酸 (1.0 N, 1.0 mL, 1.0 mmol) を加え、室温で攪拌した。10分後、固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例28の化合物 (340 mg; 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.59–1.78 (4H, m), 2.39–2.45 (2H, m), 2.96–3.14 (4H, m), 3.33–3.42 (2H, m), 3.71–3.81 (2H, m), 3.88–3.96 (2H, m), 7.78–7.82 (4H, m), 7.86–7.94 (1H, m), 8.55–8.65 (1H, m), 8.71–8.76 (1H, m), 9.10–9.14 (1H, m), 10.3–10.4 (1H, m), 10.7–10.8 (1H, m).

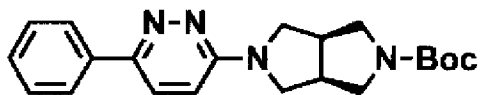
MS (ESI): 340 [M+H]⁺

[0253] (参考例29) *cis*-2-メチル-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル)パーヒドロピロロ [3, 4-*c*]ピロールフマル酸塩 (以下、参考例29の化合物) の合成:

[第1工程]

tert-ブチル *cis*-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル)- α -ヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの合成:

[化91]



3-クロロ-6-フェニルピリダジン (0.90 g, 4.7 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (5.0 mL) に *tert*-ブチル *cis*-ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (1.0 g, 4.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (2.9 mL, 16 mmol) を加え、105°Cで攪拌した。21時間後、反応溶液を40°Cまで冷却し、水を加え、攪拌した。1時間後、得られた固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することで表題化合物 (0.98 g; 57%) を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)

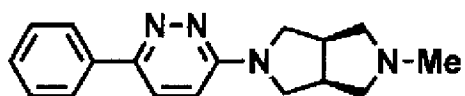
δ : 1.46 (9H, s), 3.07–3.16 (2H, m), 3.30–3.35 (2H, m), 3.46–3.52 (2H, m), 3.62–3.72 (2H, m), 3.77–3.84 (2H, m), 7.00–7.05 (1H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.43–7.50 (2H, m), 7.81–7.86 (1H, m), 7.89–7.94 (2H, m).

MS (ESI): 367 [M+H]⁺

[0254] [第2工程]

cis-2-メチル-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル)パーヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロールの合成:

[化92]



tert-ブチル *cis*-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキ

シレート (0.50 g, 1.4 mmol) のギ酸水溶液 (2.5 mL) にホルマリン (30%, 0.089 mL, 1.5 mmol) を加え、100°Cで攪拌した。1時間後、反応溶液を室温まで冷却し濃縮した後、重曹水を加え、中和した。クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみークロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 (0.29 g; 76%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)

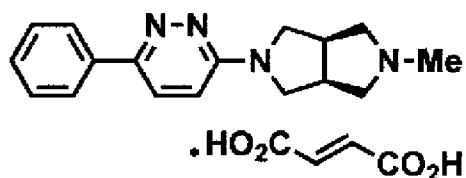
δ : 2.28 (3H, s), 2.44–2.50 (2H, m), 2.75–2.80 (2H, m), 3.00–3.08 (2H, m), 3.45–3.52 (2H, m), 3.62–3.68 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.31–7.44 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

MS (ESI): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0255] [第3工程]

参考例29の化合物の合成:

[化93]



cis-2-メチル-5-(6-フェニルピリダジン-3-イル)パーヒドロピロロ[3,4-c]ピロール (0.29 g, 1.0 mmol) のメタノール-ジエチルエーテル混合溶液 (1/10, 10 mL) にフマル酸 (0.12 g, 1.0 mmol) のメタノール-ジエチルエーテル混合溶液 (1/10, 10 mL) を加え、室温で攪拌した。1時間後、固体を濾取し、得られた白色固体をジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、

参考例29の化合物(360mg; 88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 2.32 (3H, s), 2.58–2.64 (2H, m), 2.68–2.76 (2H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.43–3.49 (2H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 6.56 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.35–7.50 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

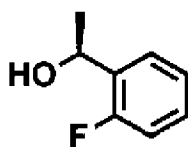
MS (ESI): 281 [M+H] $^+$

[0256] (参考例30) (–)-N-(1-アザビシクロ[2,2,2]オクター3(S)-イル)カルバミックアシッド 1-(2-フルオロフェニル)エチルエステル(以下、参考例30の化合物)の合成:

[第1工程]

(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタノールの合成:

[化94]



(R)-メチルオキシアザボロリジン(0.32g, 1.2mmol)のtert-ブチルアルコール溶液(60mL)にN,N-ジエチルアニリンボラン(2.6g, 16mmol)を加えた後、1-(2-フルオロフェニル)エタノン(2.0g, 14mmol)のtert-ブチルアルコール溶液(150mL)を45°Cで加え、攪拌した。1時間後、反応溶液を室温まで冷却し、メタノールを加え、濃縮した。1.0N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=85/15)で精製し、表題化合物(1.9g; 92%)を無色液体として得た。

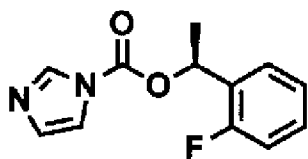
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.52 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.17–5.24 (1H, m), 6.98–7.05 (1H, m), 7.15 (1H, ddd, $J=1.2, 7.6, 7.6\text{ Hz}$), 7.21–7.28 (1H, m), 7.49 (1H, ddd, $J=1.6, 7.6, 7.6\text{ Hz}$).

[0257] [第2工程]

イミダゾール-1-カルボキシリクアシッド (S)-1-(2-フルオロフェニル)エチルエステルの合成:

[化95]



1, 1'-カルボニルジイミダゾール (3.3g, 20mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (16mL) に (S)-1-(2-フルオロフェニル)エタノール (1.9g, 13mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4.0mL) を50°Cでゆっくり加え、攪拌した。4時間後、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10-70/30) で精製し、表題化合物 (3.1g; 99%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

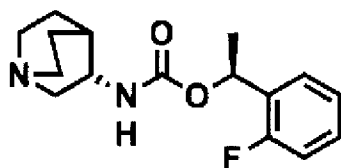
δ : 1.75 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.33 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.06–7.13 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, $J=1.2, 7.2, 7.6\text{ Hz}$), 7.31–7.46 (3H, m), 8.16 (1H, s).

