

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519208

(P2006-519208A)

(43) 公表日 平成18年8月24日(2006.8.24)

(51) Int.CI.	F 1	特マコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 8 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 8	4 C 0 6 5
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 5 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 2 5 / 0 0	1 0 1
A 6 1 P 2 5 / 2 2 (2006.01)	A 6 1 P 2 5 / 2 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

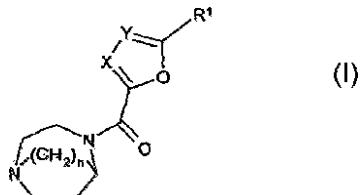
(21) 出願番号	特願2006-502001(P2006-502001)	(71) 出願人	591019645 ニューロサーチ、アクティーゼルスカブ
(86) (22) 出願日	平成16年2月4日(2004.2.4)		N E U R O S E A R C H A / S
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月25日(2005.8.25)		デンマーク国パレルップ、ペデルストルプ
(86) 國際出願番号	PCT/EP2004/050079		ペイ、93
(87) 國際公開番号	W02004/076453	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(87) 國際公開日	平成16年9月10日(2004.9.10)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(31) 優先権主張番号	60/449,871	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(32) 優先日	平成15年2月27日(2003.2.27)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	PA200300310		
(32) 優先日	平成15年2月27日(2003.2.27)		
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)		
(31) 優先権主張番号	PA200300940		
(32) 優先日	平成15年6月24日(2003.6.24)		
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規ジアザビシクロアリール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに於けるコリン作動性リガンドであると見出されている新規ジアザビシクロアリール誘導体に関する。前記薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神經変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

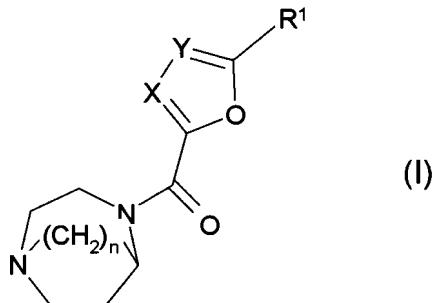


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



10

20

30

40

50

{式中、n は 1, 2 又は 3 であり、そして

X 及び Y は相互に独立して CR², CR³ 及び(又は) N を示し、この際 R² 及び R³ は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及び(又は) ヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 R'CONH- (式中、R' は水素又はアルキルを示す。) で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよく、そして R¹ は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリール [このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は) 式 R'CONH-, R'SO₂NH- 又は (R'SO₂)₂N- (式中、R' は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルケニル、フェニル又はベンジルを示す。) で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよい。] を示すか、又は

式アリール-アルキル-, アリール-Z-(アルキル)_m-, アリール-C-C-, ヘテロアリール-Z-(アルキル)_m- 又はヘテロアリール-C-C- [式中、m は 0 又は 1 であり、そして Z は O 又は S を示し、そして式中、そのアリール及びヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 R'CONH-, R'SO₂NH- 又は (R'SO₂)₂N- (式中、R' は水素又はアルキルを示す。) で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよい。] で表わされる基を示すか、

あるいは

R¹ 及び R², 又は R¹ 及び R³ はこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し、このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環は場合により アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 R'CONH- (式中、R' は水素又はアルキルを示す。) で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよい。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩。

【請求項 2】

n が 1, 2 又は 3 である、請求項 1 記載のジアザビシクロアリール。

【請求項 3】

アリールがフェニル、インデニル及びナフチルより成る群から選ばれ、そしてヘテロアリールがフラニル、特にフラン-2- 又は 3-イル； チエニル、特にチエン-2- 又は 3-イル；

ピロリル(アゾリル), 特にピロール-2-又は3-イル; オキサゾリル, 特にオキサゾール-2-, 4-又は5-イル; イミダゾリル, 特にイミダゾール-2-又は4-イル; ピラゾリル, 特にピラゾール-1-, 3-又は4-イル; イソオキサゾリル, 特にイソオキサゾール-3-, 4-又は5-イル; チアゾリル, 特にチアゾール-2-, 4-又は5-イル, チアジアゾリル, 特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル, ピリジル, 特にピリド-2-, 3-又は4-イル; ピリダジニル, 特にピリダジン-3-又は4-イル; ピリミジニル, 特にピリミジン-2-, 4-又は5-イル及びピラジニル, 特にピラジン-2-又は3-イルより成る群から選ばれた芳香族5-及び6-員の単環状ヘテロ環状基を示すか、又は

インドリル, 特にインドール-2-, 3-, 5-又は6-イル, ベンゾ[b]フラニル, 特にベンゾフラン-2-, 5-又は6-イル; ベンゾ[b]チエニル, 特にベンゾチエン-2-, 5-又は6-イル; ベンゾイミダゾリル, 特にベンゾイミダゾール-2-, 5-又は6-イル; キノリニル, 特にキノリン-2-, 3-, 6-又は7-イル; イソキノリニル, 特にイソキノリン-3-, 6-又は7-イル及びシンノリニル, 特にシンノリン-6-又は7-イルより成る群から選ばれた芳香族二環状ヘテロ環状基を示す。

請求項1又は2記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項4】

アリールがフェニルを示し、

アリール-アルキルがベンジルを示し、そして

ヘテロアリールがフラニル, 特にフラン-2-又は3-イル; イミダゾリル, 特にイミダゾール-2-又は4-イル; イソオキサゾリル, 特にイソオキサゾール-3-, 4-又は5-イル; チアゾリル, 特にチアゾール-2-, 4-又は5-イル, チアジアゾリル, 特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル, ピリジル, 特にピリド-2-, 3-又は4-イル又はインドリル, 特にインドール-2-, 3-, 5-又は6-イルを示す。

請求項1又は2記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項5】

X及びYのうちの少なくとも一方がNを示し、そして

X及びYのうちの他方がCR²を示し、

そしてn, R¹及びR²が請求項1に定義された通りである、

請求項1~4のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項6】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-オキサゾリル-5-イル-メタノン;

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-(5-フェニル-オキサゾール-5-イル)-メタノン又は

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル-メタノン、

又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である、請求項5記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項7】

R²及びR³のうちの1又は2個が相互に独立して水素及び(又は)ハロを示し、そしてR¹、及びR²及びR³のうちの残りが相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、CF₃, OCF₃, CN, ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル、N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドトリフルオロ酢酸、4-フェニル

10

20

30

40

50

-シクロプロパンカルボン酸アミド，4-フェニルオキシ，3,5-ジハロ-フェニルオキシ，フェニル-エチニル，2-ピリジル，3-ピリジル，4-ピリジル，2-ピリジル-チオメチル及び(又は)5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示す、

請求項1-4のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項8】

X及びYの双方がCR²，CR³又はNを示し、この際R²及びR³は相互に独立して水素，アルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール及び(又は)ヘテロアリールオキシを示し、このアリール，アリールオキシ，ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ及び(又は)式R'CONH-，(式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい；あるいは

XがN又はCR²を示し、この際R²は水素，アルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール，アリールオキシ，ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ及び(又は)式R'CONH-，(式中、R'は水素又はアルキルを示す。)

)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく、そして

YがN又はCR³を示し、この際R³はR¹，及びこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し、このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ及び(又は)式R'CONH-，(式中、R'は水素又はアルキルを示す。)

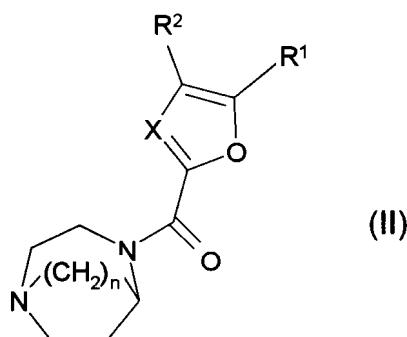
)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい、

請求項1-4のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項9】

式 II

【化2】



{式中、

nが1，2又は3であり、そして

XがCR⁴又はNを示し、この際R⁴は水素，アルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール，アリールオキシ，ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ及び(又は)式R'CONH-，(式中、R'は水素又はアルキルを示す。)

)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく；

R¹及びR²が相互に独立して水素，アルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル

10

20

30

40

50

、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、フェニル、フェニルオキシ、ヘテロアリール及び(又は)ヘテロアリールオキシを示し、このフェニル、フェニルオキシ、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、式 $R'CONH-$ 、 $R'SO_2NH-$ 及び(又は) $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルケニル、フェニル又はベンジルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよいか、あるいは R^1 及び R^2 がこれら結合する炭素原子と一緒にになってベンゾ-縮合された芳香族ベンゼン環を形成し、このベンゼン環は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシによって1又は2回置換されていてよく、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基フェニル、フェノキシ。}

