(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5657556号
(P5657556)

(45)発行日　平成27年1月21日(2015.1.21)　(24)登録日　平成26年12月5日(2014.12.5)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/439 (2006.01)　A61K 31/439
A61K 31/444 (2006.01)　A61K 31/444
A61P 25/00 (2006.01)　A61P 25/00
A61P 43/00 (2006.01)　A61P 43/00　１１１

請求項の数 3　(全 66 頁)

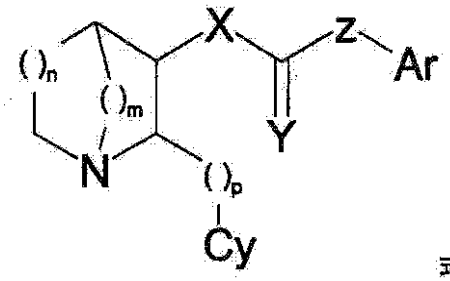
(21)出願番号　特願2011-535724 (P2011-535724)
(86)(22)出願日　平成21年11月9日 (2009.11.9)
(65)公表番号　特表2012-508254 (P2012-508254A)
(43)公表日　平成24年4月5日 (2012.4.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/063727
(87)国際公開番号　WO2010/056622
(87)国際公開日　平成22年5月20日 (2010.5.20)
審査請求日　平成24年9月26日 (2012.9.26)
(31)優先権主張番号　61/113,282
(32)優先日　平成20年11月11日 (2008.11.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/179,136
(32)優先日　平成21年5月18日 (2009.5.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　501054735
ターガセプト，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ノースカロライナ・２７１０１、ウィンストン－セイラム、イースト・ファースト・ストリート・２００
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100122389
弁理士　新井　栄一
(74)代理人　100111741
弁理士　田中　夏夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】α７選択的リガンドを用いる治療

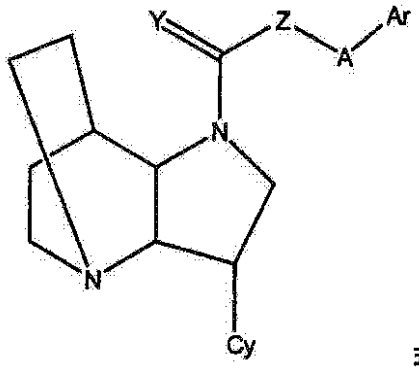
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
選択的α7アゴニストを含む、幹細胞療法において幹細胞を宿主の病態から保護するための組成物であって、
前記療法が、治療を必要とする宿主において幹細胞を移植することを含み、
前記選択的α7アゴニストが、式1の構造：
【化１】



式1

（式中、
mおよびnは個々に1又は2であり；
pは、1、2、3又は4であり；
Xは酸素又はNR'であり；
Yは酸素又は硫黄であり；

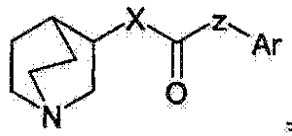
ZはNR'、共有結合、又はリンカー種Aであり;
Aは、基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C_2-から選択され;
Zが共有結合又はAであるときは、Xは窒素でなければならず;
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり;
Cyは、非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環であり;
置換基は、アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ、-OR'、-NR'R''、-CF_3、-CN、-NO_2、-C_2R'、-SR'、-N_3、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''SO_2R'、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)OR''、-SO_2R'、-SO_2NR'R''、及び-NR'SO_2R''からなる群から選択され;
ここで、R'及びR”のそれぞれは、水素、C_1～C_8アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキルであるか、或いは
R'及びR''は、一緒になって、環状官能基を形成していてもよく;
rは、1～6の整数である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式2の構造：
【化２】



式2

（式中、
Yは酸素又は硫黄であり;
ZはNR'又は共有結合であり;
Aは、存在しないか又は基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C_2-から選択されるリンカー種であり;
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり;
Cyは、非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環であり;
置換基は、アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ、-OR'、-NR'R''、-CF_3、-CN、-NO_2、-C_2R'、-SR'、-N_3、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''SO_2R'、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)OR''、-SO_2R'、-SO_2NR'R''、及び-NR'SO_2R''からなる群から選択され;
ここで、R'及びR”のそれぞれは、水素、C_1～C_8アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキルであるか、或いは
R'及びR''は、一緒になって、環状官能基を形成していてもよく;
rは、1～6の整数である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式3の構造：

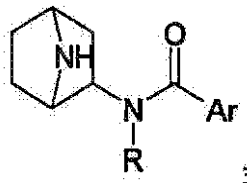
【化３】



式3

（式中、
Xは酸素又はNR'であり；
ZはNR'、-CR'=CR'-、又は共有結合であり；
但し、Xは、Zが-CR'=CR'-又は共有結合であるときは、窒素でなければならず、さらにX及びZは同時に窒素ではなく；
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり；
R'は、水素、C_1～C_8アルキル、アリール、又はアリールアルキルである。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式4の構造：

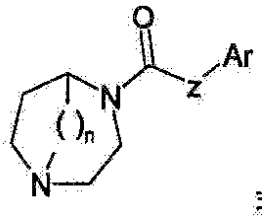
【化４】



式4

（式中、
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり；
Rは水素、C_1～C_8アルキル、アリール、又はアリールアルキルである。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式5の構造：

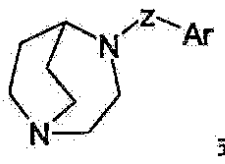
【化５】



式5

（式中、
nは1又は2であり；
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり；
Zは、酸素、-C≡C-、-CH=CH-、又は共有結合である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式6の構造：

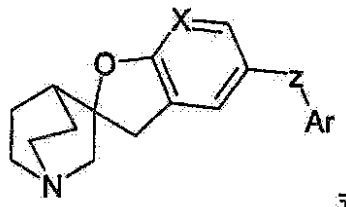
【化６】



式6

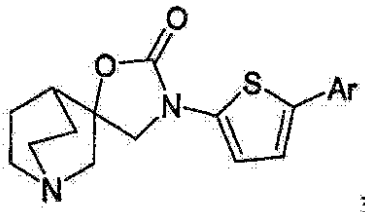
（式中、
Arは、非置換又は置換された縮合多環式、複素環式アリール基であり；

Zは、-CH_2-又は共有結合である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式7の構造：
【化７】



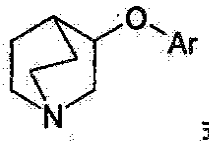
式7

（式中、
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり；
XはCH又はNであり；
Zは、酸素、NR又は共有結合であり；
Rは、H又はアルキルであり
ただしZ-Arは存在しなくてもよい。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式8の構造：
【化８】



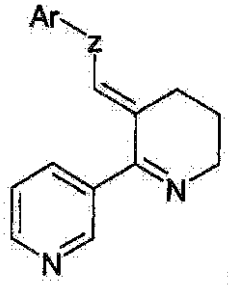
式8

（式中、
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式のアリール基である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式9の構造：
【化９】



式9

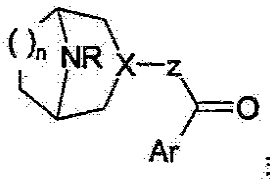
（式中、
Arは非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
式10の構造：
【化１０】



式10

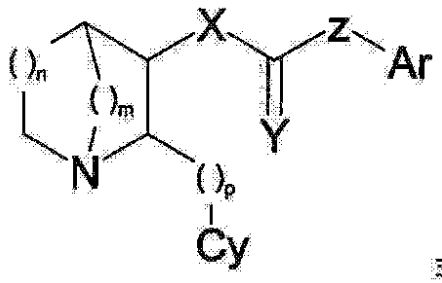
（式中、

Arは、非置換又は置換されたフェニル基であり；
Zは-CH=CH-又は共有結合である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；及び
式11の構造：
【化１１】



式11

（式中、
nは1又は2であり；
RはH又はアルキルであり；
Xは窒素又はCHであり；
ZはNH又は共有結合であり；
但しXが窒素であるときは、Zは共有結合でなければならず；
Arは、それぞれの場合に描かれたカルボニルに対して3の位置を介して結合されたインドリル、インダゾリル、1,2-ベンズイソキサゾリル又は1,2-ベンズイソチアゾリル部分である。）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩；
からなる群から選択される、組成物。
【請求項２】
前記幹細胞療法がCNS障害を治療するためのものである、請求項1に記載の組成物。
【請求項３】
選択的α7アゴニストが、式1の構造：
【化１２】



式1

[式中、
mは2であり、
nは1であり、
pは、1、2、3又は4であり、
Xは、酸素又はNR'であり、
Yは、酸素又は硫黄であり、
Zは、NR'、共有結合、又はリンカー種Aであり、
Aは、基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C≡C-から選択され、
Zが共有結合又はAであるときは、Xは窒素でなければならず、
Arは、非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり、
Cyは、非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環であり、且つ該置換基は、アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ、-OR'、-NR'R''、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、-C≡R'、-SR'、$-N_3$、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、$-O(CR'R'')_r$C(=O)R'、$-O(CR'R'')_r$NR''C(=O)R'、$-O(CR'R'')_r$NR''SO_2R'、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)O

R''、-SO_2R'、-SO_2NR'R''、及び-NR'SO_2R''からなる群から選択され、
ここで、R'及びR''のそれぞれは、個々に、水素、C_1～C_8アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキルであるか、或いは
R'及びR''は、一緒になって3～8員環を形成することができ、且つ
rは、1、2、3、4、5又は6である]
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項1又は2に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、神経新生の刺激が改善に役立つ、すなわち神経新生の漸増が治療に役立つ疾患及び障害を治療又は予防するための、方法、使用及び選択的α7nAChRリガンドに関する。

【背景技術】

【０００２】

神経新生は、新たな神経細胞が生み出される過程である。神経新生では、未分化神経前駆細胞又は幹細胞からの新たなニューロン、アストロサイト、グリア、及びその他の神経系統の活発な産生が存在する。最近まで、哺乳動物における神経新生は、胚期及び生後初期中のみ起こり、成体の神経系で重要な役割を演じることはないと考えられた。しかし、神経新生は、成体の哺乳動物において少なくとも二つの脳領域、海馬及び嗅球で起こることが、今では認められている(Ehninger及びKempermann、Cell Tissue Res 331:243～50(2008))。両領域において、新たなニューロンは、成体寿命の始めから終わりまで生存可能な内在性前駆細胞から生じる。海馬神経新生は、いくつかの部類の海馬依存性学習のために必要とされる(Bruel-Jungermanら、Rev Neurosci 18:93～114(2007))。最近、海馬神経新生の気分障害の病態生理学及び治療に対する関連性が、多くの注目を引いている。鬱病のための主な薬理学的及び非薬理学的治療のすべてが海馬神経新生を増大させることが、今では知られている(Malberら、J Neurosci 20:9104～9110(2000);Santarelliら、Science 301:805～809(2003))。逆に、げっ歯類における海馬神経新生の抑制は、いくつかの抗鬱剤感受性試験で行動応答を遮断する(Santarelliら、Science 301:805～809(2003))。海馬神経新生の変化は、また、アルツハイマー病などの神経変性障害において病態生理学的役割を演じる可能性がある(Abdipranotoら、CNS Neurol Disord Drug Targets 7:187～210(2008))。その他の脳領域でどれ程多くの神経新生が通常的に起こるかは明白でない。しかし、神経前駆体は、神経新生領域及び非神経新生領域の双方を含む脳及び神経系のいたるところで見出される。内在性神経前駆体が非神経新生脳領域中でさえ存在することは、これらの細胞の潜在能力が解き放たれ、脳卒中、外傷、神経変性疾患、放射線及び化学療法誘発性損傷、並びに多くのその他の神経損傷に由来する細胞傷害を修復することができることを示唆する。