MS (ESI) : 235 [M+H]⁺

[0258] [第3工程]

参考例30の化合物の合成:

[化96]



3-アミノキヌクリジン二塩酸塩 (1.4 g, 7.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (14 mL) に対し、*n*-ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 5.2 mL, 14 mmol) を 0°C でゆっくり加えた。室温で 1 時間攪拌した後、イミダゾール-1-カルボキシリクアシッド (S)-1-(2-フルオロフェニル) エチルエステル (1.5 g, 6.4 mmol) を 0°C でゆっくり加えた。室温で 1 時間攪拌した後、55°C で 2 時間攪拌し、蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲル DM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=98/2) で精製し、参考例 30 の化合物 (480 mg; 26%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.36–1.50 (1H, m), 1.55 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.53–1.65 (3H, m), 1.83–1.90 (1H, m), 2.44–2.52 (1H, m), 2.69–2.85 (4H, m), 3.28–3.38 (1H, m), 3.66–3.74 (1H, m), 4.84–4.94 (1H, m), 6.01–6.08 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.13 (1H, dd, $J=6.8, 7.6$ Hz), 7.22–7.29 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=5.2, 6.8$ Hz).

MS (ESI): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

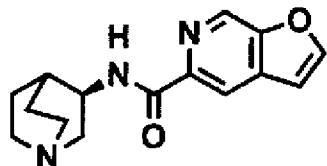
[0259] (参考例 31) N-(1-アザビシクロ [2.2.2] オクター-3 (R)-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシアミド二塩酸塩 (以

下、参考例31の化合物)の合成:

[第1工程]

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3(R)-イル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシアミドの合成:

[化97]



フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(0.16 g, 1.0 mmol)のクロロホルム溶液(10 mL)にo-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(0.57 g, 1.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.70 mL, 4.0 mmol)、(R)-キヌクリジン-3-アミン塩酸塩(0.20 g, 1.0 mmol)を加え、室温で攪拌した。16時間後、蒸留水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学アミンシリカゲルDM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=98/2)で精製し、表題化合物(0.18 mg; 66%)を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

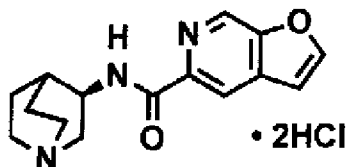
δ : 1.40-1.55 (1H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 2.75-3.00 (4H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$) 8.25-8.35 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m), 8.75-8.78 (1H, m).

MS (ESI) : 272 [M+H]⁺

[0260] [第2工程]

参考例31の化合物の合成:

[化98]



N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター3(R)-イル)プロ [2,3-c]ピリジン-5-カルボキシアミド (180 mg, 0.66 mmol) の酢酸エチル溶液 (2.0 mL) に塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.0 M, 0.50 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で攪拌した。10分後、得られた固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例31の化合物 (190 mg; 84%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ : 1.76-2.18 (4H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 3.15-3.35 (5H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, m), 8.80-8.82 (1H, m).

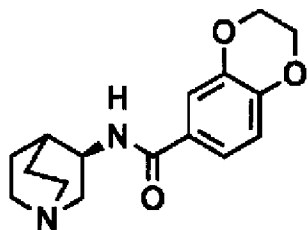
MS (ESI) : 272 [M+H]⁺

[0261] (参考例32) N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター3(R)-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシソ-6-カルボキシアミド塩酸塩 (以下、参考例32の化合物) の合成:

[第1工程]

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター3(R)-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシソ-6-カルボキシアミドの合成:

[化99]



2, 3-ジヒドロ [b] [1, 4] ジオキシン-6-カルボキシリックアシッド (0. 18 g, 1. 0 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) に *o*- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (0. 57 g, 1. 5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0. 70 mL, 4. 0 mmol)、(R)-キヌクリジン-3-アミン塩酸塩 (0. 20 g, 1. 0 mmol) を加え、室温で攪拌した。16 時間後、蒸留水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学アミンシリカゲル DM1020、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=98/2) で精製し、表題化合物 (0. 22 mg; 76%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

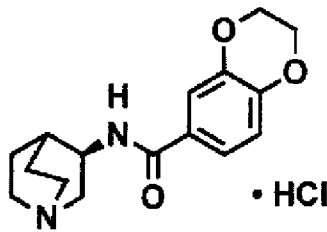
δ : 1. 44-1. 55 (1H, m), 1. 65-1. 76 (3H, m), 1. 98-2. 03 (1H, m), 2. 51-2. 58 (1H, m), 2. 75-2. 90 (4H, m), 3. 37-3. 46 (1H, m), 4. 05-4. 14 (1H, m), 4. 25-4. 35 (4H, m), 6. 08-6. 18 (1H, m), 6. 86-6. 90 (1H, m), 7. 24-7. 31 (2H, m).

MS (ESI) : 289 [M+H]⁺

[0262] [第2工程]

参考例32の化合物の合成:

[化100]



N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター3(R)-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボキシアミド(220 mg, 0.76 mmol)の酢酸エチル溶液(2.0 mL)に塩化水素-酢酸エチル溶液(4.0 M, 0.28 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で攪拌した。10分後、得られた固体を濾取し、酢酸エチル、ヘキサンで洗浄し、乾燥することで、参考例32の化合物(110 mg; 43%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.64-1.74 (1H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 1.97-2.16 (2H, m), 3.10-3.35 (5H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 4.22-4.30 (5H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.42-8.45 (1H, m), 10.2-10.3 (1H, m).

MS (ESI): 289 [M+H] $^+$

[0263] (参考例33) 中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物(バレニクリン酒石酸塩、N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター3(R)-イル)-4-クロロベンズアミド塩酸塩、及び参考例23~32の化合物)のサブスタンスP誘発引掻き行動に対する抑制効果:

サブスタンスP誘発引掻き行動の惹起及び回数測定は、実施例37と同様の方法で実施した。

[0264] 被験化合物又はその溶媒は、10 mL/kgの容量で、引掻き行動回数の測定開始の30~60分前に投与した。バレニクリン酒石酸塩(Tocr

is Bioscience社)は、PBSに溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の60分前に腹腔内投与した。N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3(R)-イル)-4-クロロベンズアミド塩酸塩(PNU-282987)水和物(Sigma-Aldrich社)は、PBSに溶解し、0.3又は1mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。参考例23の化合物は、PBSに溶解し、0.1又は0.3mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の30分前に腹腔内投与した。参考例24の化合物は、PBSに溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。参考例25の化合物は、蒸留水に溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の30分前に経口投与した。参考例26の化合物は、PBSに溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。参考例27の化合物は、PBSに溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の30分前に腹腔内投与した。参考例28の化合物は、PBSに溶解し、1、3又は10mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の30分前に腹腔内投与した。参考例29の化合物は、PBSに溶解し、0.3、1又は3mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。参考例30の化合物は、0.5%メチルセルロースに懸濁し、10又は30mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の60分前に経口投与した。参考例31の化合物は、PBSに溶解し、0.1、0.3又は1mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。参考例32の化合物は、PBSに溶解し、0.1、0.3又は1mg/kgの用量で、引っ掻き行動回数の測定開始の45分前に腹腔内投与した。