で表わされる、請求項1-4のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体、そのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩。

【請求項10】

R^1 が水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、CN、ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル、N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ酢酸、4-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド、4-フェニルオキシ、3,5-ジハロ-フェニルオキシ、フェニル-エチニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル-チオメチル又は5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示し、

R^2 が水素又はハロを示し、そして

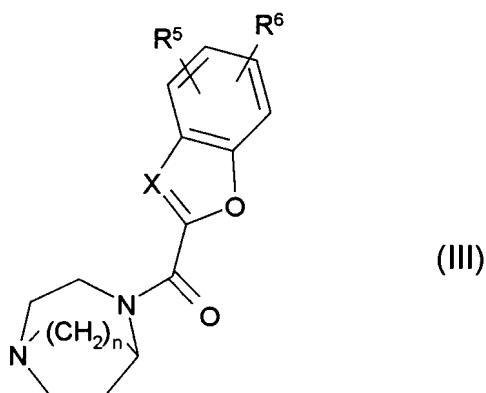
R^4 が水素、アルキル又はハロを示す、

請求項9記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項11】

式 III

【化3】



10

20

30

40

50

{式中、

n が1, 2又は3であり、そして

X が CR^4 又は N を示し、この際 R^4 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、

R^5 及び R^6 が相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示す。}

10

で表わされる、請求項1-4記載のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体、そのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩。

【請求項12】

R^4 が水素又はアルキルを示し、

R^5 が水素、アルキル又はアルコキシを示し、そして

R^6 が水素、アルキル又はアルコキシを示す、

請求項11記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項13】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-8-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル-メタノン；

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-ベンゾフラン-2-イル-メタノン；

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-ベンゾフラン-2-イル-メタノン又は

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2-イル-メタノン

又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である、請求項11記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項14】

R^1 が式 $-(\text{アルキル})_m-Z-\text{アリール}$, $-(\text{アルキル})_m-Z-\text{ヘテロアリール}$ 又は $-C-C-\text{アリール}$ [式中、 m は0又は1であり、そして Z は0又はSを示し、そして式中、そのアリール及びヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$, $R'SO_2NH-$ 又は $(R'SO_2)_2N-$, (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。] で表わされる基を示す、請求項1-4のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項15】

R^1 が式 $-CH_2-Z-\text{フェニル}$, $-CH_2-Z-\text{ピリジル}$ 又は $-C-C-\text{フェニル}$ [式中、 m は0又は1であり、そして Z は0又はSを示し、そして式中、フェニル基及びピリジル基はアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$, $R'SO_2NH-$ 又は $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。] で表わされる基を示す、請求項14記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項16】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-イル-メタノン；

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-イル-メタノン又は

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニルエチニル-フラン-2-イル-メタノン

又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である、請

50

求項15記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項 17】

nが2である、請求項1-16記載のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項 18】

R¹ が水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ハロ、CF₃、OCF₃、CN、ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル、N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ酢酸、4-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド、4-フェニルオキシ、3,5-ジハロ-フェニルオキシ、フェニル-エチニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル-チオメチル又は5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示し、

R² が水素、アルキル又はハロを示し、そして

R³ が水素、アルキル又はハロを示す、

請求項1又は2記載のジアザビシクロアリール誘導体。

【請求項 19】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-プロモ-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-ニトロ-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-(5-フェニル-フラン-2-イル)-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-クロロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-フラン-2-イル-メタノン；

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-4,5-ジプロモ-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)アミノフェニル]-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ホルミルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-プロピオンアミド；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ 酢酸；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-プロモ-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニルエチニル-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-ベンズアミド；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジフェニルスルホニルアミノ)フェニル]-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-イソブチルアミド；
 シクロプロパンカルボン酸 {4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アミド；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド N-オキシド又は
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド、又は
 その対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である、請求項
 18記載のジアザビシクロアリール誘導体。
 【請求項 20】
 請求項1-19のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリヤー又は希釈剤と共に含有する医薬調合物。
 【請求項 21】
 ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態 この疾患又は障害又は病態はコリン
 作動性受容体のモジュレーションに応答する の治療、予防又は緩和用医薬調合物 /
 薬剤の製造に請求項1-19のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体又はその
 薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。
 【請求項 22】

10

20

30

40

50

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項21記載の使用する方法。

【請求項23】

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

10

【請求項24】

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

【請求項25】

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

【請求項26】

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

20

【請求項27】

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

【請求項28】

疾患、障害又は病態が急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい痛み、並びに偏頭痛、術後の痛み及び幻想肢痛に起因する痛み、神経障害性の痛み、慢性頭痛、中心性疼痛；糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛又は末梢神経損傷に関連する痛みである、請求項21記載の使用する方法。

30

【請求項29】

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

【請求項30】

ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態---この障害、疾患又は病態はコリン作動性受容体のモジュレーションに応答する---を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項1-19のいずれか1つに記載のジアザビシクロアリール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体に於けるコリン作動性リガンドであると見出されている新規ジアザビシクロアリール誘導体に関する。その薬理学的プロフィールの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

【背景技術】

50

【0002】

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

【0003】

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

【0004】

しかしながら、最近nAChRモジュレータの開発への関心が高まっている。いくつかの疾病は、コリン作動系の変性、すなわちアルツハイマータイプの老人性痴呆、血管性痴呆及びアルコール依存症に直接関連する器質性脳損傷疾患による認知障害に関係する。

【0005】

特許文献1には、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキシレート及びカルボキシアミド誘導体がニコチン性7受容体サブタイプの阻害剤として有用であると記載されている。その他の1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-メタノン誘導体は開示されていない。

【特許文献1】国際特許出願(WO)第00/58311号明細書

10

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は新規ニコチン性受容体モジュレータを提供することにあって、このモジュレータはコリン作動性受容体、特にニコチン性アセチルコリン7受容体サブタイプに関連する疾患又は障害の治療に有用である。

【0007】

本発明の化合物は、また種々の診断法で、特に生体内受容体イメージング(画像化)(neuroimaging)用診断器具として有用であって、そして本発明の化合物は標識された及び標識されていない形で使用することができる。

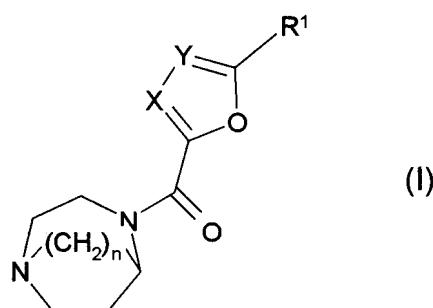
【0008】

30

その第一の局面で、本発明は、式I

【0009】

【化1】



40

【0010】

{式中、nは1, 2又は3であり、そして

X及びYは相互に独立してCR², CR³及び(又は)Nを示し、この際R²及びR³は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及び(又は)ヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハ

50

ロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく、そして R^1 は水素，アルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ，アリール又はヘテロアリール[このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル，ハロ，ハロアルキル，アルコキシ，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ及び(又は)式 $R'SO_2NH-$ ， $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素，アルキル，シクロアルキル，ハロアルキル，アルケニル，フェニル又はベンジルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]を示すか、又は

10

式アリール-アルキル-，アリール-Z-(アルキル)_m-，アリール-C-C-，ヘテロアリール-Z-(アルキル)_m- 又はヘテロアリール-C-C- [式中、 m は0 又は1であり、そしてZは0 又はSを示し、そして式中、そのアリール及びヘテロアリールは場合によりアルキル，ハロ，ハロアルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$ ， $R'SO_2NH-$ 又は $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]を示すか、

あるいは

R^1 及び R^2 ，又は R^1 及び R^3 はこれら結合する炭素原子と一緒にになって，ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し，このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環は場合によりアルキル，シクロアルキル，シクロアルキル-アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，シクロアルコキシ，シアノアルキル，ハロ，ハロアルキル，ハロアルコキシ，シアノ，アミノ，ニトロ 及び(又は)式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。}

20

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩を提供する。

【0011】

その第二の局面で、本発明は、本発明のジアザビシクロアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリヤー又は希釈剤と共に含有する医薬調合物を提供する。

30

【0012】

別の局面からみると、本発明は、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態-----この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプターのモジュレーションに応答する-----の治療、予防又は緩和用医薬調合物/薬剤の製造に本発明のジアザビシクロアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法を提供する。

40

【0013】

また別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態----この障害、疾患又は病態はコリン作動性レセプターのモジュレーションに応答する----を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジアザビシクロアリール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