【０００３】

脳内の種々の神経伝達物質系が、神経新生に関連する過程を調節し、且つトリガーできることが示されている。具体的には、脳内のコリン作動系が、神経新生を調節することにおいて顕著に重要な役を演じると思われる(Kotaniら、Neuroscience 142:505～14(2006))。脳における前脳コリン作動性投射の病変が神経新生を阻害することを示すデータ(Cooper-Kuhnら、J Neurosci Res 77:155～65(2004))は、成体神経新生の領域内での神経前駆体及び未熟ニューロンの生き残りを促進することにおけるコリン作動系の役割を支持している。コリン作動系の薬理学的操作(例えば、コリンエステラーゼ阻害剤を用いる)は、成体海馬神経新生を調節することができるという証拠が存在する。例えば、コリン作動系の活性化は、正常及びストレス状態下の双方で成体海馬歯状回及び嗅球における新生ニューロンの生き残りを促進する(Kanekoら、Genes Cells 11:1145～59(2006))。海馬は、神経因性過程のコリン作動性制御にとって焦点であると思われる。例えば、海馬介在性学習は、成体歯状回における神経新生を増強し、この過程は、記憶形成に関連付けられることが示唆された(Bruel-Jungermanら、Rev Neurosci 18:93～114(2007))。海馬は、豊富なコリン

作動性神経支配を受け、アセチルコリン(ACh)は、学習及びアルツハイマー病(AD)の病態生理学において重要な役割を演じる。ADにおける障害されたコリン作動性機能は、新たな海馬ニューロン形成の低下を介して学習及び記憶の障害に一部寄与する可能性がある。

【０００４】

神経新生におけるアセチルコリン及びコリン作動系の潜在的重要性にもかかわらず、関連する特異的アセチルコリン受容体標的(群)は、特徴付けられていない。CNS中で神経伝達物質放出を調節する主なコリン作動性受容体系の一つが、リガンド開口型イオンチャネル受容体のファミリー、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)である。nAChRは、ニコチンが成体ラットの脳室下帯(ここから、細胞は嗅球に移動できる)中での神経前駆細胞の増殖を有意に増強することが示されている神経新生に寄与する可能性があるという、及び非選択的nAChRアンタゴニストであるメカミラミンでの事前処置は、ニコチンによって高められた前駆体の増殖を遮断するといういくつかの指摘が存在する(Mudoら、Neuroscience 145:470～83(2007))。一部の研究は、ニコチンが脳における神経因性活性を遮断することを示したが(Shingo及びKito、J Neural Transm 112:1475～8(2005))、ニコチンは比較的非選択的なnAChRアゴニストであるので、特定のnAChRサブタイプの関与は、あったとしても、このような研究からは推測できない。

【０００５】

本明細書中で提供されるデータに基づいて、本発明者らは、神経新生の活性化を必要とする状態における治療的介入のための潜在的標的としてのα7nAChRサブタイプを確認し、α7選択的化合物が脳における神経因性活性を刺激することを立証する。α7型受容体の発育パターンに関する以前の研究は、それが、海馬の発育及び成熟中の細胞移動、樹状突起の精緻化、及びアポトーシスのような多様な過程に影響を及ぼす可能性があることを示唆する(Adamsら、Brain Res Dev Brain Res 139:175～87(2002))。α7nAChRの調節的役割は、また、神経保護、アポトーシスの抑制及び抗炎症で必要とされる過程にまで及び、そのすべては、神経新生の過程に直接的又は間接的のどちらかで潜在的に影響を及ぼす可能性がある(Suzukiら、J Neurosci Res 83:1461～70(2006))。研究は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤での治療が炎症を減弱することができるので(Nizriら、Drug News Perspect.20:421～9(2007))、これらの過程が、たぶん、免疫細胞近辺のアセチルコリン(Ach)濃度を増大させること、及びこれらの細胞上に発現されるα7nAChRとの相互作用のためにそれを利用可能にすることによって、内在性神経伝達物質であるアセチルコリンによって活性化され得ることを示した。外来的に投与されたnAChRアゴニストは、類似の効果を発揮することができる。例えば、プロトタイプのnAChRアゴニストであるニコチンは、in vitroでPC12細胞の死滅を抑制することが見出された(Yamashitaら、Neurosci Lett 213:145～7(1996))。ラットの初代培養小神経膠細胞において、ニコチンは、P2X(7)受容体仲介性腫瘍壊死因子(TNF)の放出を増強し、且つリポ多糖(LPS)誘発性TNFの放出を抑制する(Suzukiら、2006)。これらの効果は、α7nAChRによって仲介され、炎症状態を抑制すること及び保護機能を強化することによって、小神経膠細胞活性化の神経保護的役割に向けた修正を含むと考えられる。選択的α7型受容体アゴニストである3-[2,4-ジメトキシベンジリデン]アナバセイン(DMXB)(deFiebre及びdeFiebre、Alcohol 31:149～53(2003))、及びTC-1698(Marreroら、J Pharmacol Exp Ther 309:16～27(2004))は、細胞保護的効果を発揮すると報告された。また、ニコチンは、PC12細胞において増殖促進性酵素ヤヌスキナーゼ2(JAK2)を活性化すること、及びこれらの細胞のJAK2特異的阻害剤AG-490とのプレインキュベーションは、神経保護的シグナル伝達カスケードのニコチン誘発性活性化を遮断することが最近示された(Shawら、J Biol Chem 277:44920～4(2002))。

【０００６】

炎症カスケードを阻害し、神経新生を促進できる、又はその双方が可能な新規化合物に対する必要性は、慢性潜行性炎症、及び限定はされないが微小梗塞、炎症、感染、外傷、化学療法、放射線療法、及び神経変性過程を含むいくつかの脳損傷に続くその後の神経変性に取り組む有効な療法の欠如によって強調される。これに関して、α7nAChRに対して選択的な化合物は、増殖因子欠乏、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(M

PTP)暴露、グルタミン酸に関連した神経細胞死、又はβ-アミロイド誘発性神経細胞死を改善することが以前に示された。

【０００７】

そのそれぞれがnAChRモジュレーターの背景的教示に関して参照により組み込まれる以下の文献の1又は複数を背景的知識として参照することができる:

Abdipranoto A,Wu S,Stayte S,Vissel B「The role of neurogenesis in neurodegenerative diseases and its implications for therapeutic developmemt」CNS Neurol Disord Drug Targets 7:187～210(2008);Adams CE,Broide RS,Chen Y,Winzer-Serhan UH,Henderson TA,Leslie FM,Freedman R.「Development of the alpha7 nicotinic cholinergic receptor in rat hippocampal formation」Brain Res Dev Brain Res 139:175～87(2002);Bruel-Jungerman E,Rampon C,Laroche S「Adult hippocampal neurogenesis,synaptic plasticity and memory:facts and hypothesis」Rev Neurosci 18:93～114(2007);Caldarone BJ,Harrist A,Cleary MA,Beech RD,King SL,Picciotto MR「High-affinity nicotinic acetylcholine receptors are required for antidepressant effects of amitriptyline on behavior and hippocampal cell proliferation」Biological Psychiatry 5:657～664(2004);Cooper-Kuhn CM,Winkler J,Kuhn HG「Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat」J Neurosci Res 77:155～65(2004);de Fiebre NC,de Fiebre CM「Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated protection against ethanol-induced neurotoxicity」Alcohol 31:149～53(2003);Dowling O,Rochelson B,Way K,Al-Abed Y,Metz CN「Nicotine inhibits cytokine production by placenta cells via NF-kappaB:potential role in pregnancy-induced hypertension」Mol Med 13:576～83(2007);Ehninger D,Kempermann G「Neurogenesis in the adult hippocampus」Cell Tissue Res 331:243～50(2008);Elder GA,Gama Sosa MA「Research update:neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders」Mt Sinai J Med 73:931～40(2006);Gatto GJ,Bohme GA,Caldwell WS,Letchworth SR,Traina VM,Obinu MC,Laville M,Reibaud M,Pradier L,Dunbar G,Bencherif M「TC-1734:An orally active neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulator with antidepressant,neuroprotective and long-lasting cognitive effects」CNS Drug Rev 10:147～66(2004);Harrist A,Beech RD,King SL,Zanardi A,Cleary MA,Caldarone BJ,Eisch A,Zoli M,Picciotto MR「Alteration of hippocampal cell proliferation in mice lacking the beta 2 subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor」Synapse 54:200～6(2004);Kaneko N,Okano H,Sawamoto K「Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb」Genes Cells 11:1145～59(2006);Kotani S,Yamauchi T,Teramoto T,Ogura H「Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats」Neuroscience 142:505～14(2006);Malberg JE,Eisch AJ,Nestler EJ,Duman RS「Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus」J Neurosci 20:9104～9110(2000);Marrero MB,Papke RL,Bhatti BS,Shaw S,Bencherif M「The neuroprotective effect of 2-(3-pyridyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane(TC-1698),a novel alpha7 ligand,is prevented through angiotensin II activation of a tyrosine phosphatase」J Pharmacol Exp Ther 309:16～27(2004);Mohapel P,Leanza G,Kokaia M,Lindvall O「Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning」Neurobiol Aging 26:939～46(2005);Mudo G,Belluardo N,Mauro A,Fuxe K「Acute intermittent nicotine treatment induces fibroblast growth factor-2 in the subventricular zone of the adult rat brain and enhances neuronal precursor cell proliferation」Neuroscience 145:470～83(2007);Nizri E,Wirguin I,Brenner T「The role of cholinergic balance perturbation in neurological diseases」Drug News Perspect.20:421～9(2007);Perera TD,Park S,Nemirovskaya Y「Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment」Neuroscientist 14:326～38(2008);Picciotto MR,Brunzell DH,Caldarone BJ「Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depress

ion」Neuroreport 13:1097～1106(2002);Santarelli L,Saxe M,Gross C,Surget A,Battaglia F,Dulawa Sら「Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants」Science 301:805～809(2003);Shankaran M,King C,Lee J,Busch R,Wolff M,Hellerstein MK「Discovery of novel hippocampal neurogenic agents by using an in vivo stable isotope labeling technique」J Pharmacol Exp Ther 319:1172～1182(2006);Shankaran M,Marino ME,Busch R,Keim C,King C,Lee J,Killion S,Awada M,Hellerstein MK「Measurement of brain microglial proliferation rates in vivo in response to neuroinflammatory stimuli:Application to drug discovery」J Neurosci Res 85:2374～84(2007);Shaw S,Bencherif M,Marrero MB「Janus kinase 2,an early target of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection against Abeta-(1～42)amyloid」J Biol Chem 277:44920～4(2002);Shytle RD,Silver AA,Lukas RJ,Newman MB,Sheehan DV,Sanberg PR「Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants」Mol Psychiatry 7:525～535(2002);Shingo AS,Kito S「Effects of nicotine on neurogenesis and plasticity of hippocampal neurons」J Neural Transm 112:1475～8(2005);Suzuki T,Hide I,Matsubara A,Hama C,Harada K,Miyano K,Andra M,Matsubayashi H,Sakai N,Kohsaka S,Inoue K,Nakata Y「Microglial alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role」J Neurosci Res 83:1461～70(2006);Wang N,Orr-Urtreger A,Korczyn AD「The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in autonomic ganglia:lessons from knockout mice」Prog Neurobiol.68:341～60(2002);Yamashita H,Nakamura S「Nicotine rescues PC12 cells from death induced by nerve growth factor deprivation」Neurosci Lett 213:145～7(1996);Zipp F,Aktas O「The brain as a target of inflammation:common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases」Trends Neurosci 29:518～27(2006);「Lewy Body-Like Pathology in Long-Term Embryonic Nigral Transplants in Parkinson's Disease」Nature Medicine 14,504～506(1 May 2008)(Neuroinvestment,January 2009中のそれらの引用を含む)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