[0265] 溶媒のみを投与した群(被験化合物:0mg/kg、サブスタンスP:0nmol/site)を「非惹起対照群」、サブスタンスPを投与し被験化合物を投与していない群(被験化合物:0mg/kg、サブスタンスP:2

50 nmol/site) を「惹起対照群」、サブスタンスP及び被験化合物を投与した群を「被験化合物投与群」とした。

[0266] 被験化合物による引っ掻き行動の抑制率 (%) は、次式より算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [1 - (A - C) / (B - C)] \times 100$$

ここで、A、B、Cはそれぞれ、被験化合物投与群、惹起対照群、非惹起対照群の引っ掻き行動回数の平均値を表す。

[0267] 統計学的処理としては、惹起対照群に対する被験化合物投与群の検定としてDunnett検定を行った。有意水準は5% (両側) とした。

[0268] 表2及び表3に各被験化合物の引っ掻き行動回数に対する効果を示す。表中の*印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示す (* p < 0.05、Dunnett検定)。

[0269]

[表2]

【表 2】

被験化合物 (投与経路)	被験化合物用量 (mg/kg)	サブスタンスP (nmol/site)	n	引っ掻き行動回数 (平均±標準誤差)	抑制率 (%)
バレニクリン 酒石酸塩 (i. p.)	0	0	5	18±4	—
	0	250	8	118±14	—
	1		8	103±19	15
	3		8	54±7*	64
	10		8	17±3*	101
PNU-282987 水和物 (i. p.)	0	0	3	17±10	—
	0	250	5	127±27	—
	0.3		5	81±9	42
	1		5	48±8*	72
参考例23の化合物 (i. p.)	0	0	5	28±9	—
	0	250	8	132±21	—
	0.1		8	21±8*	107
	0.3		8	6±2*	121
参考例24の化合物 (i. p.)	0	0	5	41±8	—
	0	250	8	131±25	—
	1		8	67±10*	71
	3		8	97±14	38
	10		8	75±8*	62
参考例25の化合物 (p. o.)	0	0	5	21±5	—
	0	250	8	94±24	—
	1		8	71±14	32
	3		8	57±13	51
	10		8	36±8*	79
参考例26の化合物 (i. p.)	0	0	5	22±6	—
	0	250	7	121±14	—
	1		8	89±12	32
	3		8	59±14*	63
	10		8	42±6*	80

[0270]

[表3]

【表 3】

被験化合物 (投与経路)	被験化合物用量 (mg/kg)	サブスタンスP (nmol/site)	n	引っ掻き行動回数 (平均±標準誤差)	抑制率 (%)
参考例27の化合物 (i.p.)	0	0	5	11±5	—
	0	250	8	106±12	—
	1		8	82±6	25
	3		8	62±11*	46
	10		8	50±12*	59
参考例28の化合物 (i.p.)	0	0	5	39±16	—
	0	250	8	120±21	—
	1		8	94±15	32
	3		8	78±10	52
	10		8	36±5*	104
参考例29の化合物 (i.p.)	0	0	5	12±5	—
	0	250	7	130±18	—
	0.3		8	101±20	25
	1		8	37±8*	79
	3		8	52±9*	66
参考例30の化合物 (p.o.)	0	0	5	24±5	—
	0	250	8	139±14	—
	10		8	92±17	41
	30		8	83±19	49
参考例31の化合物 (i.p.)	0	0	5	20±3	—
	0	250	8	119±21	—
	0.1		7	109±21	10
	0.3		8	76±18	43
	1		8	50±10*	70
参考例32の化合物 (i.p.)	0	0	5	22±9	—
	0	250	8	134±24	—
	0.1		8	131±18	3
	0.3		8	115±19	17
	1		8	69±10*	58

[0271] これらの結果から、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物は、難治性掻痒モデルとして知られるサブスタンスP誘発引っ掻き行動を顕著に抑制し、優れた止痒効果を有することは明らかである。

[0272] (参考例34) バレニクリンのサブスタンスP誘発引っ掻き行動抑制効果に対するニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬の作用

サブスタンスP誘発引っ掻き行動の惹起及び回数測定は、実施例37と同様の方法で実施した。

[0273] バレニクリン酒石酸塩 (0.3mg/mL、Tocris Biosci

ence社)、メカミラミン塩酸塩(0.3mg/mL、Tocris Bioscience社)、バレニクリン酒石酸塩とメカミラミン塩酸塩(ともに0.3mg/mL)の混合溶液又はこれらの溶媒であるPBSは、10mL/kgの容量で、引っ掻き行動回数の測定開始の60分前に腹腔内投与した。

[0274] 評価結果を図3に示す。縦軸は、15分間の引っ掻き行動回数(平均値±標準誤差、n=5~8)を示す。横軸は、非惹起対照群(被験化合物:0mg/kg、サブスタンスP:0nmol/site)、惹起対照群(被験化合物:0mg/kg、サブスタンスP:250nmol/site)、バレニクリン酒石酸塩投与群(バレニクリン酒石酸塩:3mg/kg、サブスタンスP:250nmol/site)、メカミラミン塩酸塩投与群(メカミラミン塩酸塩:3mg/kg、サブスタンスP:250nmol/site)及びバレニクリン酒石酸塩+メカミラミン塩酸塩投与群(バレニクリン酒石酸塩:3mg/kg、メカミラミン塩酸塩:3mg/kg、サブスタンスP:250nmol/site)を示す。図中の*印は、惹起対照群との比較で統計学的に有意であることを示し(*p<0.05、Aspin-Welchのt検定)、#印は、バレニクリン酒石酸塩投与群との比較で統計学的に有意であることを示す(#p<0.05、Aspin-Welchのt検定)。

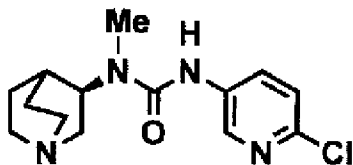
[0275] ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬であるメカミラミン塩酸塩を併用したところ、バレニクリン酒石酸塩のサブスタンスP誘発引っ掻き行動抑制効果は完全に消失した。これらの結果から、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物の引っ掻き行動抑制効果は、ニコチン性アセチルコリン受容体が特異的に活性化した結果であることが明らかとなった。

[0276] また、このサブスタンスP誘発引っ掻き行動は、外因性のサブスタンスPと内因性のロイコトリエンB4が急性的に神経を刺激することにより惹起され、免疫反応や炎症反応を介在しない搔痒モデルであると考えられている(Andohら、European Journal of Pharmac

ology、1998年、第353巻、p. 93 ; Andohら、Journal of Investigative Dermatology、2001年、第117巻、p. 1621)。サブスタンスP誘発引掻き行動惹起の30～60分前に中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化す化合物を単回投与することにより、引掻き行動が抑制されたという結果は、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化が搔痒刺激によるインパルスの伝導及び／又は伝達を直接的に抑制したことを示唆するものであった。