【0014】

本発明のその他の他の目的は、下記の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

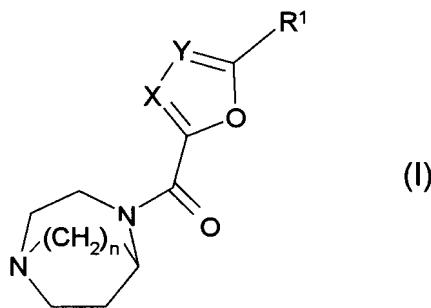
発明の詳細な説明

ジアザビシクロアリール誘導体

第一の局面で、本発明は、式 1

【0016】

【化2】



10

【0017】

{式中、nは1, 2又は3であり、そして

X及びYは相互に独立してCR², CR³及び(又は)Nを示し、この際R²及びR³は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及び(又は)ヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、アリール-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'CONH- (式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく、そしてR¹は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール又はヘテロアリール[このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'SO₂NH- , R'SO₂N- 又は(R'SO₂)₂N- (式中、R'は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルケニル、フェニル又はベンジルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]を示すか、又は

式アリール-アルキル-, アリール-Z-(アルキル)_m- , アリール-C-C-, ヘテロアリール-Z-(アルキル)_m- 又はヘテロアリール-C-C- [式中、mは0又は1であり、そしてZは0又はSを示し、そして式中、そのアリール及びヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'CONH-, R'SO₂NH- 又は(R'SO₂)₂N- (式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]を示すか、あるいは

R¹及びR², 又はR¹及びR³はこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し、このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'CONH- (式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩を提供する。

【0018】

好みの実施態様において、本発明は式I,

{式中、XはCR³又はNを示し、この際R³は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、CF₃, OC_F₃, CN, アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、

R¹及びR²は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル

50

, アルコキシ, シクロアルコキシ, シアノアルキル, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , CN, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示すか、又は

R^1 及び R^2 はこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成する。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0019】

別の好ましい実施態様において、本発明は、式 I

{式中、

X及びYは相互に独立して CR^2 又はNを示し、この際 R^2 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、及び(又は)式 $\text{R}'\text{CONH}-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく、そして

R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、及び(又は)式 $\text{R}'\text{CONH}-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよいか、又は

R^1 及び R^2 はこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し、このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、及び(又は)式 $\text{R}'\text{CONH}-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0020】

より好ましい実施態様において、アリールはフェニル、インデニル及びナフチルより成る群から選ばれ、そしてヘテロアリールはフラニル、特にフラン-2-又は3-イル；チエニル、特にチエン-2-又は3-イル；ピロリル(アゾリル)，特にピロール-2-又は3-イル；オキサゾリル，特にオキサゾール-2-, 4-又は5-イル；イミダゾリル，特にイミダゾール-2-又は4-イル；ピラゾリル，特にピラゾール-1-, 3-又は4-イル；イソオキサゾリル，特にイソオキサゾール-3-, 4-又は5-イル；チアゾリル，特にチアゾール-2-, 4-又は5-イル，チアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，ピリジル，特にピリド-2-, 3-又は4-イル；ピリダジニル，特にピリダジン-3-又は4-イル；ピリミジニル，特にピリミジン-2-, 4-又は5-イル；及びピラジニル，特にピラジン-2-又は3-イルより成る群から選ばれた芳香族5-及び6-員の单環状ヘテロ環状基；又はインドリル，特にインドール-2-, 3-, 5-又は6-イル，ベンゾ[b]フラニル，特にベンゾフラン-2-, 5-又は6-イル；ベンゾ[b]チエニル，特にベンゾチエン-2-, 5-又は6-イル；ベンゾイミダゾリル，特にベンゾイミダゾール-2-, 5-又は6-イル；キノリニル，特にキノリン-2-, 3-, 6-又は7-イル；イソキノリニル，特にイソキノリン-3-, 6-又は7-イル；及びシンノリニル，特にシンノリン-6-又は7-イルより成る群から選ばれた芳香族二環状ヘテロ環状基を示す。

【0021】

より好ましい実施態様において、アリールはフェニルを示し、アリール-アルキルはベニジルを示し、そしてヘテロアリールはフラニル，特にフラン-2-又は3-イル；イミダゾ

10

20

30

40

50

リル，特にイミダゾール-2-又は4-イル；イソオキサゾリル，特にイソオキサゾール-3-，4-又は5-イル；チアゾリル，特にチアゾール-2-，4-又は5-イル，チアジアゾリル，特に1,3,4-チアジアゾール-2-イル，ピリジル，特にピリド-2-，3-又は4-イル；又はインドリル，特にインドール-2-，3-，5-又は6-イルを示す。

【0022】

第三の好ましい実施態様において、本発明は式I, Ia, Ib, II又はIII(式中、nは1, 2又は3である。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリールは式I, Ia, Ib, II又はIII(式中、nは2である。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体である。

【0023】

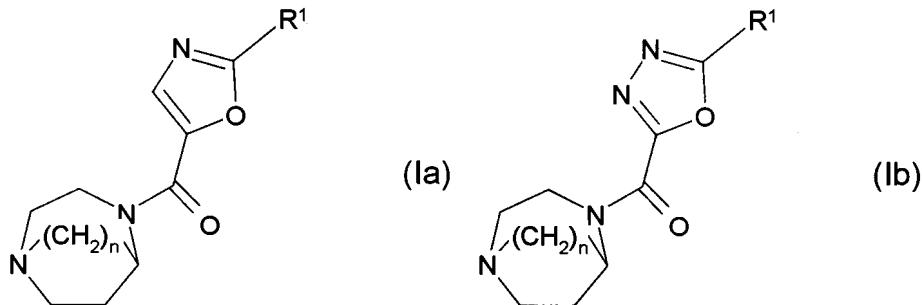
第四の好ましい実施態様において、本発明は式I(式中、X及びYのうちの少なくとも一方がNを示し、そしてX及びYのうちの他方がCR²を示し、そしてn, R¹及びR²は上記に定義された通りである。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0024】

第五の好ましい実施態様において、本発明は式Ia又はIb

【0025】

【化3】



【0026】

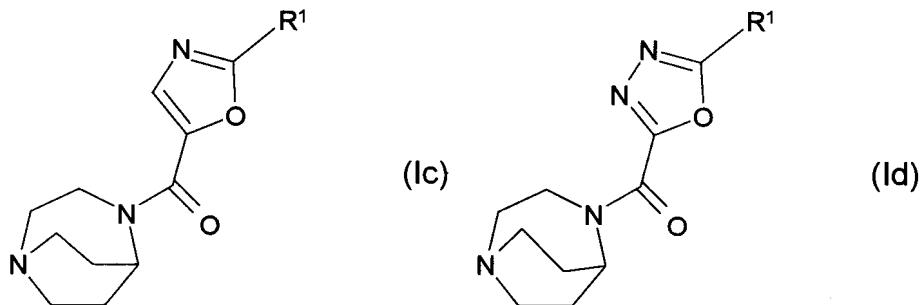
(式中、n及びR1は上記に定義された通りである。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0027】

第六の好ましい実施態様において、本発明は式Ic又はId

【0028】

【化4】



【0029】

(式中、R1は上記に定義された通りである。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0030】

最も好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-オキサゾリル-5-イル-メタノン；(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-(5-フェニル-オキサゾール-5-イル)-メタノン；又は

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル-メタノン、

又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である。

【0031】

第七の実施態様において、本発明は式 I (式中、 R^2 及び R^3 のうちの 1 又は 2 個は相互に独立して水素 及び(又は)ハロを示し、そして R^1 、及び R^2 及び R^3 のうちの残りは相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、CN、ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル、N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ 酢酸、4-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド、4-フェニルオキシ、3,5-ジハロ-フェニルオキシ、フェニル-エチニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル-チオメチル 及び(又は) 5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示す。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

10

20

30

40

【0032】

第八の好ましい実施態様において、本発明は式 I (式中、 R^1 及び R^2 のうちの一方がフェニル又はナフチルを示し、そして R^1 及び R^2 のうちの他方は水素を示す。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