本明細書では、神経新生におけるα7nAChRの直接的関与に関する証拠が呈示される。具体的には、α7nAChRを選択的に活性化する化合物は、海馬前駆細胞増殖モデルを使用してin vivoで神経新生を証明する。これらの新たな発見は、α7nAChRを神経新生のモジュレーターとして指摘し、神経新生の刺激が改善に役立つ疾患及び障害を治療するための治療標的としてのそれらの潜在能力を確立する。さらに、(核内因子-κB)NFκB及び炎症促進経路によって仲介される抗炎症過程を介するα7選択的化合物の付加的利益が存在する可能性がある(Dowlingら、Mol Med 13:576～83(2007))。疾患及び障害の治療における神経新生とα7選択的化合物の抗炎症特性との間の潜在的相乗作用は、それらを治療薬剤としてより魅力的にする。加えて、本明細書中で立証されるように、α7アゴニストは、細胞療法に対して実行可能性を提供すると考えられる。移植された細胞が健常なままであり、且つ機能するようになるように、α7アゴニストを、根底にある神経保護及び/又は疾患緩和のために、幹細胞移植片と共に使用することができる。

【０００９】

β2を含むnAChRサブタイプは、また、細胞生存に関連する過程に関連し(Harristら、Synapse 54:200～6(2004))、α4β2及びα7の薬理作用の双方を標的とする化合物を用いてさらなる効力を達成することに関して、潜在能力が存在する。神経新生及び炎症に対する併用効果は、限定はされないが、副腎脳白質ジストロフィー(ALD)、多発性硬化症(MS)、脳卒中、パーキンソン病(PD)、虚血-再灌流傷害(末梢損傷による)、髄膜炎、自己免疫疾患、アルツハイマー病、脳の外傷及び傷害、放射線誘発性認知障害、化学療法誘発性認知障害、鬱病、並びにハンチントン病(HD)を含む多くのCNS(関連)疾患状態又は状態におい

て、患者の悪化を最小化し、且つ/又は症状を改善するための潜在能力を提供する。

【００１０】

原発性及び転移性脳がんの照射は、照射の数ヶ月～数年後に、脈管障害、脱髄、神経膠症、白質壊死、及び慢性認知機能障害を含む破壊的な構造及び機能的障害につながる場合がある。現在、これらの障害を克服するための成功的な治療又は効果的な予防戦略は存在しない。放射線誘発性認知機能障害は、一部は、脳内の急性及び慢性炎症のためである。α7nAChRの活性化は、ラット、ウサギ及びサルにおいて認知能力を改善することができ、一方、それらの受容体の遮断は、能力を減じる。最近の研究は、アゴニストを使用するα7nAChRの活性化は、NF-κBの核への移行を予防し、JAK/シグナル伝達性転写因子STAT-3の経路を活性化し、炎症促進性サイトカインの放出を低下させることを指摘している。本発明者らは、そこで、α7選択的アゴニストを使用してラット脳の微小血管内皮細胞を処置することが、放射線誘発性炎症応答を防止することを開示する。

【００１１】

米国で1年に原発性脳腫瘍と診断される推定17,000症例の中で、ほぼ60%が神経膠腫である。多形性神経膠芽腫(GBM)は、断然最も一般的で最も悪性の膠細胞腫瘍であり、本明細書中では、その部類の腫瘍を記述するための一般用語として使用される。神経膠芽腫の治療における重要な進歩は、過去25年間に起こらなかった。治療なしで、GBM患者は、3ヶ月以内に一様に死亡する。最適療法で治療された患者は、ほぼ12ヶ月の生存期間中央値を有する。

【００１２】

現在、GBMのための一次療法には、外科的アブレーション、指向性放射線療法及びテモゾラミドが含まれる。標的化放射線療法は、その細胞毒性効果の原因であると考えられる反応性酸素種(スーパーオキシドイオン、ヒドロキシルラジカル、過酸化水素)を生成する。酸化ストレス介在機構の上向き調節による高められたレベルの反応性酸素種の環境へ適応できる細胞は、これらの反応性酸素種の効果を抑える、それらの細胞の生存機会を向上する。例えば、電離放射線の効果に抵抗性のあるT98G細胞系は、NB9細胞(電離放射線に敏感である)の14倍のグルタチオン濃度を有することが観察された。また、U251ヒト神経膠芽腫細胞は、電磁放射線に暴露されるとスーパーオキシドジスムターゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼの誘導を示し、このような腫瘍細胞系の反応性酸素種の存在に対する適応性を例証している。

【００１３】

in vivo及びin vitroデータは、放射線療法に付随して増大する酸化ストレスは、GBMの治療において有益であることを立証できることを指摘している。例えば、2件のパイロット研究は、放射線療法に先立つ酸化促進物質療法(クロロキン)での予備治療が、たぶん、放射線療法の後の酸化損傷に対して抵抗性のあるGBMクローンを増感することによって、GBM患者の生存を有意に延長することを指摘するデータをもたらした(Soteloら、Annals of Internal Medicine(2006),144(5),337～343;Bricenoら、Surgical Neurology(2007),67(4),388～391. Tolerら、Neurosurg Focus.2006 Dec 15;21(6):E10)。

【００１４】

広域スペクトル型NNRアンタゴニストであるメカミラミンは、比較的非選択的であり、α7型に比べてα４β2型受容体に対してよりしっかり結合するニコチンの能力を遮断し、脊髄傷害モデルにおける酸化ストレスを減弱することが報告されている(Ravikumarら、Molecular Brain Research(2004),124(2),188～198)。本明細書中で示されるデータは、α7型NNRアゴニストが、放射線傷害モデルにおいて、反応性酸素種の生成を低下させ、炎症促進性サイトカイン(インターロイキン)IL-6、並びに細胞間接着分子1(ICAM1)mRNA及びタンパク質の上向き調節を改善し、かくして、放射線傷害に対する保護を提供することを立証している。このことは、α7型受容体が、放射線療法後の酸化ストレス応答の主なメディィエーターであることを示唆している。したがって、α7型NNRアンタゴニストは、酸化ストレス誘発性傷害に対して反対の効果を示し、且つ細胞系を増感し、GBMの指向性放射線療法に対する有用な補助剤として役立つ可能性がある。そのような補助剤療法はいくつか

の方法のうちの任意のもので実施できる。例えば、α7アンタゴニストは、放射線療法の前に、間に、又は後に補助剤として全身投与することができる。別法として、α7型NNRアンタゴニストは、外科的アブレーションの間に、又は直後に、腫瘍切除の部位に局所で適用することができる。最後に、α7型NNRアゴニストは、脳の健常領域での放射線傷害を防護することができ、放射線療法の前又は間に、α7型NNRアンタゴニストを局所で(放射線療法の有効性を高めるため)、及びα7型NNRアゴニストを全身性で(健常組織を防護するため)投与する併用療法は、極めて有効である可能性があると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

本発明の一態様は、選択的α7アゴニストを投与することを含む、神経新生の漸増に感受性の高い障害又は状態を治療又は予防する方法を包含する。

【００１６】

本発明の別の態様は、選択的α7アゴニストを投与することを含む、神経保護を提供する方法を包含する。

【００１７】

本発明の別の態様は、選択的α7アゴニストを投与することを含む、中枢神経系障害の進行を抑制することを包含する。

【００１８】

これらの態様の一実施形態において、α7アゴニストは、海馬中での前駆細胞の増殖を増大させる。別の実施形態において、障害又は状態は、学習及び記憶障害、癲癇、精神障害、鬱病、双極性障害、外傷後ストレス障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭葉型認知症、ハンチントン病、プリオン病、物質乱用、耽溺、依存症、頭部外傷、脳卒中、又は身体傷害から選択される。一実施形態において、α7アゴニストは、別の治療剤と共に補助的に使用される。

【００１９】

本発明の別の態様は、α7アゴニスト及びα4β2アゴニストを投与することを含む、誘発性認知障害を治療又は予防する方法を包含する。

【００２０】

一実施形態において、投与は、α7アゴニストとα4β2アゴニストとの二元薬理作用を備えた単一化合物である。別の実施形態において、誘発性認知障害は、化学療法誘発性認知障害、放射線誘発性認知障害、虚血誘発性認知障害、自己免疫及び炎症性疾患誘発性認知障害、炎症誘発性認知障害、傷害誘発性認知障害、並びに神経炎症の中の1種又は複数である。

【００２１】

本発明の別の態様は、α7アゴニスト及びα4β2アンタゴニストを投与することを含む、鬱病、大鬱病性障害、耽溺、身体的依存、精神的依存、調節不全型食物摂取、又は双極性障害から選択される神経生物学的障害の治療又は予防方法である。

【００２２】

一実施形態において、投与は、α7アゴニストとα4β2アンタゴニストとの二元薬理作用を備えた単一化合物である。

【００２３】

本発明の別の態様は、α7アンタゴニストの投与を含む、多形性神経膠芽腫の治療又は予防方法である。

【００２４】

一実施形態において、該方法は、放射線療法に対して補助的である。

【００２５】

本発明の別の態様は、α7アゴニスト及びα7アンタゴニストを投与することを含む、多形性神経膠芽腫の治療又は予防方法である。

【００２６】

一実施形態において、α7アゴニストは、全身投与される。別の実施形態において、α7

アンタゴニストは、外科的アブレーションに際して局所投与される。

【００２７】

本発明の別の態様は、選択的α7アゴニストの投与を含む、移植された幹細胞を患者における宿主の病態から防御する方法である。さらなる態様は、一種又は複数の幹細胞を移植すること、及び1種又は複数の選択的α7アゴニストを投与することを含むCNS障害の治療方法を包含する。さらなる態様は、α7アゴニストを投与することを含む、移植された幹細胞の生存及び分化を高める方法である。本発明の別の態様は、α7アゴニストを投与することを含む、海馬神経新生を誘発する方法である。

【００２８】

前述の態様の一実施形態において、該方法は、CNS障害を治療するのに有用である。一実施形態において、CNSの障害又は状態は、学習及び記憶障害、癲癇、精神障害、鬱病、双極性障害、外傷後ストレス障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭葉型認知症、ハンチントン病、プリオン病、物質乱用、耽溺、依存症、頭部外傷、脳卒中、又は身体傷害から選択される。

【００２９】

別の実施形態において、該方法は、非CNS障害を治療する。一実施形態において、障害又は状態は、幹細胞由来臓器移植、造血幹細胞移植、骨髄移植、皮膚移植、がん、新血管新生、血管新生、脊髄傷害、心臓損傷、造血、脱毛症、難聴、失明、視覚機能障害、先天性欠損、糖尿病、整形外科、及び創傷治癒の中の1種又は複数から選択される。