[0277] (実施例38) (R)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成：

[化101]



トリホスゲン (0.072 g、0.24 mmol) をジクロロメタン (1.3 mL) に溶解し、6-クロロピリジン-3-アミン (0.092 g、0.71 mmol)、トリエチルアミン (0.080 mL、0.78 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ジクロロメタン (2.6 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.10 g、0.71 mmol)、トリエチルアミン (0.080 mL、0.78 mmol) を0℃で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、飽和重曹水を0℃で加えて、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.16 g (77%) を淡黄色固体と

して得た。

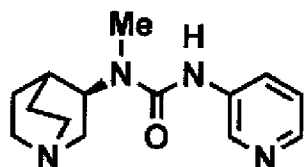
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.51–1.57 (m, 1H)、1.62–1.88 (m, 3H)、1.96–1.97 (m, 1H)、2.81–3.01 (m, 5H)、3.15 (s, 3H)、3.23–3.30 (m, 1H)、4.30–4.36 (m, 1H)、6.45 (br s, 1H)、7.25–7.27 (m, 1H)、8.02 (dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$, 1H)、8.24 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H)。

MS (ESI) : 295 [M+H]⁺。

[0278] (実施例39) (R)-1-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化102]



(R)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.020 g, 0.068 mmol) をメタノール (1.4 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (20 mg, 100 wt%) を室温に加えた。反応系内を水素ガスで置換して、水素雰囲気下で12時間攪拌した後、反応溶液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/50-酢酸エチルのみ、クロロホルムのみ-クロロホルム/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物0.012 g (69%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

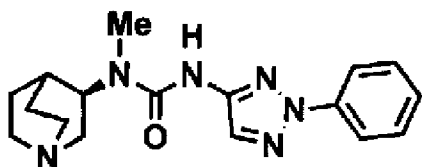
δ : 1.53–1.57 (m, 1H)、1.62–1.72 (m, 1H)、1.75–1.83 (m, 2H)、1.99–2.01 (m, 1H)、2.8

7-3.04 (m, 5H)、3.15 (s, 3H)、3.28-3.34 (m, 1H)、4.33-4.36 (m, 1H)、6.79 (br s, 1H)、7.21-7.25 (m, 1H)、8.00-8.02 (m, 1H)、8.26-8.27 (m, 1H)、8.49 (s, 1H)。

MS (ESI) : 261 [M+H]⁺。

[0279] (実施例40) (R)-1-メチル-3-(2-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化103]



2-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (0.20g、1.1mmol) をジメチルホルミアミド (3.6mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.17mL、1.2mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.25mL、1.1mmol) を0℃で加えた。同温度で2時間攪拌した後、水を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を1, 4-ジオキサソ (3.5mL) に溶解し、80℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1, 4-ジオキサソ (3.5mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.10g、0.71mmol) を室温で滴下した。同温度で12時間攪拌した後、1.0N塩酸を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (

酢酸エチルのみ（酢酸エチル／メタノール＝95／5）で精製し、表題化合物0.059g（25%）を白色固体として得た。

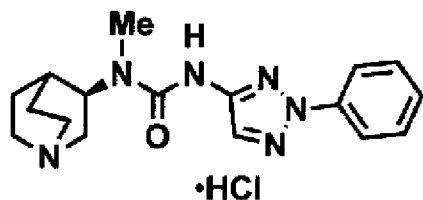
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 CDCl_3 ）

δ : 1.51–1.57 (m, 1H)、1.66–1.81 (m, 3H)、1.98–2.00 (m, 1H)、2.84–3.01 (m, 5H)、3.16 (s, 3H)、3.24–3.28 (m, 1H)、4.36–4.40 (m, 1H)、7.17–7.19 (m, 2H)、7.27–7.30 (m, 1H)、7.44–7.48 (m, 2H)、7.93–7.95 (m, 2H)。

MS (ESI) : 327 [M+H]⁺.

[0280] (実施例41) (R)-1-メチル-3-(2-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレア塩酸塩の合成:

[化104]



(R)-1-メチル-3-(2-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレア（0.059g、0.18mmol）を酢酸エチル（3.6mL）に溶解し、塩化水素-酢酸エチル溶液（4.0N、0.068mL、0.27mmol）を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.051g（79%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz、 DMSO-d_6 ）

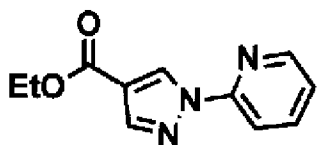
δ : 1.74–1.81 (m, 1H)、1.84–1.91 (m, 2H)、1.97–2.05 (m, 1H)、2.22–2.23 (m, 1H)、3.

0.6 (s, 3H)、3.17–3.30 (m, 4H)、3.36–3.43 (m, 1H)、3.58–3.64 (m, 1H)、4.40 (t, J=8.5 Hz, 1H)、7.37 (dd, J=7.3, 7.8 Hz, 1H)、7.55 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H)、7.92 (dd, J=7.3, 7.8 Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、9.87 (s, 1H)、10.15 (brs, 1H).

MS (ESI) : 327 [M+H]⁺.

[0281] (参考例35) 1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成:

[化105]



1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.50 g, 3.6 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン-N-オキシド (0.34 g, 3.6 mmol)、ヘキサフルオロリン酸ブモトリス (ピロリジノ) ホスホニウム (1.8 g, 3.9 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL, 10.7 mmol) を0°Cで加えた。室温で4時間攪拌した後、飽和重曹水を0°Cで加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=70/30) で精製し、表題化合物0.60 g (77%) を白色固体として得た。

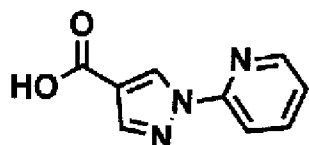
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H)、4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H)、7.25–7.26 (m, 1H)、7.83–7.88 (m, 1H)、8.00–8.02 (m, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.44–8.46 (m, 1H)、9.04 (s, 1H).

MS (ESI) : 218 [M+H]⁺.

[0282] (参考例36) 1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成:

[化106]



1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.20g、0.92mmol) を1,4-ジオキサン (2.8mL) に溶解し、1.0N水酸化ナトリウム水溶液 (1.4mL、1.4mmol) を0°Cで加えた。室温で12時間攪拌した後、Dowex 50WX2を0°Cで加え、反応溶液をろ過した。ろ液を濃縮した後、表題化合物0.18g (定量的) を白色固体として得た。

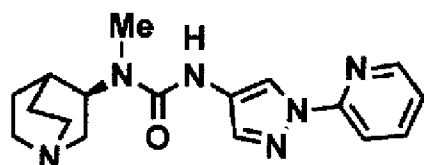
¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆)

δ: 7.42-7.458 (m、1H)、7.96 (d、J=8.3Hz、1H)、8.03-8.06 (m、1H)、8.07 (s、1H)、8.52-8.53 (m、1H)、8.89 (s、1H)。

MS (ESI) : 190 [M+H]⁺.