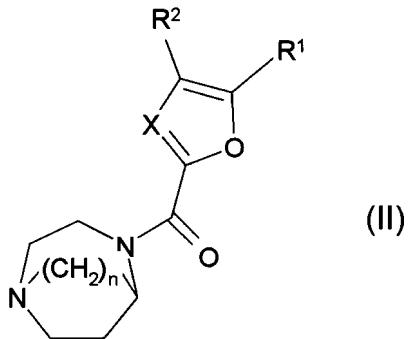
【0033】

第九の実施態様において、本発明は式 I {式中、X 及びY の双方は CR^2 、 CR^3 又はNを示し、この際 R^2 及び R^3 は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール 及び(又は) ヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよいか、又は XはN 又は CR^2 [式中、 R^2 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよい。] を示し、そしてY はN 又は CR^3 [式中、 R^3 は R^1 、及びこれら結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環を形成し、このベンゾ-縮合された芳香族炭素環状環は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ 及び(又は) 式 $R'CONH-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって 1 又は 2 回置換されていてよい。] を示す。} で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

第十の好ましい実施態様において、本発明は式 II

【0034】

【化5】



10

【0035】

{式中、nは1, 2又は3であり、そしてXはCR⁴又はNを示し、この際R⁴は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'CONH- (式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよく;

R¹及びR²は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、フェニル、フェニルオキシ、ヘテロアリール及び(又は)ヘテロアリールオキシを示し、このフェニル、フェニルオキシ、ヘテロアリール及びヘテロアリールオキシは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、式R'CONH-, R'SO₂NH- 及び(又は)(R'SO₂)₂N-、(式中、R'は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルケニル、フェニル又はベンジルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよいか、又はR¹及びR²はこれら結合する炭素原子と一緒にになってベンゾ-縮合された芳香族ベンゼン環を形成し、このベンゼン環は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、シアノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシによって1又は2回置換されていてよく、このアリール、アリールオキシ、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシは場合によりハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式R'CONH-、(式中、R'は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩を提供する。

【0036】

より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、式II {式中、R¹は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ハロ、CF₃、OCF₃、CN、ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(

20

30

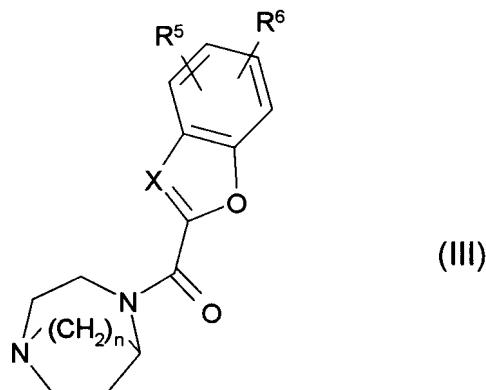
40

50

N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル, N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ 酢酸, 4-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド, 4-フェニルオキシ, 3,5-ジハロ-フェニルオキシ, フェニル-エチニル, 2-ピリジル, 3-ピリジル, 4-ピリジル, 2-ピリジル-チオメチル 又は 5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示し、R² は水素 又はハロを示し、そしてR⁴ は水素, アルキル又はハロを示す。} で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩である。

【0037】

第十一の好ましい実施態様において、本発明は式III,



10

20

【0038】

{式中、

nが1, 2又は3であり、そして

X はCR⁴ 又はNを示し、この際R⁴ は水素, アルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, シクロアルコキシ, シアノアルキル, ハロ, ハロアルキル, ハロアルコキシ, シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示し、

R⁵ 及びR⁶ は相互に独立して水素, アルキル, シクロアルキル, シクロアルキル-アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, シクロアルコキシ, シアノアルキル, ハロ, ハロアルキル, ハロアルコキシ, シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシを示す。}

で表わされるジアザビシクロアリール誘導体、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はプロドラッグ、又はその薬学的に許容し得る付加塩を提供する。

【0039】

より好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、式 III (式中、R⁴ は水素又はアルキルを示し、R⁵ は水素, アルキル又はアルコキシを示し、そして R⁶ は水素, アルキル 又はアルコキシを示す。) で表わされるジアザビシクロアリール誘導体である。

【0040】

最も好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-8-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル-メタノン;

30

40

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-ベンゾフラン-2-イル-メタノン; 又は
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-ベンゾフラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-ベンゾオキサゾール-2-イル-メタノン;
又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である。

【0041】

第十二の好ましい実施態様において、本発明は式 I, Ia, Ib 又は II {式中、R¹ は式 -(アルキル)_m-Z-アリール, -(アルキル)_n-Z-ヘテロアリール 又は -C-C-アリール [式

50

中、 m は0又は1であり、そしてZは0又はSを示し、そして式中、そのアリール及びヘテロアリールは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式 $R'CONH-$ 、 $R'SO_2NH-$ 又は $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]で表わされる基を示す。}で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0042】

第十三の好ましい実施態様において、本発明は式I、Ia、Ib又はII{式中、 R^1 は式 $-CH_2-Z-$ フェニル、 $-CH_2-Z-$ ピリジル又は $-C-C-$ フェニル[式中、 m は0又は1であり、そしてZは0又はSを示し、そして式中、フェニル基及びピリジル基は場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び(又は)式 $R'CONH-$ 、 $R'SO_2NH-$ 又は $(R'SO_2)_2N-$ (式中、 R' は水素又はアルキルを示す。)で表わされる基によって1又は2回置換されていてよい。]で表わされる基を示す。}で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0043】

最も好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-イル-メタノン又は
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニルエチニル-フラン-2-イル-メタノン又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である。

【0044】

第十四の好ましい実施態様において、本発明は式I又はII(式中、 R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルコキシ、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、CN、ニトロ、フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-ニトロ-4-メチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-ハロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、3-アミノ-フェニル、4-アミノ-フェニル、2-アミノ-4-メチル-フェニル、4-ハロ-フェニル、4-ホルミルアミノ-フェニル、2-アセチルアミノ-フェニル、3-アセチルアミノ-フェニル、4-アセチルアミノ-フェニル、N-3-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-アセトアミド、N-4-フェニル-プロピオンアミド、N-4-フェニル-イソブチルアミド、N-4-フェニル-アクリルアミド、N-4-フェニル-ベンズアミド、4-(N,N-ジメチル-スルホニル-アミノ)-フェニル、N-4-フェニル-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ酢酸、4-フェニル-シクロプロパンカルボン酸アミド、4-フェニルオキシ、3,5-ジハロ-フェニルオキシ、フェニル-エチニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル-チオメチル又は5-トリフルオロメチル-2-ピリジル-チオメチルを示し、 R^2 は水素、アルキル又はハロを示し、そして

R^3 は水素、アルキル又はハロを示す。)で表わされるジアザビシクロアリール誘導体を提供する。

【0045】

最も好ましい実施態様において、本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-フラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-プロモ-フラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-ニトロ-フラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-(5-フェニル-フラン-2-イル)-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン;
(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン;

10

20

30

40

50

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-クロロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-4,5-ジブロモ-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)アミノフェニル]-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ホルミルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-プロピオンアミド；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ 酢酸；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-ブロモ-フラン-2-イル-メタノン；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニルエチニル-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-ベンズアミド；
 (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジフェニルスルホニルアミノ)フェニル]-フラン-2-イル-メタノン；
 N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-イソブチルアミド；
 シクロプロパンカルボン酸 {4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-

10

20

30

40

50

フラン-2-イル]-フェニル}-アミド；

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン；

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド N-オキシド又は

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド、又は

その対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る付加塩である。

【0046】

ここに記載された実施態様2種以上のあらゆる組み合わせは、本発明の範囲内であるとみなされる。 10

【0047】

置換基の定義

本発明の範囲において、アルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は好ましくは炭素原子1～18個を有し(C_{1-18} -アルキル)、更に好ましくは炭素原子1～6個を有し(C_{1-6} -アルキル：低級アルキル)、これはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシリ及びイソヘキシリを含む。好ましい具体例において、アルキルは C_{1-4} -アルキル基を示し、これはブチル、イソブチル、*s*-ブチル及び*t*-ブチルを含む。本発明の好ましい具体例において、アルキルは C_{1-3} -アルキル基を示し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであつてよい。 20

【0048】

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

【0049】

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

【0050】

本発明の範囲において、アルコキシ基は“アルキル-O-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。好ましいアルコキシ基の例はメトキシ及びエトキシを含む。 30

【0051】

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

【0052】

本発明の範囲において、シアノアルキル基は“-アルキル-CN”基を示し、この際アルキルは上記に定義した通りである。

【0053】

本発明の範囲において、ハロはフッ素、塩素、臭素又は要素を示し、そしてハロアルキル基は上記に定義された通りのアルキル基を示し、このアルキル基はハロによって1回以上置換されている。したがってトリハロメチル基は、たとえばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、及び同様なトリハロ置換されたメチル基を示す。本発明の好ましいハロアルキル基は、トリハロゲンメチル、好ましくは CF_3 を含む。 40