【００３０】

本発明は、諸態様及び諸実施形態の組合せ、並びに本明細書中に記載の選択物を包含する。

【００３１】

図は、本発明の特定の実施形態により得られる結果を説明し、本発明の態様を例示するが、それに限定されると解釈すべきでない。

【図面の簡単な説明】

【００３２】

【図１】マウスにおける海馬前駆細胞の増殖に対する抗鬱剤の効果をグラフで表現した図である。

【図２】経口で0.1、0.3又は1mg/kgの投与量のα7nAChRアゴニスト化合物Aに暴露した後の、129SvEvマウスにおける海馬中の前駆細胞の増加をグラフで表現した図である。これは、化合物Aが神経新生を増大させることを示している。

【図３】c57BI/6マウスにおける重水から小神経膠細胞のDNA中への重水素の取込みに対する化合物A(1mg/kg経口)の効果をグラフで表現した図である。この測定に基づき、化合物AはLPS誘発性神経炎症を低減する。

【図４】GP8.3内皮細胞系におけるα7nAChRの存在を確証するRT-PCR分析の結果を示す図である。

【図５】電離放射線に暴露されたGP8.3細胞における炎症促進性サイトカインIL-6のレベルの用量依存性増加を示す図である。

【図６】10μMの化合物Aと共にインキュベートすることによる、GP8.3細胞におけるIL-6の放射線誘発性増加の反転を示す図である。

【図７】10μMの化合物Aと共にインキュベートすることによる、GP8.3細胞におけるICAM-1の放射線誘発性増加の反転を示す図である。

【図８】10μMの化合物Aと共にインキュベートすることによる、GP8.3細胞における反応性酸素種の放射線誘発性増加の反転を示す図である。

【図９】化合物AによるICAM-1の放射線誘発性増加からの保護を、α7nAChRアンタゴニストであるメカミラミンによって反転することができることを立証する図であり、保護効果が受容体介在性であることを確証する。

【図１０】致死量のAβ(1-42)に暴露されたPC-12細胞における細胞生存に対するα7選択的化合物Bの効果をグラフで表現した図であり、化合物が神経保護性であることを立証し

ている。
【図１１】経口で1mg/kgの投与量の二元薬理作用性α7/α4β2選択的nAChRアゴニスト化合物Cに暴露した後の、129SvEvマウスの海馬における前駆細胞の増加をグラフで表現した図である。これは、化合物Cが神経新生を増大させることを示している。
【図１２】c57BI/6マウスにおける重水から小神経膠細胞のDNA中への重水素の取込みに対する二元薬理作用性α7/α4β2選択的nAChRアゴニスト化合物C(0.1mg/kg経口)の効果をグラフで表現した図である。この測定に基づき、化合物CはLPS誘発性神経炎症を低減する。
【図１３】α7nAChRのニコチン刺激が、神経保護をもたらすカスケード中でヤヌスキナーゼ2(JAK2)を介してシグナルをホスファチジルイノシトール3-キナーゼ及びAktに伝達することを描いた図である。β-アミロイドへの暴露は、アポトーシス酵素カスパーゼ-3の活性化及びDNA-修復酵素ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの開裂をもたらす。このカスケードは、JAK2活性化を介してニコチンによって抑制され、これらの効果は、JAK-2特異的阻害剤AG-490とのプレインキュベーションによって遮断される。アンジオテンシンIIでの細胞の事前処置は、(アンジオテンシン)AT_2レポーターを介するJAK2のニコチン誘発性活性化を遮断し、α7nAChR介在性神経保護効果を完全に妨げ、JAK2に関する中枢的役割をさらに示唆している。
【図１４】海馬前駆細胞の増殖に対する化合物Aの効果をグラフで表現した図であり、それによって、化合物Aを用いる幹細胞の保護を立証している。図15～21は認知改善の立証により、幹細胞が機能性であることを示す図である。
【図１５】電離放射線が、IL-6及び細胞間接着分子1(ICAM1)mRNAタンパク質レベルの発現増大につながることを立証する図である。
【図１６】IL-6及びICAM1の放射線誘発性上向き調節を消失するためのnAchR-α7の活性化を示すことによって、抗炎症を介する推定上の神経保護機構を立証する図である。
【図１７】α7アンタゴニストと一緒のプレインキュベーションの効果を示すことによって、抗炎症を介する推定上の神経保護機構を立証する図である。
【図１８】抗炎症を介する推定上の神経保護機構を描いた図である。
【図１９】放射線誘発性炎症応答を調節するためのnAchR-α7の活性化を示すことによって、抗炎症を介する推定上の神経保護機構を立証する図である。
【図２０】ミトコンドリアタンパク質の放射線誘発性レベルを回復するためのnAchR-α7の活性化を示すことによって、抗炎症を介する推定上の神経保護機構を立証する図である。
【図２１】nAchR-α7の活性化を介して示されるような認知改善を立証する図である。
【図２２】放射線誘発性炎症応答の調節を描いた図である。
【発明を実施するための形態】
【００３３】
以下の定義は、定義される用語を正確にすることを意図するが、限定することを意図するものではない。本明細書中で使用される特定の用語が具体的に定義されない場合、このような用語を不定と見なしてはならない。むしろ、それらの用語は、それらの一般に是認された意味の範囲内で使用される。
【００３４】
本明細書中で使用する場合、炭素原子などの原子の好ましい個数は、例えば、指定された数の炭素原子を含む本明細書中で定義されるようなアルキルを指す句「C_x～C_yアルキル」によって表される。類似の用語法が、他の好ましい用語及びさらには範囲に適用される。本発明の一実施形態は、1～8個の、好ましくは1～6個の炭素原子からなるいわゆる「低級」アルキル鎖を含む。したがって、例えば、C_1～C_6アルキルは、上で説明したような低級アルキル鎖を表す。本明細書中で使用する場合、用語「アルキル」は、1～8個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有し、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明されるように置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖の炭化水素を指す。本明細書中で使用されるような「アルキル」の例には、限定はされないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、及びn-ペンチル

が含まれる。

【００３５】

本明細書中で使用する場合、用語「アルケニル」は、2～12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子を有し、且つ1又は複数の炭素-炭素二重結合を含み、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明するように置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素を指す。本明細書中で使用されるような「アルケニル」の例には、限定はされないが、ビニル及びアリルが含まれる。

【００３６】

本明細書中で使用する場合、用語「アルキニル」は、2～12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子を有し、且つ1又は複数の炭素-炭素三重結合を含み、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明するように置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素を指す。本明細書中で使用されるような「アルキニル」の例には、限定はされないが、エチニルが含まれる。

【００３７】

本明細書中で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、多様な置換度が許容され、完全に飽和され、置換されていてもよい3～12員、好ましくは3～8員の単環式、二環式、又は橋かけ式炭化水素環を指す。本明細書中で使用されるような典型的な「シクロアルキル」基には、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。

【００３８】

同様に、本明細書中で使用する場合、用語「シクロアルケニル」及び「シクロアルキニル」は、1又は複数の不飽和度を有し、且つ多様な置換度が許容され、置換されていてもよく、部分飽和であるが芳香族ではない3～12員、好ましくは5～8員又は7～10員の単環式、二環式、又は橋かけ式炭化水素環を指す。

【００３９】

本明細書中で使用する場合、用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、1又は複数の不飽和度を含んでいてもよく、且つまた1又は複数のヘテロ原子を含み、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明されるように置換されていてもよい、置換されていてもよい単環式又は多環式環系を指す。典型的なヘテロ原子には、窒素、酸素、又は硫黄原子が含まれ、N-オキシド、硫黄オキシド、及びジオキシドを包含する。好ましくは、環は、3～12員、好ましくは3～8員であり、完全に飽和されているか、或いは1又は複数の不飽和度を有する。このような環は、1又は複数の別の複素環式環(群)又はシクロアルキル環(群)に縮合されていてもよい。本明細書中で使用されるような「複素環」基の例には、限定はされないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1.4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれる。

【００４０】

本明細書中で使用する場合、用語「アリール」は、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明されるように置換されていてもよい一価のベンゼン環又は縮合ベンゼン環系を指す。本明細書中で使用されるような「アリール」基の例には、限定はされないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、アントラセン、及びフェナントレンが含まれる。好ましいアリール環は、5～10個の環員を有する。

【００４１】

本明細書中で使用する場合、用語「アリール」の範囲に包含される縮合ベンゼン環系には、縮合多環式炭化水素(すなわち、最多数未満の非集積二重結合を有する環式炭化水素、例えば、飽和炭化水素環(シクロペンチル環などのシクロアルキル)が芳香族環(ベンゼン環などのアリール)と縮合されて、例えば、インダニル及びアセナフタレニルなどの基を形成している)が含まれ、且つ、非限定的例として、ジヒドロナフタレン及びヘキサヒドロシクロペンタ-シクロオクテンなどの基も含まれる。

【００４２】

本明細書中で使用する場合、用語「アラルキル」は、アルキレンリンカーを介して結合された、本明細書中で説明するような「アリール」基を指す。

【００４３】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、多様な置換度が許容され、本明細書中でさらに説明されるように置換されていてもよい、単環式の5～7員の芳香族環、又は2個のこのような芳香族環を含む縮合二環式芳香族環系を指す。好ましくは、このような環は、5～10個の環員を含む。これらのヘテロアリール環は、1又は複数の窒素、硫黄、及び酸素原子を含み、ここで、N-オキシド、硫黄オキシド、及びジオキシドはヘテロ原子の許容される置換である。本明細書中で使用されるような「ヘテロアリール」基の例には、限定されるものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、及びピラゾロピリミジンが含まれる。

【００４４】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロアラルキル」は、アルキレンリンカーを介して結合された、本明細書中で定義されるような「ヘテロアリール」基を指す。

【００４５】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【００４６】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、少なくとも1個のハロゲンで置換されている、本明細書中で定義されるようなアルキル基を指す。本明細書中で使用されるような分枝又は直鎖の「ハロアルキル」基の例には、限定はされないが、1又は複数のハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードで独立に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、及びt-ブチルが含まれる。用語「ハロアルキル」は、このような置換基を-CF_3などのペルフルオロアルキル基として含むと解釈すべきである。

【００４７】

本明細書中で使用する場合、用語「アルコキシ」は、基-OR^aを指し、ここで、R^aは前に定義したようなアルキルである。

【００４８】

本明細書中で使用する場合、用語「ニトロ」は、基-NO_2を指す。

【００４９】

本明細書中で使用する場合、用語「シアノ」は、基-CNを指す。

【００５０】

本明細書中で使用する場合、用語「アジド」は、基-N_3を指す。

【００５１】

本明細書中で使用する場合、「アミノ」は、基-NR^aR^bを指し、ここで、R^a及びR^bのそれぞれは、個々に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである。本明細書中で使用する場合、R^a又はR^bのどちらかが水素でないなら、このような基を、「置換アミノ」と、或いは例えばR^aがHであり、且つR^bがアルキルであるときは、「アルキルアミノ」と呼ぶこともできる。

【００５２】

本明細書中で使用する場合、用語「ヒドロキシル」は、基-OHを指す。

【００５３】

α7nAChRアゴニストの生理学的効果には、神経新生、並びに神経炎症及びそれに続く損傷に対する保護が含まれる。したがって、本発明の一態様は、神経新生の漸増が潜在的に治療に役立つ障害及び状態を治療又は予防するための選択的α7nAChRアゴニスト化合物で