[0283] (実施例42) (R)-1-メチル-3-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キノクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化107]



1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.17g、0.92mmol) をジメチルホルミアミド (5.1mL) に溶解

し、トリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.21 mL、1.0 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、水を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を 1,4-ジオキサソラン (2.6 mL) に溶解し、80°C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1,4-ジオキサソラン (2.6 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.11 g、0.77 mmol) を室温で滴下した。同温度で 30 分攪拌した後、1.0 N 塩酸を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ-酢酸エチル/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.076 g (31%) を白色固体として得た。

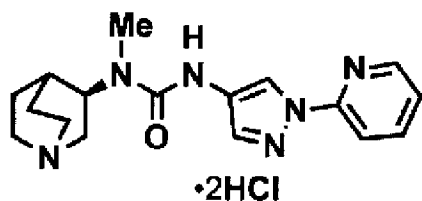
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1.51–1.54 (m, 1H)、1.62–1.68 (m, 1H)、1.76–1.83 (m, 2H)、1.96–1.97 (m, 1H)、2.84–3.00 (m, 5H)、3.12 (s, 3H)、3.24–3.30 (m, 1H)、4.36–4.38 (m, 1H)、6.37 (s, 1H)、7.11–7.15 (m, 1H)、7.74–7.78 (m, 2H)、7.90 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H)、8.36–8.38 (m, 1H)、8.68 (s, 1H)。

MS (ESI) : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0284] (実施例 43) (R)-1-メチル-3-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア二塩酸塩の合成:

[化108]



(R) - 1 - メチル - 3 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (キヌクリジン - 3 - イル) ウレア (0. 075 g、0. 23 mmol) を 1, 4 - ジオキサソラン (4. 6 mL) に溶解し、塩化水素 - 1, 4 - ジオキサソラン溶液 (4. 0 N、0. 17 mL、0. 69 mmol) を 0℃ で加えた。同温度で 30 分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物 0. 075 g (82 %) を淡黄色固体として得た。

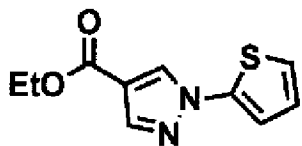
¹H-NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

δ: 1. 74 - 1. 81 (m、1 H)、1. 85 - 1. 92 (m、2 H)、1. 99 - 2. 06 (m、1 H)、2. 19 - 2. 21 (m、1 H)、3. 03 (s、3 H)、3. 17 - 3. 30 (m、4 H)、3. 37 - 3. 43 (m、1 H)、3. 58 - 3. 65 (m、1 H)、4. 36 - 4. 40 (m、1 H)、7. 29 (d d d、J = 1. 0、4. 8、7. 3 Hz、1 H)、7. 85 (s、1 H)、7. 86 (d、J = 8. 0 Hz、1 H)、7. 94 (d d d、J = 2. 0、7. 3、8. 0 Hz、1 H)、8. 43 (d d d、J = 1. 0、2. 0、4. 8 Hz、1 H)、8. 64 (s、1 H)、8. 95 (s、1 H)、10. 13 (b r s、1 H)。

MS (ESI) : 327 [M + H]⁺。

[0285] (参考例 37) 1 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの合成 :

[化109]



1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g、7.1 mmol) を1,4-ジオキサン (7.1 mL) に溶解し、ヨウ化銅 (I) (0.27 g、1.4 mmol)、炭酸カリウム (1.5 g、11 mmol)、2-ヨードチオフェン (0.87 mL、8.6 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.61 mL、5.7 mmol) を室温で加えた。100 °Cで24時間攪拌した後、1.0 N塩酸を0 °Cで加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を1.0 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンのみ-ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製し、表題化合物0.56 g (36%) を白色固体として得た。

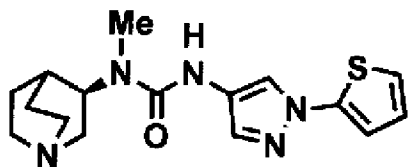
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H)、4.34 (q, J=7.1 Hz、2H)、6.96-6.99 (m, 1H)、7.11-7.12 (m, 2H)、8.05 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)。

MS (ESI) : 223 [M+H]⁺。

[0286] (実施例44) (R)-1-メチル-3-(1-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化110]



1-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.30g、1.4mmol)を1,4-ジオキサン(5.4mL)に溶解し、1.0N水酸化ナトリウム水溶液(2.7mL、2.7mmol)を0℃で加えた。室温で6時間攪拌した後、1.0N塩酸を0℃で加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物をジメチルホルミアミド(4.5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.22mL、1.6mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(0.32mL、1.5mmol)を0℃で加えた。同温度で2時間攪拌した後、水を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を1,4-ジオキサン(4.5mL)に溶解し、80℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1,4-ジオキサン(4.5mL)に溶解した(R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン(0.13g、0.89mmol)を室温で滴下した。同温度で30分攪拌した後、1.0N塩酸を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ-酢酸エチル/メタノール=95/5)で精製し、表題化合物0.076g(68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

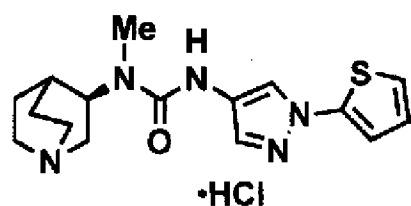
δ : 1.50-1.55 (m, 1H)、1.62-1.80 (m, 3H)、1.94-1.96 (m, 1H)、2.83-2.99 (m, 5H)、3.11 (s, 3H)、3.22-3.29 (m, 1H)、4.33-4.38 (

m、1H)、6.32 (s、1H)、6.90–6.93 (m、1H)、6.96–6.99 (m、1H)、7.53 (s、1H)、8.24 (s、1H)。

MS (ESI) : 332 [M+H]⁺。

[0287] (実施例45) (R)-1-メチル-3-(1-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化111]



(R)-1-メチル-3-(1-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.20g、0.60mmol) を1,4-ジオキサソラン (12mL) に溶解し、塩化水素-1,4-ジオキサソラン溶液 (4.0N、0.23mL、0.91mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.19g (97%) を白色固体として得た。

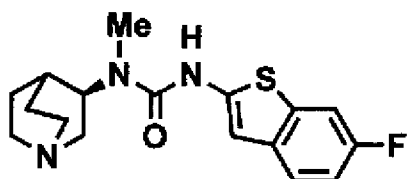
¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆)