【0054】

本発明の範囲において、ハロアルコキシ基は上記に定義された通りのアルコキシ基を示し、このアルコキシ基はハロによって1回以上置換されている。本発明の好ましいハロアルコキシ基は、トリハロゲンメトキシ、好ましくは CF_3O- を含む。

【0055】

本発明の範囲において、アリール基は単環状又は多環状芳香族炭化水素基を示す。本発明の好ましいアリール基の例は、フェニル、インデニル、ナフチル、アズレニル、フロルオレニル及びアントラセニルを含む。本発明の最も好ましいアリール基はフェニルである。

【0056】

本発明の範囲において、アリールオキシ基は“アリール-0-”基を示し、この際アリールは上記に定義された通りである。本発明の最も好ましいアリールオキシ基はフェノキシである。

【0057】

本発明の範囲において、ヘテロアリール基は芳香族単環状又は多環状ヘテロ環状基を示し、これはその環構造中にヘテロ原子1個以上を有する。好ましいヘテロ原子は、窒素(N)、酸素(0)及び硫黄(S)を含む。

【0058】

本発明の好ましい5-6員のヘテロアリール基は、フラニル、特にフラン-2-又は3-イル；チエニル、特にチエン-2-又は3-イル；セレノフェニル、特にセレノフェン-2-又は3-イル；ピロリル(アゾリル)，特にピロール-2-又は3-イル；オキサゾリル，特にオキサゾール-2-, 4-又は5-イル；チアゾリル，特にチアゾール-2, 4-又は5-イル；イミダゾリル，特にイミダゾール-2-又は4-イル；ピラゾリル，特にピラゾール-3-又は4-イル；イソオキサゾリル，特にイソオキサゾール-3, 4-又は5-イル；イソチアゾリル，特にイソチアゾール-3-, 4-又は5-イル；オキサジアゾリル，特に1,2,3-オキサジアゾール-4-又は5-イル，又は1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；トリアゾリル，特に1,2,3-トリアゾール-4-イル又は1,2,4-トリアゾール-3-イル；チアジアゾリル，特に1,2,3-チアジアゾール-4-又は5-イル又は1,3,4-チアジアゾール-2-イル；ピリジル，特にピリド-2-, 3-又は4-イル；ピリダジニル，特にピリダジン-3-又は4-イル；ピリミジニル，特にピリミジン-2-, 4-又は5-イル；ピラジニル，特にピラジン-2-又は3-イル；及びトリアジニル，特に1,2,4-又は1,3,5-トリアジニルを含む。

【0059】

本発明のより好ましい5員のヘテロアリール基は、フラニル、特にフラン-2-又は3-イル；チエニル、特にチエン-2-又は3-イル；ピロリル(アゾリル)，特にピロール-2-又は3-イル；オキサゾリル，特にオキサゾール-2-, 4-又は5-イル；チアゾリル，特にチアゾール-2, 4-又は5-イル；イソオキサゾリル，特にイソオキサゾール-3, 4-又は5-イル；イソチアゾリル，特にイソチアゾール-3-, 4-又は5-イル及びチアジアゾリル，特に1,2,3-チアジアゾール-4-又は5-イル又は1,3,4-チアジアゾール-2-イルを含む。

【0060】

本発明の最も好ましい5員のヘテロアリール基は、フラニル、特にフラン-2-又は3-イル及びチエニル、特にチエン-2-又は3-イルを含む。

【0061】

本発明のより好ましい6員のヘテロアリール基はピリジル，特にピリド-2-, 3-又は4-イル及びピラジニル，特にピラジン-2-又は3-イルを含む。

【0062】

本発明の範囲において、芳香族二環状ヘテロ環状基は、その環構造中にヘテロ原子1個以上を有する二環状ヘテロ環状基を示す。本発明の範囲において、用語“芳香族二環状ヘテロ環状基”は、ベンゾ縮合された5-及び6-員のヘテロ環状環(1個以上のヘテロ原子を有する)を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素(N)、酸素(0)及びイオウ(S)を含む。

【0063】

本発明の好ましい二環状ヘテロアリール基は、インドリジニル，特にインドリジン-2-, 5-又は6-イル；インドリル，特にインドール-2-, 5-又は6-イル；イソインドリル，特にイソインドール-2-, 5-又は6-イル；ベンゾ[b]フラニル，特にベンゾフラン-2-, 5-又は6-イル；ベンゾ[b]チエニル，特にベンゾチエン-2-, 5-又は6-イル；ベンゾ

10

20

30

40

50

イミダゾリル、特にベンゾイミダゾール-2-、5-又は6-イル；ベンゾチアゾリル、特にベンゾチアゾール-5-又は6-イル；ブリニル、特にプリン-2-又は8-イル；キノリニル、特にキノリン-2-、3-、6-又は7-イル；イソキノリニル、特にイソキノリン-3-、6-又は7-イル；シンノリニル、特にシンノリン-6-又は7-イル；フタラジニル、特にフタラジン-6-又は7-イル；キナゾリニル、特にキナゾリン-2-、6-又は7-イル；キノキサリニル、特にキノキサリン-2-又は6-イル；1,8-ナフチリジニル、特に1,8-ナフチリジン-2-、3-、6-又は7-イル及びブテリジニル、特にブテリジン-2-、6-又は7-イルを含む。

【0064】

本発明のより好ましい二環状ヘテロアリール基は、インドリル、特にインドール-2-、5-又は6-イル；ベンゾ[b]フラニル、特にベンゾフラン-2-、5-又は6-イル；ベンゾ[b]チエニル、特にベンゾチエン-2-、5-又は6-イル；ベンゾイミダゾリル、特にベンゾイミダゾール-2-、5-又は6-イル及びキノキサリニル、特にキノキサリン-2-又は6-イルを含む。10

【0065】

本発明の最も好ましい二環状ヘテロアリール基は、インドリル、特にインドール-2-、5-又は6-イル；ベンゾ[b]フラニル、特にベンゾフラン-2-、5-又は6-イル；ベンゾ[b]チエニル、特にベンゾチエン-2-、5-又は6-イルを含む。

【0066】

本発明の範囲において、ヘテロアリールオキシ基は“ヘテロアリール-0-”基を示し、この際ヘテロアリールは上記に定義された通りである。20

【0067】

薬学的に許容し得る塩

本発明の化合物を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は薬学的に（すなわち生理学的に）許容し得る塩及び本発明の化合物のプレドラッギング形及びプロドラッギング形を含む。

【0068】

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機-及び有機酸付加塩、たとえば塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニチン酸に由来するアコニチン酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、ケイヒ酸に由来するケイヒ酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸(embonic acid)に由来するエンボン酸塩、エナンチン酸(enanthic acid)に由来するエナンチン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリコール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸に由来するナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸に由来するトルエン-p-スルホン酸塩を包含している。この様な塩は従来公知のかつ当該技術分野で記載されている方法で製造することができる。3040

【0069】

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

【0070】

本発明の化合物の金属塩はアルカリ金属塩、たとえばカルボキシ基を含有する本発明の化合物のナトリウム塩を含む。50

【0071】

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

【0072】

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

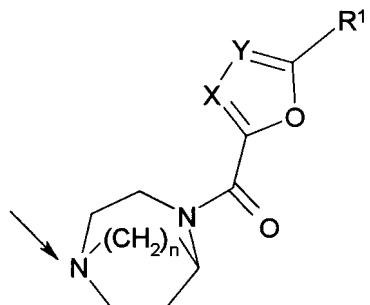
10

【0073】

本発明の特に好ましいオニウム塩は、次式 I'

【0074】

【化4】



20

【0075】

にしたがってN'位置で生じるオニウム塩を含む。

【0076】

立体異性体

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

30

【0077】

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

30

【0078】

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

40

【0079】

別の光学的異性体分割法は技術上公知である。この様な方法は、Jaques J. Collet A, 及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

【0080】

光学活性化合物は、光学活性出発化合物からも製造することができる。

50

【0081】

ジアザビシクロアリール誘導体の製造方法

本発明のジアザビシクロアリール誘導体を、化学合成に通常の方法、たとえば下記例に記載する方法によって製造することができる。本発明で記載される方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から常法で製造することができる。

【0082】

本発明の化合物は、常法で本発明の他の化合物に変えることができる。

【0083】

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

10

【0084】

生物学的活性

本発明はニコチン性受容体の新規リガンド及びモジュレータを提供することにある。このリガンド及びモジュレータは、コリン作動性受容体、及び特にニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に関連する疾患又は障害の治療に有用である。また本発明の化合物は顕著なニコチン性アセチルコリン₇受容体サブタイプ選択性を示す。