ある。α４β２型nAChRアゴニストの生理学的効果には、神経保護が含まれる。したがって、本発明の別の態様は、「ケモブレイン」、化学療法誘発性認知障害、放射線誘発性認知障害、虚血事象、自己免疫性CNS障害、及び種々のその他の神経変性障害、特に神経炎症を含む障害などの状態の予防又は治療において使用するための、α４β２アゴニストとα７アゴニストとの組合せ、又はα７/α４β２の二元薬理作用を有する単一アゴニストである。さらに、高コリン作動性トーンを矯正するためのα４β２アンタゴニストとα７アゴニスト(神経新生のため)との組合せ療法は、大鬱病性障害及び脳内報酬障害の前兆の症状及び根底にある原因の双方に立ち向かうと期待される。したがって、本発明の別の態様は、大鬱病性障害、耽溺、調節不全型食物摂取、及び双極性障害を治療するための、α４β２アンタゴニストとα７アゴニストとの組合せ、又は類似の薬理作用を有する「二元性」化合物である。本発明のさらに別の態様は、GBMを治療するための補助療法(放射線との)におけるα７アンタゴニストの使用である。本発明のさらに別の態様は、投与の部位及びタイミングのための種々の選択肢に相当する種々の組合せの一つにおけるα７アゴニスト(健常組織を損傷から保護するため)及びα７アンタゴニスト(放射線の有効性を増強するため)の双方の使用である。

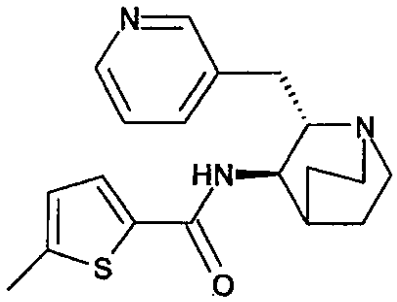
【００５４】

本明細書中で使用する場合、用語「予防」又は「防御」は、疾患、障害、又は状態の進行を少しでも減速する、又はそれらの開始を少しでも遅延させることを包含する。該用語は、特定の疾患、障害、又は状態に対して保護効果を、並びに疾患、障害、又は状態の再発の改善を提供することを包含する。

【００５５】

化合物Aは、下に図示される(5-メチル-N-[(2S,3R)-2-(ピリジン-3-イルメチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル]チオフェン-2-カルボキサミド)又はその薬学的に許容される塩である。

【化１】



化合物A、

【００５６】

又はその薬学的に許容される塩。

【００５７】

認識されるように、異なる命名慣行は、代わりの名称を提供する。したがって、化合物Aは、(2S,3R)-N-(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-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミドとも呼ぶことができる。このような命名慣行は、本発明の明瞭性に影響を与えるものではない。

【００５８】

化合物

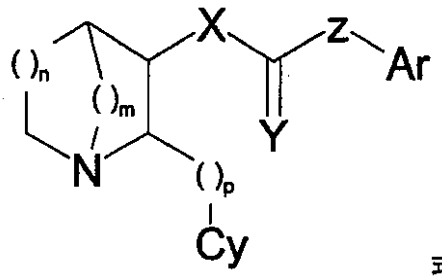
本発明により有用な化合物は、本明細書において化合物Aで例示されるような、α７型NNRの選択的リガンドである。

【００５９】

化合物Aは、米国特許第6,953,855号(参照によりその全体で本明細書に組み込まれる)中に記載の化合物の部類のメンバーである。米国特許第6,953,855号には、式1によって表さ

れる化合物が含まれる。

【化２】



式1

【００６０】

式1において、m及びnは、個々に、1又は2の値を有することができ、pは、1、2、3又は4の値を有することができる。式中、Xは酸素又は窒素(すなわち、NR')のどちらかであり、Yは酸素又は硫黄のどちらかであり、Zは窒素(すなわち、NR')、共有結合、又はリンカー種Aのどれかである。Aは、基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C_2-から選択され、ここで、R'及びR''は、後で定義する通りである。Zが共有結合又はAであるときは、Xは窒素でなければならない。Arは炭素環式又は複素環式のどちらか、単環式又は縮合多環式のどちらかの、非置換又は置換されたアリール基であり、Cyは、非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環である。したがって、本発明は、Arが、アミド、カルバメート、ウレア、チオアミド、チオカルバメート、又はチオウレア官能基などのカルボニル基を含む官能基によってアザ二環に連結されている化合物を包含する。加えて、アミド及びチオアミド官能基の場合には、Arを、カルボニル(又はチオカルボニル)基に直接的に結合することができ、或いはリンカーAを介してカルボニル(又はチオカルボニル)基に結合することができる。さらに、本発明は、5、6又は7員環のどれかを含み、且つ全部で7、8又は9個の環原子を有する1-アザ二環を含む化合物(例えば、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、及び1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン)を包含する。

【００６１】

一実施形態において、pの値は1であり、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、X及びYは酸素であり、且つZは窒素である。別の実施形態において、pの値は1であり、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、X及びZは窒素であり、且つYは酸素である。第3の実施形態において、pの値は1であり、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Xは窒素であり、Yは酸素であり、且つZは共有結合(カルボニルとArの間)である。第4の実施形態において、pの値は1であり、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Xは窒素であり、Yは酸素であり、ZはA(カルボニルとArとの間のリンカー種)である。

【００６２】

式1の化合物は、1又は複数の不斉炭素を有し、したがって、ラセミ混合物、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態で存在することができる。不斉炭素における相対的及び絶対的な立体化学は、双方とも、可変である(例えば、シス又はトランス、R又はS)。加えて、一部の化合物は、炭素-炭素二重結合についてE及びZ異性体として存在する。すべてのこれら個々の異性体化合物及びそれらの混合物も、また、式1の範囲に包含されると解釈される。

【００６３】

式1中で使用する場合、Ar(「アリール」)には、単環式及び縮合多環式の双方の、炭素環式及び複素環式芳香族環の双方が含まれ、ここで、該芳香族環は、5又は6員環でよい。代表的な単環式アリール基には、限定はされないが、フェニル、フラニル、ピロリル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが含まれる。縮合多環式アリール基は、縮合環系中の1又は複数の環として5又は6員の芳香族又はヘテロ芳香族環を含むそれらの芳香族基である。代表的な縮合多環式アリール基には、ナフタレン、アントラセン、インドリ

ジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、及びアズレンが含まれる。

【００６４】

式1中で使用する場合、「Cy」基は、5及び6員環のヘテロ芳香族基である。代表的なCy基には、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが含まれ、ここで、ピリジニルが好ましい。

【００６５】

個々に、Ar及びCyは、非置換でよく、或いはアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ(例えば、F、Cl、Br又はI)、-OR'、-NR'R''、-CF_3、-CN、-NO_2、-C_2R'、-SR'、-N_3、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''C(=O)R'、-O(CR'R'')$_r$NR''SO_2R'、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)OR''、-SO_2R'、-SO_2NR'R''、及び-NR'SO_2R''などの1,2又は3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R'及びR''は、個々に、水素、C_1～C_8アルキル(例えば、直鎖又は分枝のアルキル、好ましくはC_1～C_5、例えば、メチル、エチル、又はイソプロピル)、シクロアルキル(例えば、C_3～$_8$環状アルキル)、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキル(ベンジルなど)であり、rは、1～6の整数である。R'及びR''は、一緒になって、環状官能基を形成することもできる。

【００６６】

式1の化合物は、本発明により有用である酸付加塩を形成する。適切な薬学的に許容される塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩などの無機酸付加塩;酢酸塩、ガラクタル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩などの有機酸付加塩;アスパラギン酸塩及びグルタミン酸塩などの酸性アミノ酸との塩が含まれる。塩は、一部の事例で水和物又はエタノール溶媒和物でよい。

【００６７】

代表的な式1の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-フェニルカルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-クロロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-ブロモフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-フルオロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-クロロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-ブロモフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-フルオロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-クロロフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-ブロモフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3,4-ジクロロフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-メチルフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-ビフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-メチルフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-ビフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-メチルフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-ビフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-シアノフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-シアノフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-シアノフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-ジメチルアミノフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-メトキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-フェノキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-メチルチオフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-フェニルチオフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-メトキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-フェノキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-メチルチオフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-フェニルチオフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-メトキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-フェノキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-メチルチオフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(4-フェニルチオフェニル)カルバメート、

2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2,4-ジメトキシフェニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-チエニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-チエニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(3-ベンゾチエニル)カルバメート、
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(1-ナフチル)カルバメート、及び
2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル N-(2-ナフチル)カルバメート。

【００６８】

式1の代表的なその他の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:
N-フェニル-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-ブロモフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-フルオロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-クロロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-ブロモフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-フルオロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-クロロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-ブロモフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-メチルフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-ビフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-メチルフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-ビフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-メチルフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-ビフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-シアノフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-

イル)尿素、
N-(3-シアノフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-シアノフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-ジメチルアミノフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-メトキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-フェノキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-メチルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-フェニルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-メトキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-フェノキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-メチルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-フェニルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-メトキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-フェノキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-メチルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(4-フェニルチオフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2,4-ジメトキシフェニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(2-チエニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-チエニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(3-ベンゾチエニル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、
N-(1-ナフチル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素、及び
N-(2-ナフチル)-N'-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素。

【００６９】

式1の代表的なその他の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-フルオロベンズ

アミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-フルオロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-フルオロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-クロロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-クロロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-クロロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-ブロモベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-ブロモベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-ブロモベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3,4-ジクロロベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-メチルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-メチルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-フェニルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-フェニルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-フェニルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-シアノベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-シアノベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-シアノベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-ジメチルアミノベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-メトキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-メトキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-フェノキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-フェノキシベン

ズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-フェノキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-メチルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-メチルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-フェニルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-フェニルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-フェニルチオベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2,4-ジメトキシベンズアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-ブロモニコチンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-クロロニコチンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-フェニルニコチンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)フラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)フラン-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-メチルチオチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-フェニルチオチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-クロロチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-(2-ピリジニル)チオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-アセチルチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-エトキシチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メトキシチオフ

ェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-アセチル-3-メチル-5-メチルチオチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)チオフェン-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-メチルピロール-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ピロール-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)インドール-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)インドール-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-メチルインドール-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-ベンジルインドール-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-イソプロピル-2-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-ニトロベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-7-エトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチル-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-ブロモベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-メチルベンゾフラン-4-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ナフト[2,1-b]フラ

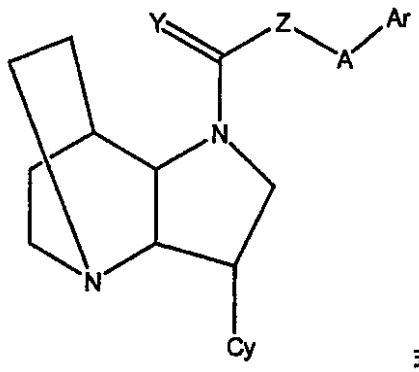
ン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ナフタレン-1-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)ナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-アミノナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-メトキシナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-6-アセトキシナフタレン-2-カルボキサミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)3-フェニルプロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-フルオロフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-メチル-3-フェニルプロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-フリル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-ブロモフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-ブロモフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-ヒドロキシ-