δ: 1.74–1.80 (m、1H)、1.84–1.90 (m、2H)、1.97–2.01 (m、1H)、2.21–2.19 (m、1H)、3.01 (s、3H)、3.19–3.30 (m、4H)、3.37–3.43 (m、1H)、3.58–3.64 (m、1H)、4.35–4.39 (m、1H)、6.98 (dd、J=3.8、5.2Hz、1H)、7.20–7.22 (m、2H)、7.67 (s、1H)、8.27 (s、1H)、8.87 (s、1H)、9.86 (brs、1H)

MS (ESI) : 332 [M+H]⁺。

[0288] (実施例46) (R)-3-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化112]



6-フルオロベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (0.25 g、1.3 mmol) をジメチルホルミアミド (4.3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.22 mL、1.5 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.30 mL、1.4 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、水を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を 1,4-ジオキサン (4.3 mL) に溶解し、80°C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1,4-ジオキサン (4.3 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.12 g、0.86 mmol) を室温で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、1.0 N 塩酸を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ-酢酸エチル/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.16 g (55%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)

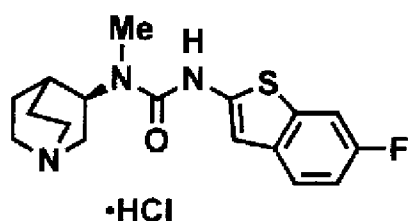
δ: 1.53-1.80 (m、4H)、1.98-2.00 (m、1H)、2.81-2.99 (m、5H)、3.16 (s、3H)、3.24-3.30 (m、1H)、4.37-4.41 (m、1H)、6.70 (s、1H)

、7.00–7.10 (m, 1H)、7.10 (brs, 1H)、7.41 (dd, J=2.2, 8.7 Hz, 1H)、7.47 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H)。

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺。

[0289] (実施例47) (R)-3-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成：

[化113]



(R)-3-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.15 g, 0.45 mmol) を酢酸エチル (9.0 mL) に溶解し、塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.0 N, 0.17 mL, 0.68 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.14 g (84%) を淡黄色固体として得た。

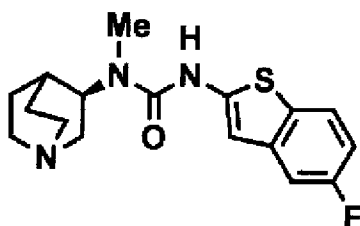
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ: 1.75–1.81 (m, 1H)、1.85–1.93 (m, 2H)、1.99–2.06 (m, 1H)、2.22–2.24 (m, 1H)、3.08 (s, 3H)、3.14–3.31 (m, 4H)、3.35–3.44 (m, 1H)、3.60–3.66 (m, 1H)、4.40–4.45 (m, 1H)、6.96 (s, 1H)、7.11 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H)、7.60 (ddd, J=9.4, 8.8, 2.6 Hz, 1H)、7.65 (dd, J=9.4, 2.6 Hz, 1H)、10.09 (brs, 2H)。

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺。

[0290] (実施例48) (R)-3-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレアの合成:

[化114]



5-フルオロベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (0.25 g、1.3 mmol) をジメチルホルミアミド (4.3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.22 mL、1.5 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.30 mL、1.4 mmol) を 0°C で加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、水を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を 1,4-ジオキササン (4.3 mL) に溶解し、80°C で 12 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1,4-ジオキササン (4.3 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.12 g、0.86 mmol) を室温で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、1.0 N 塩酸を 0°C で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ-酢酸エチル/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.15 g (51%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

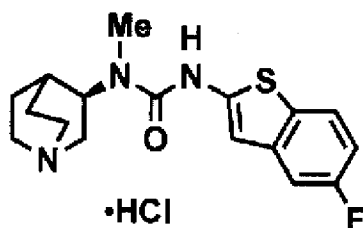
δ : 1.50–1.76 (m、4 H)、1.98–2.00 (m、1 H)、2.81–2.99 (m、5 H)、3.16 (s、3 H)、3.24–3.30 (m、1 H)、4.37–4.41 (m、1 H)、6.69 (s、1 H)

、6.91–6.96 (m、1H)、7.19–7.22 (m、2H)、7.60–7.63 (m、1H)。

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺。

[0291] (実施例49) (R)–3–(5–フルオロベンゾ [b] チオフェン–2–イル)–1–メチル–1–(キヌクリジン–3–イル) ウレア 塩酸塩の合成：

[化115]



(R)–3–(5–フルオロベンゾ [b] チオフェン–2–イル)–1–メチル–1–(キヌクリジン–3–イル) ウレア (0.14 g、0.42 mmol) を酢酸エチル (8.4 mL) に溶解し、塩化水素–酢酸エチル溶液 (4.0N、0.16 mL、0.63 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.14 g (87%) を淡黄色固体として得た。

¹H–NMR (400MHz、DMSO–d₆)

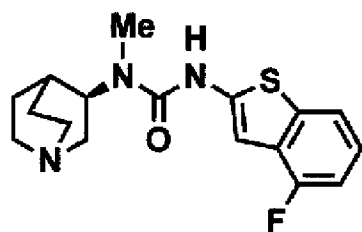
δ: 1.75–1.81 (m、1H)、1.85–1.93 (m、2H)、1.98–2.05 (m、1H)、2.22–2.24 (m、1H)、3.08 (s、3H)、3.17–3.31 (m、4H)、3.37–3.44 (m、1H)、3.60–3.66 (m、1H)、4.41–4.45 (m、1H)、6.97 (s、1H)、6.97 (ddd、J=2.6、8.5、9.0 Hz、1H)、7.41 (dd、J=2.6、10.4 Hz、1H)、7.75 (dd、J=5.1、8.5 Hz、1H)、10.19 (br s、2H)。

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺。

[0292] (実施例50) (R)–3–(4–フルオロベンゾ [b] チオフェン–2–

－イル)－1－メチル－1－(キヌクリジン－3－イル)ウレアの合成：

[化116]



4-フルオロベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (0.25 g、1.3 mmol) をジメチルホルミアミド (4.3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.22 mL、1.5 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.30 mL、1.4 mmol) を0℃で加えた。同温度で2時間攪拌した後、水を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物を精製することなく、続く反応に用いた。

上記の粗生成物を1,4-ジオキサン (4.3 mL) に溶解し、80℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1,4-ジオキサン (4.3 mL) に溶解した (R)-N-メチルキヌクリジン-3-アミン (0.12 g、0.86 mmol) を室温で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、1.0 N塩酸を0℃で加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和重曹水を加えて塩基性にし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物をアミンシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ-酢酸エチル/メタノール=95/5) で精製し、表題化合物 0.15 g (51%) を淡黄色固体として得た。

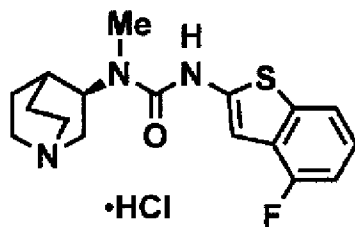
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)

δ : 1.50–1.56 (m、1H)、1.66–1.81 (m、3H)、1.98–2.00 (m、1H)、2.83–2.99 (m、5H)、3.17 (s、3H)、3.24–3.30 (m、1H)、4.37–4.41 (m、1H)、6.81 (s、1H)、6.93–6.98 (m、1H)、7

. 10-7.15 (m, 1H)、7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H).
MS (ESI) : 334 [M+H]⁺.