【0085】

本発明の化合物は、ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニスト及びアロステリックモジュレータであることができる。

20

【0086】

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

【0087】

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

30

【0088】

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

40

【0089】

好ましい実施態様において、本発明の化合物が使用される中枢神経系に関連する疾患、障害又は病態は認知障害、精神病、統合失調症及び(又は)うつ病である。

【0090】

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

【0091】

更に別の好ましい実施態様において、本発明の化合物は内分泌性障害、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈の治療に有効であることができる。

50

【0092】

また別の好ましい実施態様において、本発明の化合物は神経変性疾患、たとえば一次的無酸素症及び誘発された神経変性の治療に有効である。

【0093】

更に別の好ましい実施態様において、本発明の化合物は炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む炎症性疾患、障害又は病態の治療に有効である。

【0094】

また別の実施態様において、本発明の化合物は急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい痛み、並びに偏頭痛、術後の痛み及び幻想肢痛に起因する痛みに有用である。この痛みは、特に神経障害性の痛み、慢性頭痛、中心性疼痛；糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛又は末梢神経損傷に関連する痛みの治療に有用である。

【0095】

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

【0096】

本発明において、“治療”なる用語は禁断症状及び禁断の処置、阻止、予防及び緩和並びに依存性物質の自発的に減少させた摂取量をもたらす処置を含む。

【0097】

別の局面で、本発明の化合物は診断剤として、たとえば種々の組織でニコチン性受容体の同定及び局在化用診断剤として使用される。

【0098】

医薬調合物

本発明の別の局面で、本発明は、本発明のジアザビシクロアリール誘導体の治療上有効な量を含む新規医薬調合物を提供する。

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

【0099】

好ましい実施態様において、本発明は、更に本発明のジアザビシクロアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に容認されたキャリヤー1種以上及び場合により他の治療及び（又は）予防成分と共に含有する医薬調合物を提供する。このキャリヤーは、調合物中の他の成分と適合しあつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容し得”なければならない。

【0100】

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

【0101】

本発明のジアザビシクロアリール誘導体を、多種の経口及び非経口投薬形で投与することができる。下記の投薬形は、有効成分として本発明の化合物又は本発明の化学物の薬学的に容認された塩のどちらかを含有してよいことは当業者に明らかである。

10

20

30

40

50

【0102】

所望の場合、有効成分の遊離を維持する適した調合物を使用する。

【0103】

医薬調合物は、単位投薬形であるのが好ましい。この様な形で、調合物を有効成分の適する量を含有する単位投薬形に再分割する。単位投薬形は、包装された医薬、医薬の別々の量を含有するパッケージ、たとえば包装された錠剤、カプセル、及び小瓶又はアンプル中の粉末であってよい。単位投薬形はまたカプセル、錠剤、カッシュ又はロゼンジそれ自身であるか又は包装された形でこれらのいずれかの適する数であってもよい。

【0104】

経口投与用錠剤又はカプセル及び静脈内投与用液体及び連続注入剤が好ましい調合物である。10

【0105】

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

【0106】

治療上有効な薬用量とは、症状又は病態を改善する有効成分のその量を意味する。治療効果及び毒性、たとえばED₅₀ 及びLD₅₀、を細胞培養又は動物実験で標準薬理学的処理によって測定することができる。治療効果と毒性作用の間の薬用量割合は、治療指標であって、比率LD₅₀/ED₅₀によって表わすことができる。大きい治療指標を示す医薬調合物が好ましい。20

【0107】

当然のことながら投薬量は、治療される個体 (individual) の年齢、体重及び病態、並びに投与経路、投薬形及び療法、及び所望の結果に対して慎重に調整せねばならず、そして正確な投薬量は医師によって当然決定されるのがよい。

【0108】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。しかし個々の薬用量あたり有効成分約0.1 ~ 約500 mg、好ましくは約1~約100 mg、最も好ましくは約1~ 約10 mgを含有する調合物が治療的処置に適当であると現在考えられている。30

【0109】

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

【0110】

治療法

本発明のジアザビシクロアリール誘導体は、重要なニコチン受容体ジュレーターであり、したがってコリン作動性機能障害に係る一連の病気並びにnAChRモジュレータの作用に応答する一連の障害の治療に有用である。40

【0111】

別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 - - - この疾患、障害又は病態はコリン作動性受容体のモジュレーションに応答する - - - を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジアザビシクロアリール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

【0112】

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

10

20

30

40

50

【0113】

本発明により意図される好ましい適応疾患 (indications) は、上記のものである。

【0114】

適する投薬量は投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、関係する対象者(subject involved)及びその対象者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて1日あたり0.1～1000mg、1日あたり10～500mg、特に1日あたり30～100mgであると現在考えられている。

【0115】

満足のいく結果は、ある場合に0.005mg/kg(静脈内)及び0.01mg/kg(腹腔内)ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10mg/kg(静脈内)及び100mg/kg(腹腔内)であると現在見なされる。好ましい範囲は、約0.001～約1mg/kg(静脈内)及び約0.1～約10mg/kg(腹腔内)である。

【実施例】

【0116】

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

【0117】

例1

製造例

通則：空気に敏感な試薬又は中間化合物を伴うすべての反応を窒素下に、そして無水溶剤中で行う。

【0118】

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン (中間化合物)

32.33 g (200 mmol) の3-キヌクリジノン塩酸塩を75 mlの水に溶解させ、ついでヒドロキシリルアミン塩酸塩 (16.4 g; 236 mmol) 及び CH₃CO₂Na · 3H₂O (80 g; 588 mmol) を有する溶液に添加する。混合物を70°Cで1時間攪拌する。ついで NaCl (10 g) を混合物に溶解させ、0°Cに冷却させる。分離された結晶を濾過し、慎重に乾燥させる。得られた粗3-キヌクリドンオキシム (約30 g) を、更に精製することなく次の工程に使用する。

【0119】

ポリリン酸 (180 g) を100°Cに加熱し、ついで粗3-キヌクリドンオキシム (30 g) を滴加する。反応混合物を130°Cで20分間加熱する。混合物を室温に冷却し、50 mlの水を添加する。塊状物を慎重に均質化し、混合物を氷(100 g)上に注ぐ。水酸化ナトリウムの添加によって混合物をアルカリ性とする(pH 12)。混合物をクロロホルム (2 x 400 ml) で抽出する。抽出物を硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、溶剤を減圧下に除去する。

【0120】

生成物1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン及び1,3-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オンの混合物の収量は19.02 g (68%)である。異性体の混合物を、80 mlのジオキサンから結晶化して、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン (5.12 g; 18%)を生じさせる。口液から溶剤を蒸留し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー分離 (アセトンを用いて) によって1,3-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オン (8.91g 32%)が得られる。

【0121】

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン [J. Med. Chem. 1993 36 2311-2320] (中間化合物)

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン (5.12 g; 36 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させ、水素化リチウムアルミニウム (2.28 g; 60 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を36時間還流する。反応混合物を室温に冷却後、水 (2.3 ml) を滴加し、混合物を濾過する。溶剤を濾液から回転蒸発器によって減圧で除去する。生じた物質をKugelröhre (0.5 mBar, 70°C) を用いて蒸留する。目的化合物の収量：3.11 g (68%)。

【0122】

10

20

30

40

50

3-ブロモ-2-フロ酸(フロ酸)(中間化合物)

3-ブロモフラン(51.0 g; 0.347 mol)及びTHF(250 ml)の混合物に、リチウムジイソブロピルアミド(191 ml; 0.382 mol; ヘプタン/THF/エチルベンゼン中に2M溶液)を-70°Cで添加する。混合物を1時間-70°Cで攪拌する。固体の二酸化炭素(100.3 g; 2.28 mol)を添加し、混合物を二酸化炭素がなくなるまで攪拌する。水(50 ml)を添加し、ついで塩酸水溶液(380 ml; 2M)を添加する。テトラヒドロフランを蒸発させる。混合物をジエチルエーテル(3 x 100 ml)で抽出する。一緒にされたエーテル相を水酸化ナトリウム水溶液(3 x 100 ml; 2M)で抽出する。水相を氷上で冷却させ、塩酸水溶液(100 ml; 10M)で酸性にする。混合物をエーテル(3 x 100 ml)で抽出する。一緒にされたエーテル相を蒸発させる。収量36 g(54%)。融点(Mp.)118.5°C。

10

【0123】

方法A

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩(化合物A1)