3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-チエニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-ピリジニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-ビフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(1-ナフチル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-チエニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-メチル-3-フェニルプロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-フリル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-エチル-3-フェニルプロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-ピリジニル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3,4-ジメチルチエノ[2,3-b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(3-メチルチエン-2-イル)プロパ-2-エンアミド、
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(2-ナフチル)プロパ-2-エンアミド、及び
N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)プロパ-2-エンアミド。

【００７０】

本発明により有用なα7型NNRの選択的リガンドの第2部類(そのそれぞれが、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる米国特許仮出願第11/465,914号、米国特許出願公開第2007 00197579号を参照されたい、また、国際公開第2007/024814号も参照されたい)は、式2で表される。

【化３】



式2

【００７１】

式2において、Yは酸素又は硫黄のどちらかであり、且つZは窒素(すなわち、NR')又は共有結合のどちらかである。Aは、存在しないか又は基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C_2-から選択されるリンカー種のどちらかであり、ここで、R'及びR''は、後で定義する通りである。Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式

のどちらかの、非置換又は置換されたアリール基であり;且つCyは非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環である。したがって、本発明は、Arが、描かれたピロリジン環の窒素原子の位置でカルボニル基を含む官能基によってジアザ三環に連結されて、アミド又はウレア官能基を形成する化合物を包含する。Arを、カルボニル基を含む官能基に直接的に結合することができ、或いはリンカーAを介してカルボニル基を含む官能基に連結することができる。さらに、本発明は、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを含むジアザ三環を含む化合物を包含する。式2に関して使用する場合、「カルボニル基を含む官能基」は、式-C(=Y)-Z-の部分であり、ここでY及びZは本明細書中で定義する通りである。

【００７２】

一実施形態において、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Yは酸素であり、Zは共有結合であり、且つAは存在しない。別の実施形態において、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Yは酸素であり、Zは窒素であり、且つAは存在しない。第3の実施形態において、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Yは酸素であり、Zは共有結合であり、且つAはリンカー種である。第4の実施形態において、Cyは3-ピリジニル又は5-ピリミジニルであり、Yは酸素であり、Zは窒素であり、且つAはリンカー種である。

【００７３】

アザ環とアザ二環との間の接合は、接合部位における任意の種々の相対的及び絶対的立体化学的配置(例えば、シス又はトランス、R又はS)によって特徴付けることができる。化合物は、1又は複数の不斉炭素を有し、それゆえ、ラセミ混合物、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態で存在することができる。加えて、一部の化合物は、炭素-炭素二重結合についてE及びZ異性体として存在する。すべてのこれらの個々の異性体化合物及びそれらの混合物も、本発明の範囲に包含されると意図される。

【００７４】

式2中で使用する場合、Ar(「アリール」)には、単環式及び縮合多環式の双方の、炭素環式及び複素環式芳香族環が含まれ、ここで、該芳香族環は、5又は6員環でよい。代表的な単環式アリール基には、限定はされないが、フェニル、フラニル、ピロリル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが含まれる。縮合多環式アリール基は、縮合環系中の1又は複数の環として5又は6員の芳香族又はヘテロ芳香族環を含む芳香族基である。代表的な縮合多環式アリール基には、ナフタレン、アントラセン、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、及びアズレンが含まれる。

【００７５】

式2中で使用する場合、「Cy」基は、5及び6員環のヘテロ芳香族基である。代表的なCy基には、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが含まれ、ここで、ピリジニルが好ましい。

【００７６】

個々に、Ar及びCyは、非置換でよく、或いはアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ(例えば、F、Cl、Br又はI)、-OR'、-NR'R''、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-C_2R'$、-SR'、$-N_3$、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、$-O(CR'R'')_rC(=O)R'$、$-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$、$-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)OR''、$-SO_2R'$、$-SO_2NR'R''$、及び$-NR'SO_2R''$などの1,2又は3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、R'及びR''は、個々に、水素、C_1～C_8アルキル(例えば、直鎖又は分枝のアルキル、好ましくはC_1～C_5、例えば、メチル、エチル、又はイソプロピル)、シクロアルキル(例えば、C_3～$_8$環状アルキル)、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキル(ベンジルなど)であり、rは、1～6の整数である。R'及びR''は、一緒になって、環状官能基を形成

することもできる。

【００７７】

式2の化合物は、本発明により有用である酸付加塩を形成する。適切な薬学的に許容される塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩などの無機酸付加塩;酢酸塩、ガラクタ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩などの有機酸付加塩;アスパラギン酸塩及びグルタミン酸塩など酸性アミノ酸との塩が含まれる。塩は、一部の事例で水和物又はエタノール溶媒和物でよい。

【００７８】

代表的な式2の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

5-ベンゾイル-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-フルオロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-フルオロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-クロロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-クロロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-クロロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-ブロモベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-ブロモベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-ブロモベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-ヨードベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-ヨードベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-ヨードベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-メチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-メチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-メトキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-メトキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-メトキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-メチルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、

5-(3-メチルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-メチルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-フェニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-フェニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-フェニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-フェノキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-フェノキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-フェノキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-フェニルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-フェニルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-フェニルチオベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-シアノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-シアノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-シアノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-ジメチルアミノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-ジメチルアミノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-エチニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3-エチニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(4-エチニルベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(3,4-ジクロロベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、

5-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(ナフト-1-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(ナフト-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(チエン-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(チエン-3-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(フラン-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(ベンゾチエン-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(7-メトキシベンゾフラン-2-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、及び
5-(1H-インドール-3-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン。

【００７９】

式2の代表的なその他の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:
5-(フェニルアセチル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(ジフェニルアセチル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(2-フェニルプロパノイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、及び
5-(3-フェニルプロパ-2-エノイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン。

【００８０】

式2の代表的なその他の化合物には、次の化合物が含まれる:
5-N-フェニルカルバモイル-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-フルオロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-フルオロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-フルオロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-クロロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-ブロモフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.

2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-ヨードフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-ヨードフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-ヨードフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-メチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-メチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-メチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-メトキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-メトキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-メトキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-メチルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-メチルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-メチルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-フェニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-フェニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-フェニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-フェノキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-フェノキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-フェノキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-フェニルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-フェニルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-フェニルチオフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-シアノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-シアノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-シアノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.

2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-ジメチルアミノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-ジメチルアミノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-ジメチルアミノフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2-エチニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3-エチニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-エチニルフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3,4-ジクロロフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(2,4-ジメトキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(1-ナフチル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、及び
5-(N-(2-ナフチル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン。

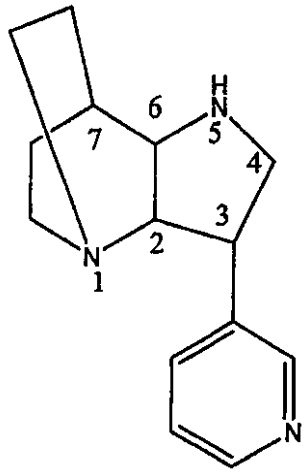
【００８１】

式2の代表的なその他の化合物には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:
5-(N-ベンジルカルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-ブロモベンジル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(4-メトキシベンジル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、
5-(N-(1-フェニルエチル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン、及び
5-(N-(ジフェニルメチル)カルバモイル)-3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン。

【００８２】

これらの化合物のそれぞれにおいて、3-ピリジン-3-イル-1,5-ジアザトリシクロ[5.2.2.0<2,6>]ウンデカン部分は、以下に示す部分的番号付けスキームを与えられた構造を有する:

【化４】



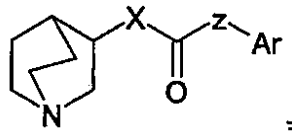
【００８３】

上で5位と指示された位置の窒素は、本明細書に記載のアミド、チオアミド、ウレア、及びチオウレア化合物の形成に関与する窒素である。

【００８４】

本発明により有用な化合物には、また、式3の化合物が含まれる:

【化５】



式3

【００８５】

式3において、Xは酸素又は窒素(すなわち、NR')のどちらかであり、且つZは窒素(すなわち、NR')、-CR'=CR'-、又は共有結合のどれかであり、但し、Xは、Zが-CR'=CR'-又は共有結合であるときは、窒素でなければならず、さらにX及びZは同時に窒素ではない。Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式のどちらかの、非置換又は置換されたアリール基あり;R'は、水素、C_1～C_8アルキル(例えば、直鎖又は分枝のアルキル、好ましくはC_1～C_5、メチル、エチル又はイソプロピルなどの)、アリール、又はアリールアルキル(ベンジルなど)である。

【００８６】

Xが酸素であり、且つZが窒素である化合物は、例えば、そのそれぞれがその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第97/30998号及び米国特許第6,054,464号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【００８７】

Xが窒素であり、且つZが共有結合である化合物は、例えば、そのそれぞれがその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第02/16355号、同第02/16356号、同第02/16358号、同第04/029050号、同第04/039366号、同第04/052461号、同第07/038367号、及び米国特許第6,486,572号、同第6,500,840号、同だ6,599,916号、同第7,001,914号、同第7,067,515号、及び同第7,176,198号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【００８８】

Xが窒素であり、且つZが-CR'=CR'-である化合物は、例えば、そのそれぞれがその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第01/036417号及び米国特許第6,683,090号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【００８９】

一般式3による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

N-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミ

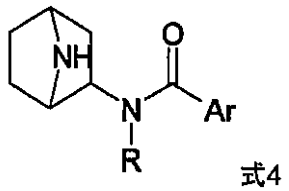
ド;
N-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド;
N-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-カルボキサミド;
N-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-y- l]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(- 4-アセトアミドフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-フェノキシベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-ベンジルベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(フェニルスルファニル)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-3-フェノキシベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-ベンゾイルベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(2-クロロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-クロロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(4-クロロフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-メトキシフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-クロロフェニルスルファニル)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-クロロフェニルスルファニル)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(4-クロロフェニルスルファニル)ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4-(3-メトキシフェニルスルファニル)-ベンズアミド;
N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-4(2-メトキシフェニルスルファニル)-ベンズアミド;
N-(2-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)4-フェノキシベンズアミド;
N-((3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンズアミド;
N-フェニルカルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(4-ブロモフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(4-メチルフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;

N-(4-メトキシフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(3,4-ジクロロフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(4-シアノフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-フェニルカルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イルエステル;
N-(3-メトキシフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-フェニルチオカルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(2-ピリジル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(1-ナフチル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-フェニルカルバミン酸 (3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-フェニルカルバミン酸 (3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(4-ピリジル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(m-ビフェニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(3-キノリニル)カルバミン酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルエステル;
N-(l-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)(E-3-フェニルプロペンアミド); 及び
N-(l-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)(3-フェニルプロペンアミド)。

【００９０】

本発明により有用な化合物には、また、式4の化合物が含まれる:

【化６】



式4

【００９１】

式4において、Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式のどちらかの、非置換又は置換されたアリール基であり;Rは,水素、C_1～C_8アルキル(例えば、直鎖又は分枝のアルキル、好ましくはC_1～C_5、メチル、エチル又はイソプロピルなど)、アリール、又はアリールアルキル(ベンジルなど)である。