[0293] (実施例51) (R)-3-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア 塩酸塩の合成:

[化117]



(R)-3-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1-メチル-1-(キヌクリジン-3-イル)ウレア (0.14 g, 0.42 mmol) を酢酸エチル (8.4 mL) に溶解し、塩化水素-酢酸エチル溶液 (4.0 N, 0.16 mL, 0.63 mmol) を0℃で加えた。同温度で30分間攪拌した後、ろ過し、ろ取した固体をヘキサン、酢酸エチルで洗浄後に乾燥し、表題化合物0.094 g (61%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ: 1.75-1.81 (m, 1H)、1.85-1.94 (m, 2H)、1.97-2.06 (m, 1H)、2.22-2.24 (m, 1H)、3.09 (s, 3H)、3.15-3.30 (m, 4H)、3.38-3.45 (m, 1H)、3.61-3.67 (m, 1H)、4.42-4.47 (m, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.07 (ddd, J=0.6, 8.0, 10.6 Hz, 1H)、7.15 (ddd, J=5.1, 7.8, 8.0 Hz, 1H)、7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H)、10.06 (br s, 1H)、10.24 (s, 1H).

MS (ESI) : 334 [M+H]⁺.

産業上の利用可能性

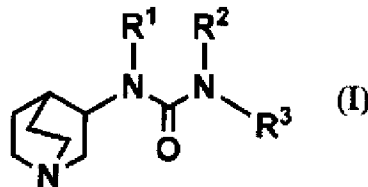
[0294] 本発明のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩は、

強力な中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化作用を有するため、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化によって病態の改善又は症状の寛解が期待される疾患に対する医薬として利用でき、さらに、当該作用メカニズムに基づき止痒効果を発揮するため、止痒剤として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の一般式（I）で示されるキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

[化1]



[式中、R¹は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～6のシクロアルキル基を表し、

R²は、水素原子、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基若しくは炭素数3～6のシクロアルキル基、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、

R³は、水素原子がR⁵で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基又は環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表し、

R⁴は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～6のアルキルオキシ基を表し、

R⁵は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、水素原子が1～6個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～6のアルキルオキシ基、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基を表す。]

[請求項2]

R¹は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基又は炭素数3～6のシクロアルキル基であり、

R²は、水素原子、又は、水素原子がR⁴で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基であり、

R³は、水素原子がR⁵で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基又は環構成原子数5～10のヘテロアリール基であり、

R⁴は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトリル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基若しくは炭素数1～4のアルキルオキシ基であり、

R⁵は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数6～10のアリール基若しくは環構成原子数5～10のヘテロアリール基である、請求項1記載のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩。

[請求項3]

R¹は、メチル基又はエチル基であり、

R²は、水素原子であり、

R³は、水素原子がR⁵で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ベンゾフリル基、フロピリジル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾチアゾリル基又はチアゾロピリジル基であり、

R⁵は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は、水素原子が1～3

個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、フェニル基又はピリジル基である、請求項 1 記載のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩。

[請求項4] 請求項 1～3 いずれか一項記載のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

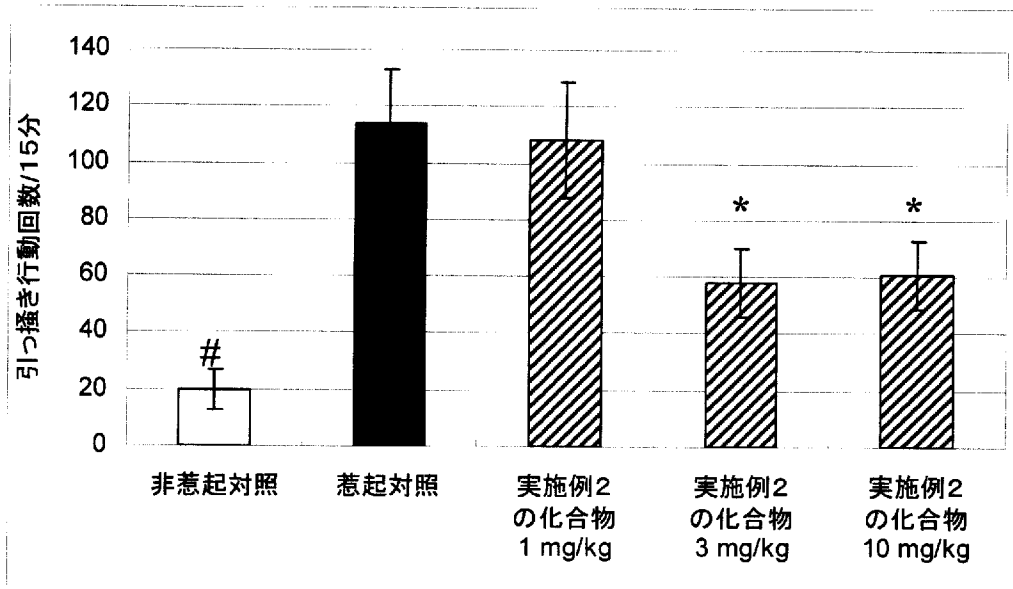
[請求項5] 請求項 1～3 いずれか一項記載のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化剤。

[請求項6] 中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体は、 $\alpha 7$ サブタイプである、請求項 5 記載の中枢型ニコチン性アセチルコリン受容体活性化剤。

[請求項7] 請求項 1～3 いずれか一項記載のキヌクリジンウレア誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、止痒剤。