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(0.50 g; 4.0 mmol), 2-フロイルクロライド(0.52 mg; 4.0 mmol), ジイソプロピルエチルアミン(1.02 g; 7.9 mmol)及び1,2-ジメトキシエタン(25 ml)の混合物を、室温で一晩攪拌する。生成物を塩酸塩として沈殿させ、濾過し1,2-ジメトキシエタン(5 ml)で洗浄する。収量0.84 g(82%)。Mp. 279-283°C。

20

【0124】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-ブロモ-フラン-2-イル-メタノンフマル酸塩(化合物A2)

目的化合物を、方法Aにしたがって5-ブロモ-2-フロイルクロライド(方法B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。水酸化ナトリウム水溶液(10 ml; 1M)を添加する。混合物をジクロロメタン(3 x 10 ml)で抽出する。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア(89:10:1)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が得られる。対応する塩が、フマル酸で飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物(9:1)の添加によって得られる。Mp. 192.7-196.4°C。

【0125】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-ニトロ-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩(化合物A3)

目的化合物を、方法Aにしたがって5-ニトロ-2-フロイルクロライド(方法B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 242.6-251.0°C。

【0126】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩(化合物A4)

目的化合物を、方法Aにしたがって5-(4-ニトロフェニル)-2-フロイルクロライド(方法B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 298.2°C。

【0127】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩(化合物A5)

目的化合物を、方法Aにしたがって5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-フロイルクロライド(方法B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 236.9°C。

【0128】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-クロロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩(化合物A6)

目的化合物を、方法Aにしたがって5-(4-クロロフェニル)-2-フロイルクロライド(方法B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 272.5-274.7°C。

40

【0129】

50

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A7)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-(2-ニトロフェニル)-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 216.3-219.9 °C。

【0130】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A8)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-(3-ニトロフェニル)-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 224-230 °C。

【0131】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-8-メトキシ-ベンゾフラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A9)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 8-メトキシ-2-ベンゾフロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 241-246 °C。

【0132】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-オキサゾリル-5-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A10)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-オキサゾリルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. >160 °C (分解)。

【0133】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-ベンゾフラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A11)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 2-ベンゾフロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 264 °C。

【0134】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A12)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 3-メチル-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 225.8-227.2 °C。

【0135】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-4,5-ジブロモ-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 A13)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 4,5-ジブロモ-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 250.9-254.3 °C。

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A14)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 201 °C。

【0136】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A15)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-(2-ニトロ-4-メチルフェニル)-2-フロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 199 °C。

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-メチル-ベンゾフラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A16)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 3-メチル-2-ベンゾフロイルクロライド (方法 B)からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 260-276 °C。

【0137】

10

20

30

40

50

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A17)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニルクロライド クロライドからジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 280-290 °C。

【0138】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A18)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-フラン-2-カルボニルクロライドからジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 124 °C.

【0139】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-イル-メタノン 塩酸塩 (化合物 A19)

目的化合物を、方法 Aにしたがって 5-[5-(トリフルオロメチル-2-ピリジル)-チオメチル]-フラン-2-カルボニル クロライドからジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 176 °C.

【0140】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-3-ブロモ-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 A20)

目的化合物を、方法 Aにしたがって3-ブロモ-2-フロイルクロライド (方法 B : 3-ブロモ-2-フロ酸から) からジイソプロピルエチルアミンを用いずに製造する。Mp. 157.4-159.9 °C.

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-フェニルエチニル-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 A21)

目的化合物を、方法 Aにしたがって5-(2-フェニルエチニル)-2-フラン酸クロライドから製造する。Mp. 166.3-168.3 °C.

【0141】

方法 B

3-ブロモ-2-フロ酸 (中間化合物)

3-ブロモフラン (51.0 g; 0.347 mol) 及び THF (250 ml) の混合物に、リチウムジイソプロピルアミド (191 ml; 0.382 mol; ヘプタン / THF / エチルベンゼン中に 2 M 溶液) を -70 °C で添加する。混合物を 1 時間 -70 °C で攪拌する。固体の二酸化炭素 (100.3 g; 2.28 mol) を添加し、混合物を二酸化炭素がなくなるまで攪拌する。水 (50 ml) を、ついで塩酸水溶液 (380 ml; 2M) を添加する。テトラヒドロフランを蒸発させる。混合物をジエチルエーテル (3 x 100 ml) で抽出する。一緒にされたエーテル相を水酸化ナトリウム水溶液 (3 x 100 ml; 2M) で抽出する。水相を氷上で冷却させ、ついで塩酸水溶液 (100 ml; 10M) で酸性化する。混合物をエーテル (3 x 100 ml) で抽出する。一緒にされたエーテル相を蒸発させる。収量 36 g (54%)。Mp. 118.5 °C.

【0142】

5-(4-ニトロフェニル)-2-フロイルクロライド (中間化合物)

目的化合物を、5-(4-ニトロフェニル)-2-フロ酸 (1.0 g; 4.3 mmol) 及びチオニルクロライド (10 ml) の混合物を還流で 2 時間攪拌して製造する。混合物を蒸発させ、無水トルエンと共に共蒸発させる。酸クロライドを更に精製することなく使用する。

【0143】

方法 C

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 C1)

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノン (0.70 g; 1.9 mmol), 炭上に担持されたパラジウム (400 mg; 5%) 及び エタノール (30 ml) の混合物を水素下に 24 時間攪拌する。混合物をセルライトによって濾過し、つ

いで蒸発させる。収量 0.44 g (74%)。対応する塩が、フマル酸で飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって得られる。Mp. 227.8 °C。

【0144】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 C2)

目的化合物を、方法 Cにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。Mp. 201.1-207.3 °C。

【0145】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 C3)

目的化合物を、方法 Cにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-ニトロフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。Mp. 184.9-188.2 °C。

【0146】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 C4)

目的化合物を、方法 Cにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-ニトロ-4-メチルフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。Mp. 179 °C。

【0147】

方法 D

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン (化合物 D1)

ジクロロメタン (2 ml) に溶解された無水酢酸 (133 mg; 1.3 mmol) を、(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に室温で滴加する。混合物を4時間攪拌させる。水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml; 1M) を添加し、ついでジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出する。粗混合物を、ジクロロメタン:メタノール (4:1) 及び 2% メタノールの混合物を溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。生成物を遊離塩基として単離する。Mp. 113 °C (分解)。

【0148】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 D2)

目的化合物を、方法 D にしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(2-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。対応する塩が、フマル酸で飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって得られる。Mp. 178.9-185.0 °C。

【0149】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アセチルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 D3)

目的化合物を、方法 D にしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(3-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。対応する塩が、フマル酸で飽和されたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって得られる。Mp. 216 °C。

N-[4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル]-プロピオンアミド 遊離塩基 (化合物 D4)

目的化合物を、方法 D にしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノンから製造する。Mp. 264 °C。

【0150】

N-[4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩 (化合物 D5)

目的化合物を、方法 D にしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-

-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン及び 無水トリフルオロ酢酸から製造する。 Mp. 219 °C。

【0151】

N-[4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル]-イソブチルアミド フマル酸塩 (化合物 D6)

目的化合物を、方法Dにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ-[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン及びイソ酪酸無水物から製造する。Mp. 223 °C。

【0152】

方法 E

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジメチルスルホニル)アミノフェニル]-フラン-2-イル-メタノン 遊離塩基 (化合物 E1)

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン (0.5 g; 1.6 mmol) 及び ジクロロメタン (5 ml), メタンスルホニルクロライド (2.12 g; 18.4 mmol) 及び ジクロロメタン (5 ml) の混合物を、室温で15時間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml; 1M) を添加し、ついでジクロロメタン (3 x 5 ml) で抽出する。粗混合物を、ジクロロメタン:メタノール (9:1) 及び 1% メタノールの混合物を溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィー分離によって精製する。生成物を遊離塩基として単離する。収量 20 mg (3%)。Mp. 189 °C。

【0153】

N-[4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル]-アクリルアミドフマル酸塩 (化合物 E2)

目的化合物を、方法Eにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン及びアクリロイルクロライド (1.6 当量) から製造する。Mp. 220 °C。

【0154】

N-[4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル]-ベンズアミドフマル酸塩 (化合物 E3)

目的化合物を、方法Eにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン, ジイソプロピルエチルアミン (2 当量) 及び バンゾイルクロライド (1.5 当量) から製造する。Mp. 254 °C。

【0155】

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-[4-(N,N-ジフェニルスルホニル)アミノフェニル]-フラン-2-イル-メタノン フマル酸塩 (化合物 E4)