【００９２】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれがその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第03/018585号、同第03/018586号、同第03/022856号、同第03/070732号、同第03/072578号、同第04/039815号、及び同第04/052348号、並びに米国特許第6,562,816号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【００９３】

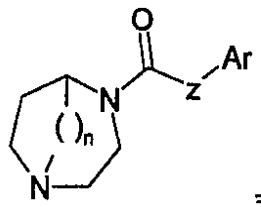
一般式4による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

N-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)-5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド、
N-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)-5-(2-ピリジニル)チオフェン-2-カルボキサミド、及び
N-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)-5-フェニルフラン-2-カルボキサミド。

【００９４】

本発明により有用な化合物には、また、式5の化合物が含まれる:

【化７】



式5

【００９５】

式5において、nは1又は2であり;Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式のどちらかの非置換又は置換されたアリール基であり;Zは、酸素、-C≡C-、-CH=CH-、又は共有結合である。

【００９６】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれがその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第00/058311号、同第04/016616号、同第04/016617号、同第04/061510号、同第04/061511号、及び同第04/076453号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【００９７】

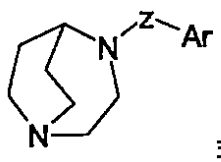
一般式5による特定の実施形態には次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン;
(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-クロロフラン-2-イル)メタノン;
(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノン;
(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-フェノキシフェニル)メタノン;
(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-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]ノナ-4-イル)(5-(3-ピリジニル)チオフェン-2-イル)メタノン; 及び
1-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-3-フェニルプロペノン。

【００９８】

本発明により有用な化合物には、また、式6の化合物が含まれる:

【化８】



式6

【００９９】

式6において、Arは、非置換又は置換された縮合多環式、複素環式アリール基であり;Zは、-CH_2-又は共有結合である。

【０１００】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれが参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第03/119837号、及び同第05/111038号、並びに米国特許第6,881,734号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【０１０１】

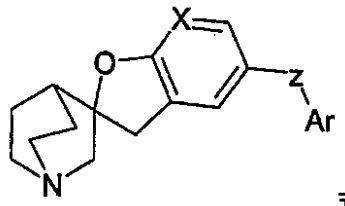
一般式6による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

4-ベンゾオキサゾール-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2.]ノナン;
4-ベンゾチアゾール-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2.]ノナン;
4-ベンゾオキサゾール-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2.]ノナン;
4-オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2.]ノナン;及び
4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2.]ノナン。

【０１０２】

本発明により有用な化合物には、また、式7の化合物が含まれる:

【化９】



式7

【０１０３】

式7において、Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式のどちらかの非置換又は置換されたアリール基であり;XはCH又はNのどちらかであり;Zは、酸素、窒素(NR)又は共有結合のどれかであり;Rは、H又はアルキルである。任意選択で、「Z-Ar」は、式7から欠けている。

【０１０４】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれが参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第00/042044号、同第02/096912号、同第03/087102号、同第03/087103号、同第03/087104号、同第05/030778号、同第05/042538号、及び同第05/066168号、並びに米国特許第6,110,914号、同第6,369,224号、同第6,569,865号、同第6,703,502号、同第6,706,878号、同第6,995,167号、同第7,186,836号、及び同第7,196,096号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【０１０５】

一般式7による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

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

5'-フェニルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

5'-(3-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

5'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

5'-(N-フェニル-N-メチルアミノ)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

5'-(N-3-ピリジニル-N-メチルアミノ)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

5'-(2-ベンゾフラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン];

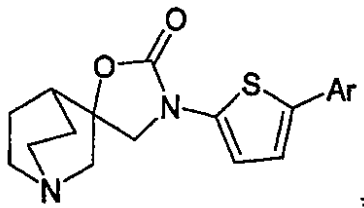
5'-(2-ベンゾチアゾリル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]; 及び

5'-(3-ピリジニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-(3'H)-フロ[2,3-b]ピリジン]。

【０１０６】

本発明により有用な化合物には、また、式8の化合物が含まれる:

【化１０】



式8

【０１０７】

式8において、Arは炭素環式又は複素環式のどちらかの、非置換又は置換のどちらかの

アリール基である。

【０１０８】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれが参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第05/005435号及び同第06/065209号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【０１０９】

一般式8による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

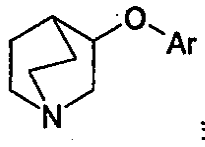
3'-(5-フェニルチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン、及び

3'-(5-(3-ピリジニル)チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン。

【０１１０】

本発明により有用な化合物には、また、式9の化合物が含まれる:

【化１１】



式9

【０１１１】

式9において、Arは、炭素環式又は複素環式のどちらかの、単環式又は縮合多環式のどちらかの、非置換又は置換された(好ましくは、アリール又はアリールオキシ置換基で)アリール基である。

【０１１２】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれが参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第04/016608号、同第05/066166号、同第05/066167号、同第07/018738号、及び米国特許第7,160,876号中にα7の選択的リガンドとして開示されている。

【０１１３】

一般式9による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

2-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1H-インドール;

3-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1H-インドール;

4-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1H-インドール;

5-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1H-インドール;

6-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1H-インドール;

5-[6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)ピリダジン-3-イル]-1H-インドール;

4-[6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)ピリダジン-3-イル]-1H-インドール;

5-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-3-メチル-1H-インダゾール;

5-[2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)ピリミジン-5-イル]-1H-インドール;

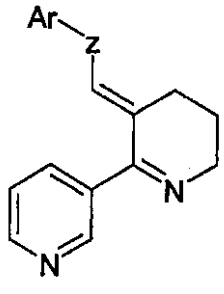
及び

6-[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルオキシ)フェニル]-1,3-ベンゾチアゾ-3-アミン。

【０１１４】

本発明により有用な化合物には、また、式10の化合物が含まれる:

【化１２】



式10

【０１１５】

式10において、Arは、非置換又は置換されたフェニル基であり、Zは-CH=CH-又は共有結合のどちらかである。

【０１１６】

このような化合物は、例えば、そのそれぞれが参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第92/15306号、同第94/05288号、同第99/10338号、同第04/019943号、同第04/052365号、及び同第06/133303号、並びに米国特許第5,741,802号、及び同第5,977,144号中にα7のリガンドとして開示されている。

【０１１７】

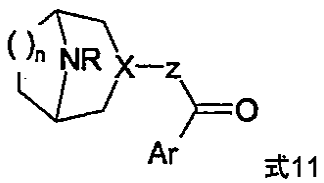
一般式10による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:

3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-ヒドロキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-メトキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-アミノベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-イソプロポキシベンジリデン)アナバセイン;
3-(4-アセチルアミノシンナミリデン)アナバセイン;
3-(4-ヒドロキシシンナミリデン)アナバセイン;
3-(4-メトキシシンナミリデン)アナバセイン;
3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシシンナミリデン)アナバセイン;
3-(2,4-ジメトキシシンナミリデン)アナバセイン; 及び
3-(4-アセトキシシンナミリデン)アナバセイン。

【０１１８】

本発明により有用な化合物には、また、式11の化合物が含まれる:

【化１３】



式11

【０１１９】

式11において、nは1又は2であり;RはH又はアルキル、しかし最も好ましくはメチルであり;Xは窒素又はCHであり;ZはNH又は共有結合であり、且つXが窒素であるときは、Zは共有結合でなければならず;Arは、それぞれの場合に描かれたカルボニルに対して3の位置を介して結合されたインドリル、インダゾリル、1,2-ベンズイソキサゾリル又は1,2-ベンズイソチアゾリル部分である。

【０１２０】

このような化合物は、例えば、参照によりその全体で本明細書に組み込まれるPCT国際公開第06/001894号中にα7のリガンドとして開示されている。

【０１２１】
一般式11による特定の実施形態には、次の化合物又はその薬学的に許容される塩が含まれる:
(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(2-チエニル)-7H-インダゾール-3-カルボキサミド;
3-((3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)カルボニル)-7H-インダゾール;
3-((8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)カルボニル)-7H-インダゾール;
5-メトキシ-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.2.1]ノナ-3-イル)-7H-インダゾール-3-カルボキサミド; 及び
6-メトキシ-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.2.1]ノナ-3-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサミド。

【０１２２】
当業者が認識するように、提供される化合物を、医薬組成物として製剤化して、有効量で採用されると、対象の関連するニコチン性受容体部位と相互に作用し、広範な種類の状態及び障害を治療及び予防するための治療剤として作用する本発明の化合物を組み込むことができる。該医薬組成物は、罹患障害に苦しむ又は罹患障害の臨床的発現を示している個体に対して治療的利益を提供し、それらの組成物内の化合物は、有効量で採用されると、(i)ニコチン性の薬理作用を示し、例えば、ニコチン性受容体を活性化するための薬理学的アゴニストとして作用することによって関連するニコチン性受容体部位に影響を及ぼすか、又は(ii)神経伝達物質の分泌を誘発し、それゆえ、それらの疾患に伴う症状を予防又は抑制するか、或いはその双方で作用すると考えられる。

【０１２３】
本発明は、さらに、有効量の本発明の式の化合物並びにその塩及び溶媒和物、並びに1種又は複数の薬学的に許容される担体、賦形剤又は添加剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の式の化合物(その塩及び溶媒和物を含む)は、本明細書に記載の通りである。担体(群)、賦形剤(群)、又は添加剤(群)は、製剤中の他の成分と適合性があり、且つ該医薬組成物の受容者にとって有害ではないという意味で許容されなければならない。

【０１２４】
本発明の別の態様によれば、本発明の式の化合物(その塩、溶媒和物、又はプロドラッグを含む)を1種又は複数の薬学的に許容される担体、賦形剤又は添加剤と混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。

【０１２５】
合成実施例
(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩
(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩に関する次の大規模合成が代表的である。

【０１２６】
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
機械式撹拌機、温度プローブ及び冷却器を備えた100Lガラス製反応フラスコに、窒素雰囲気下で3-キヌクジノン塩酸塩(8.25kg、51.0モル)及びメタノール(49.5L)を添加した。水酸化カリウム(5.55kg、99.0モル)を、粉末用ロートを介してほぼ30分にわたって添加すると、反応温度は50℃～56℃に上昇した。ほぼ2時間にわたって、反応混合物に3-ピリジンカルボキサルデヒド(4.80kg、44.9モル)を添加した。得られた混合物を、薄層クロマトグラフィー(TLC)で反応を監視しながら、20℃±5℃で少なくとも12時間撹拌した。反応が完結したら、焼結ガラスロートを通して反応混合物を濾過し、フィルターケーキをメタノール(74.2L)で洗浄した。濾液を濃縮し、反応フラスコに移送し、水(66.0L)を添加した。懸濁液を、少なくとも30分間撹拌し、濾過し、フィルターケーキを、洗液のpHが7～9となるまで水(90.0L)で洗浄した。固体を真空下に50℃±5℃で少なくとも12時間乾燥して8.58kg(89.3%)の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-オンを得た