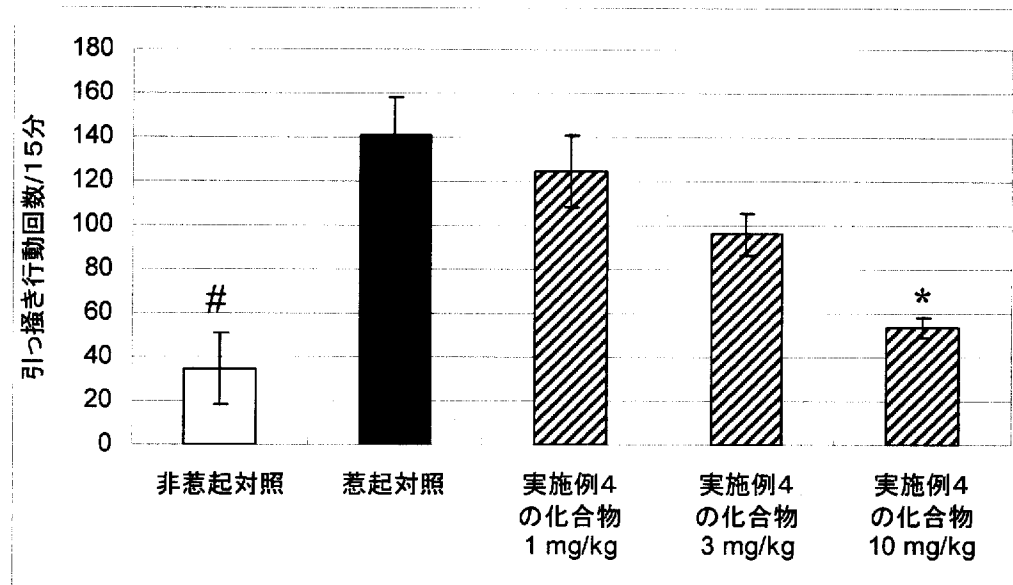
[図1]

【図1】



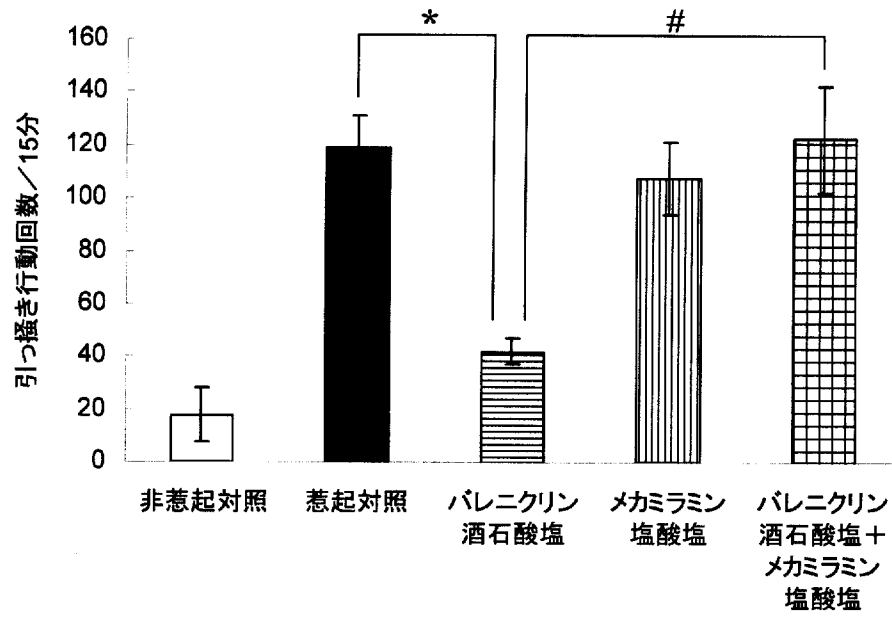
[図2]

【図2】



[図3]

【図3】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/076272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D453/02(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P17/04
(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D453/02, A61K31/439, A61K31/444, A61P17/04, A61P43/00, C07D519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WO 1991/012254 A1 (NOVO NORDISK A/S), 22 August 1991 (22.08.1991), entire text; particularly, claims; examples & JP 5-504358 A & US 5187164 A & EP 515537 A1	1-6/7
Y	WO 2008/019372 A2 (ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.), 14 February 2008 (14.02.2008), entire text; particularly, claims; paragraph [0013] & JP 2010-500368 A & US 2008/255114 A1 & EP 2061460 A1	7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 October, 2013 (18.10.13)	Date of mailing of the international search report 29 October, 2013 (29.10.13)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/076272

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/069141 A2 (STRAKAN LTD.), 19 August 2004 (19.08.2004), entire text; particularly, claims; page 2, 3rd paragraph & JP 2006-516601 A & US 2006/177493 A1 & EP 1589956 A1	7
Y	H. Schworer et al., Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron, Lancet, 1993, Vol.341, No.8855, p.1277	7
A	de Kloe, Gerdien E. et al., Surface Plasmon Resonance Biosensor Based Fragment Screening Using Acetylcholine Binding Protein Identifies Ligand Efficiency Hot Spots (LE Hot Spots) by Deconstruction of Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 7$ Ligands, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol.53, No.19, pp. 7192-7201	1-7
A	WO 2008/096870 A1 (ASTELLAS PHARMA, INC.), 14 August 2008 (14.08.2008), entire text; particularly, claims; examples & US 2010/105658 & EP 2119716 A1	1-7
A	WO 2004/076449 A2 (TARGACEPT, INC.), 10 September 2004 (10.09.2004), entire text; particularly, claims & JP 2006-518746 A & US 2004/2513 A1 & EP 1594869 A1	1-7
A	JP 8-81374 A (YOSHITOMI SEIYAKU KABUSIKI KAISHA), 26 March 1996 (26.03.1996), entire text; particularly, claims (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. C07D453/02(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. C07D453/02, A61K31/439, A61K31/444, A61P17/04, A61P43/00, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2013年
 日本国実用新案登録公報 1996-2013年
 日本国登録実用新案公報 1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
 CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/ Y	WO 1991/012254 A1 (NOVO NORDISK A/S) 1991.08.22, 全文、特に claims、Example & JP 5-504358 A & US 5187164 A & EP 515537 A1	1-6/ 7
Y	WO 2008/019372 A2 (ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.) 2008.02.14, 全文、特に claims、[0013] & JP 2010-500368 A & US 2008/255114 A1 & EP 2061460 A1	7

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 18.10.2013	国際調査報告の発送日 29.10.2013
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 三上 晶子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	4042
--	---	-----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2004/069141 A2 (STRAKAN LIMITED) 2004.08.19, 全文、特に claims、第2頁第3パラグラフ & JP 2006-516601 A & US 2006/177493 A1 & EP 1589956 A1	7
Y	H. Schworer et al., Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron, Lancet, 1993, Vol.341, No.8855, p.1277	7
A	de Kloe, Gerdien E. et al., Surface Plasmon Resonance Biosensor Based Fragment Screening Using Acetylcholine Binding Protein Identifies Ligand Efficiency Hot Spots (LE Hot Spots) by Deconstruction of Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 7$ Ligands, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol.53, No.19, pp.7192-7201	1-7
A	WO 2008/096870 A1 (ASTELLAS PHARMA, INC.) 2008.08.14, 全文、特に請求の範囲、実施例 & US 2010/105658 & EP 2119716 A1	1-7
A	WO 2004/076449 A2 (TARGACEPT, INC.) 2004.09.10, 全文、特に claims & JP 2006-518746 A & US 2004/2513 A1 & EP 1594869 A1	1-7
A	JP 8-81374 A (YOSHITOMI SEIYAKU KABUSIKI KAISHA) 1996.03.26, 全文、特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7