目的化合物を、方法Eにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン, ジイソプロピルエチルアミン (2 当量) 及び ベンゼンスルホニルクロライド (1.5 当量) から製造する。Mp. 201-203 °C。

【0156】

シクロプロパンカルボン酸 {4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アミド フマル酸塩 (化合物 E5)}

目的化合物を、方法Eにしたがって (1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン, シクロプロパンカルボニルクロライドから製造する。Mp. 254 °C。

【0157】

方法 F

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-ホルミルアミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン (化合物 F1)

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン (0.50 g; 1.6 mmol) 及び エチルホルマート (30 ml) の混合物を還流で9日間攪拌する。混合物を蒸発させる。水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml; 1M) を添加し、ついでジ

10

20

30

40

50

クロロメタン(3 × 20 ml)で抽出する。粗混合物を、ジクロロメタン : メタノール (9:1) 及び 1% メタノールの混合物を溶離剤として用いてシリカゲルクロマトグラフィー分離によって精製する。生成物を遊離塩基として単離する。収量 0.29 g (53%)。Mp. 236 °C。

【0158】

方法 G

(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン クロロメチリウム塩酸塩 (化合物 G1)

ジクロロメタン (20 ml) に溶解されたエチルイソチオシアネート (182 mg; 2.09 mmol) を、(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-5-(4-アミノフェニル)-フラン-2-イル-メタノン及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に 5 °C で滴加する。混合物を 4 時間 5 °C で、ついで 11 時間室温で攪拌する。溶剂量を三分の一に減少させ、固体の生成物を濾過によって単離する。Mp. >300 °C。

【0159】

方法 H

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド メチリウム ヨーダイド (化合物 H1)

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド (175 mg; 0.479 mmol) 及びジクロロメタン (10 ml) の混合物を -70 °C で攪拌する。ジクロロメタン (5 ml) に溶解されたヨードメタン (68 mg (0.479 mmol)) を添加する。混合物を -70 °C で 1 時間攪拌する。混合物を室温に至らしめ、蒸発させ、ついでジエチルエーテルと共に粉碎する。収量 0.15 g (62%)。Mp. 230-246 °C。

【0160】

方法 I

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド N-オキシド (化合物 I1)

N-{4-[5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボニル)-フラン-2-イル]-フェニル}-アクリルアミド (175 mg; 0.479 mmol), m-クロロペルオキシ安息香酸 (165 mg; 0.958 mmol) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物を室温で 15 時間攪拌する。粗混合物を蒸発させる。ジクロロメタン、メタノール 及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が得られる。収量 180 mg (99%)。Mp. 162 °C。

【0161】

例 2

ラット脳での³H- - ブンガロトキシン結合の試験管内阻害

この例で、ニコチン受容体の γ -サブタイプに結合する本発明の化合物の親和性を測定する。

【0162】

- ブンガロトキシンは、Elapidae snake *Bungarus multicinctus* の毒液から単離されたペプチドである。これは神経単位- 及び神経筋- ニコチン受容体に対して高い親和性を有し、そこで強力なアンタゴニストとして作用する。³H- - ブンガロトキシンは、脳中に見い出される γ -サブユニットイソホルム及び神経筋接合部中に見い出される α -イソホルムによって産生されるニコチン性アセチルコリン受容体を標識する

組織調製物

0-4 °C で調製を行う。雄性ウスターラット (150-250g) から得られた大脳皮質をウルトラタラックスホモジナイザーを用いて 118 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄ 及び 2.5 mM CaCl₂ (pH 7.5) を有する 20 mM ヘペス緩衝液 15 ml 中で 10 秒間ホモジナイズする。組織浮遊液を 10 分間 27,000 × g で遠心分離する。上澄みを捨て、ペレットを新鮮な緩衝液 20 ml 中で、10 分間 27,000 × g で遠心分離して 2 回洗滌し、最終ペレットを 0.01% BSA を含有する新鮮な緩衝液 (原組織 1gあたり 35 ml) 中に再浮遊させ、結合アッセイに使用する。

10

20

30

40

50

【0163】

アッセイ

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

【0164】

フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的結合は、全結合から非特異的結合を差し引いたものである。 10

【0165】

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

その結果を下記表1に示す。

【0166】

表 1³H- - ブンガロトキシン結合の阻害

【0167】

【表 1】

化合物 番号	IC ₅₀ (μM)
A1	0.54
A5	0.051
C3	0.080
F1	0.017

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/050079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00
//(C07D471/08, 243:00, 221:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/58311 A (LARDENOIS PATRICK ; SANOFI SYNTHELABO (FR); NEDELEC ALAIN (FR); GALLET) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application page 9, line 7 - line 9; claim 1	1-30
A	EP 1 231 212 A (PFIZER PROD INC) 14 August 2002 (2002-08-14) page 15, line 23 - page 16, line 10; claim 1	1-30
P,A	US 2003/119837 A1 (O'DONNELL CHRISTOPHER J ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraph '0115! - paragraph '0121!; claim 1	1-30

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 July 2004

21/07/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP2004/050079
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	FR 2 832 712 A (SANOFI SYNTHELABO) 30 May 2003 (2003-05-30) page 8, line 4 - line 6; claim 1 -----	1-30
P,A	FR 2 832 713 A (SANOFI SYNTHELABO) 30 May 2003 (2003-05-30) page 6, line 5 - line 7; claim 1 -----	1-30
P,A	US 6 552 012 B2 (PETERS ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) column 25, line 25 - line 28; claim 1 -----	1-30
P,A	US 2003/119840 A1 (LECLERC ODILE ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraph '0067!; claim 1 -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/050079

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 30 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2004/050079

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0058311	A	05-10-2000		FR 2791678 A1 AT 232865 T AU 3301800 A DE 60001451 D1 DE 60001451 T2 DK 1165559 T3 EP 1165559 A1 ES 2192520 T3 WO 0058311 A1 JP 2002540208 T SI 1165559 T1	06-10-2000 15-03-2003 16-10-2000 27-03-2003 15-01-2004 10-06-2003 02-01-2002 16-10-2003 05-10-2000 26-11-2002 31-08-2003
EP 1231212	A	14-08-2002		BR 0200283 A CA 2370411 A1 EP 1231212 A1 JP 2002302490 A US 2002177591 A1	08-10-2002 06-08-2002 14-08-2002 18-10-2002 28-11-2002
US 2003119837	A1	26-06-2003		US 2002086871 A1 BR 0106462 A CA 2366268 A1 EP 1219622 A2 JP 2002255965 A	04-07-2002 24-09-2002 29-06-2002 03-07-2002 11-09-2002
FR 2832712	A	30-05-2003		FR 2832712 A1 WO 03044019 A1	30-05-2003 30-05-2003
FR 2832713	A	30-05-2003		FR 2832713 A1 WO 03044020 A1	30-05-2003 30-05-2003
US 6552012	B2	28-03-2002		AT 261448 T AU 4285800 A CA 2365258 A1 CN 1349533 T DE 60008866 D1 WO 0066586 A1 DK 1177196 T3 EP 1177196 A1 JP 2002543201 T NZ 513575 A US 2002037893 A1	15-03-2004 17-11-2000 09-11-2000 15-05-2002 15-04-2004 09-11-2000 21-06-2004 06-02-2002 17-12-2002 25-07-2003 28-03-2002
US 2003119840	A1	26-06-2003		FR 2804430 A1 AT 247658 T AU 3559501 A DE 60100621 D1 DE 60100621 T2 EP 1254139 A1 JP 2003523359 T WO 0155150 A1	03-08-2001 15-09-2003 07-08-2001 25-09-2003 17-06-2004 06-11-2002 05-08-2003 02-08-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 5/18	(2006.01)	A 6 1 P 5/18
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32

(31)優先権主張番号 60/482,022

(32)優先日 平成15年6月25日(2003.6.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ペータース・ダン

デンマーク国、バレルップ、ペデルストルプベイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 オールセン・グンナー・エム

デンマーク国、バレルップ、ペデルストルプベイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 ニールセン・オルセベット・エスターゴード

デンマーク国、バレルップ、ペデルストルプベイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 イエルゲンセン・ティノ・デュフリング

デンマーク国、バレルップ、ペデルストルプベイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 アフリング・フィリップ・コ

デンマーク国、バレルップ、ペデルストルプベイ 93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

F ターム(参考) 4C065 AA09 BB15 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP09
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06
ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA59
ZA66 ZA69 ZA70 ZA73 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB21 ZC06
ZC21 ZC35 ZC41