。

【０１２７】

(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩

機械式撹拌機、温度プローブ、低圧気体調整システム及び圧力計を備えた72L反応容器に、不活性雰囲気下で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(5.40kg、25.2モル)及びメタノール(40.5L)を添加した。上部空間を窒素で満たし、混合物を撹拌して澄明黄色溶液を得た。フラスコに、10%パラジウム/炭素(50%湿潤品)(270g)を添加した。反応基の雰囲気を、真空ポンプを使用して排気し、上部空間を、10～20インチの水頭圧まで水素で置き換えた。排気及び水素での加圧を2回以上繰り返し、3回目の加圧後に、20インチの水頭圧の水素ガスの下に反応器を放置した。反応混合物を20℃±5℃で少なくとも12時間撹拌し、反応をTLCで監視した。反応が完結したら、懸濁液を、焼結ガラスロート上のセライト(登録商標)545(1.9kg)の床を通して濾過し、フィルターケーキをメタノール(10.1L)で洗浄した。濾液を濃縮して半固体を得て、それを、機械式撹拌機、冷却器及び温度プローブを取り付けた200L反応フラスコに窒素雰囲気下で移送した。半固体をエタノール(57.2L)に溶解し、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(DTTA)(9.74kg、25.2モル)を添加した。撹拌された反応混合物を、少なくとも1時間加熱還流し、さらに少なくとも12時間の間に反応物を15℃～30℃まで冷却した。懸濁液を、卓上フィルターを使用して濾過し、フィルターケーキをエタノール(11.4L)で洗浄した。生成物を真空下に外界温度で乾燥し、11.6kg(収率76.2%、純度を考慮して59.5%)の(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。

【０１２８】

(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩

200Lフラスコに水(46.25L)及び重炭酸ナトリウム(4.35kg、51.8モル)を添加した。完全に溶解したら、ジクロロメタン(69.4L)を添加した。(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩(11.56kg、19.19モル)を添加し、反応混合物を2分～10分間撹拌した。層を少なくとも2分間分離させた(層を分離するのに必要なら水(20L)を追加する)。有機相を取り出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。残った水相にジクロロメタン(34.7L)を添加し、懸濁液を2分～10分間撹拌した。層を2分～10分間分離させた。再び、有機相を取り出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。水相のジクロロメタン(34.7L)での抽出を、上記のようにもう1回繰り返した。各抽出液のサンプルをキラルHPLC分析に供した。硫酸ナトリウムを濾過で除去し、濾液を濃縮して(2S)-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(4.0kg)を固体として得た。

【０１２９】

機械式撹拌機及び温度プローブを取り付けた清浄な100Lガラス製反応フラスコに、(2S)-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(3.8kg)を窒素雰囲気下で移送した。無水テトラヒドロフラン(7.24L)及び(+)-(R)-α-メチルベンジルアミン(2.55L、20.1モル)を添加した。撹拌された反応混合物に、チタン(IV)イソプロポキシド(6.47L、21.8モル)を1時間にわたって添加した。反応物を、窒素雰囲気下で少なくとも12時間撹拌した。反応混合物にエタノール(36.17L)を添加した。反応混合物を-5℃未満まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(1.53kg、40.5モル)を、反応温度を15℃未満に保持しながら分割添加した(この添加に数時間を要した)。次いで、反応混合物を15℃±10℃で少なくとも1時間撹拌した。反応をHPLCで監視し、反応が完結したら(0.5%未満の(2S)-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-オンの残存によって示されるような)、2M水酸化ナトリウム(15.99L)を添加し、混合物を少なくとも10分間撹拌した。反応混合物を、卓上ロート中のセライト(登録商標)545の床を通して濾過した。フィルターケーキをエタノール(15.23L)で洗浄し、濾液を濃縮してオイルを得た。

【０１３０】

濃縮物を、機械式撹拌機及び温度プローブを備えた清浄な100Lガラス製反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。水(1L)を添加し、混合物を0℃±5℃まで冷却した。混合物に2M塩酸(24L)を添加して混合物のpHをpH1に調整した。次いで、混合物を少なくとも10分間撹拌し、2M水酸化ナトリウム(24L)を徐々に添加して混合物のpHをpH14に調整した。混合物を少なくとも10分間撹拌し、水相をジクロロメタン(3×15.23L)で抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウム(2.0kg)上で乾燥し、濾過、濃縮して、(2S,3R)-N-((1R)-フェニルエチル)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(4.80kg、収率84.7%)を得た。

【０１３１】

機械式撹拌機及び温度プローブを備えた22Lガラス製フラスコに、(2S,3R)-N-((1R)-フェニルエチル)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下に移送した。水(4.8L)を添加し、撹拌された混合物を5℃±5℃まで冷却した。反応フラスコに、混合物の温度を25℃未満に保持しながら、濃塩酸(2.97L)を徐々に添加した。生じた溶液を、機械式撹拌機、温度プローブ及び冷却器を備え、エタノール(18L)を含む72L反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。フラスコに10%パラジウム/炭素(50%湿潤品)(311.1g)及びシクロヘキセン(14.36L)を添加した。反応混合物を、還流近辺で少なくとも12時間加熱し、反応をTLCで監視した。反応が完結したら、反応混合物を、45℃未満まで冷却し、焼結ガラスロート上のセライト(登録商標)545(1.2kg)の床を通して濾過した。フィルターケーキをエタノール(3L)ですすぎ洗い、濾液を濃縮して水相を得た。濃縮された濾液に水(500mL)を添加し、この合わせた水層をメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)(2×4.79L)で洗浄した。水相に2M水酸化ナトリウム(19.5L)を添加して混合物のpHをpH14に調整した。次いで、混合物を少なくとも10分間撹拌した。水相をクロロホルム(4×11.96L)で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム(2.34kg)上で乾燥した。濾液を濾過、濃縮して、オイルとして(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(3.49kg、>定量的収率)を得た。

【０１３２】

機械式撹拌機、冷却器及び温度プローブを備えた清浄な100L反応フラスコに、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下で移送した。エタノール(38.4L)及びジ-p-トルオイル-D-酒石酸(3.58kg、9.27モル)を添加した。反応混合物を少なくとも1時間穏やかに加熱還流した。次いで、反応混合物を、15℃～30℃まで冷却しながら少なくとも12時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、フィルターケーキをエタノール(5.76L)で洗浄した。機械式撹拌機、温度プローブ及び冷却器を備えた清浄な100Lガラス製反応フラスコに、フィルターケーキを不活性雰囲気下で移送した。9:1のエタノール/水溶液(30.7L)を添加し、生じたスラリーを少なくとも1時間穏やかに加熱還流した。次いで、反応混合物を、15℃～30℃まで冷却しながら少なくとも12時間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノール(5.76L)で洗浄した。生成物を集め、真空下に50℃±5℃で少なくとも12時間乾燥して、5.63kg(収率58.1%)の(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。

【０１３３】

化合物A:(2S,3R)-N-(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-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

(2R,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩(51.0g、84.5ミリモル)、水(125mL)、2M水酸化ナトリウム(150mL)、及びクロロホルム(400mL)を、分液ロート中で一緒に振とうし、クロロホルム層を抜き取った。水層をクロロホルム(2×200mL、次いで100mL)でさらに3回抽出した。合わせたクロロホルム層を、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ロータリー蒸発により濃縮した。高真空で処理すると、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(18.0g)がオイルとして残った。

【０１３４】

1Lガラス製反応フラスコに、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下で移送した。反応混合物に、ジクロロメタン(500mL)、トリエチルアミン(40mL、0.30モル)、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸(13.5g、94.9ミリモル)及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,1-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)(36.0g、94.9ミリモル)を添加した。混合物を外界温度で一夜撹拌すると、HPLCによれば、その時点で反応は完結していた。反応物に水(200mL)、2M水酸化ナトリウム(200ml)を添加し、生じた混合物を振とうした。ジクロロメタン層、及び水層の200mLジクロロメタン抽出液を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ロータリー蒸発で濃縮して、オイル(定量的収率)を得た。シリカゲル上でメタノール/酢酸エチルのグラジエントで溶離するカラムクロマトグラフィーで精製して、粉末として(2S,3R)-N-(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-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド(22.6g、収率78.5%)を得た。

【０１３５】

(2S,3R)-N-(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-イル)-5-(2-ピリジニル)チオフェン-2-カルボキサミド

(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩から前記のように生成された(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(5.5g、25ミリモル)のサンプルを、500mLガラス製反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。反応混合物に、ジクロロメタン(200mL)、トリエチルアミン(10mL、72ミリモル)、5-(2-ピリジニル)チオフェン-2-カルボン酸(6.0g、29ミリモル)、及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,1-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)(11.1g、29.2ミリモル)を添加した。混合物を外界温度で一夜撹拌すると、HPLCによれば、その時点で反応は完結していた。反応物に水(100mL)、2M水酸化ナトリウム(100mL)を添加し、生じた混合物を振とうした。ジクロロメタン層、及び水層からの250mLジクロロメタンでの2回の抽出液を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ロータリー蒸発で濃縮して、オイル(定量的収率)を得た。シリカゲル上でメタノール/酢酸エチルのグラジエントで溶離するカラムクロマトグラフィーで精製して、粉末として(2S,3R)-N-(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-イル)-5-(2-ピリジニル)チオフェン-2-カルボキサミド(8.0g、収率80%)を得た。

【０１３６】

(2S,3R)-N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

ラセミ性N-(2-((3-ピリジニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、合成、及び医学的治療における有用性は、参照により本明細書に組み込まれる、Mazurovらに対する米国特許第6,953,855号中に記載されている。

【０１３７】

個々の合成ステップは、スケールアップに対するそれらの順応性を異にする。反応は、安全上の懸念、試薬の費用、後処理又は精製の困難性、反応のエネルギー特性(熱力学又は熱動力学)、及び反応収率を含む種々の理由のため、スケールアップされるそれらの能力を欠くことが見出される。小スケール及び大スケールの合成方法の双方とも、本明細書に記載される。

【０１３８】

大規模に実現可能な合成は、ラセミ化が可能なケトンである(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)の動的分割、及び分割されたケトンの(R)-α-メチルベンジルアミンイミン誘導体の立体選択的還元(還元アミノ化)の双方を利用する。

【０１３９】

小スケール

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

水酸化カリウム(56g、0.54モル)をメタノール(420mL)に溶解した。3-キヌクリジノン塩酸塩(75g、0.49モル)を添加し、混合物を外界温度で30分間撹拌した。3-ピリジンカルボキサルデヒド(58g、0.54モル)を添加し、混合物を外界温度で16時間撹拌した。反応混合物は、この間に黄色になり、フラスコの壁面に固体が固着した。固体を壁からこすり落とし、塊を粉砕した。急速に撹拌しながら、水(390mL)を添加した。固体が溶解したら、混合物を4℃で一夜冷却した。結晶を、濾過で集め、水で洗浄し、空気乾燥して80gの黄色固体を得た。濾液をその以前の容積の約10%まで濃縮し、4℃で一夜冷却することによって第二結晶(8g)を得た。双方の結晶は、さらなる変換に関して十分に純粋であった(88g、収率82%)。

【０１４０】

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

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(20g、93ミリモル)を、メタノール(200mL)に懸濁し、46mLの6M塩酸で処理した。10%パラジウム/炭素(1.6g)を添加し、混合物を25psiの水素下で16時間振とうした。混合物を珪藻土を通して濾過し、溶媒をロータリー蒸発によって濾液から除去した。これによって、粗の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-オン塩酸塩が白色ゴム状物(20g)として得られ、それを、続いて2M水酸化ナトリウム(50mL)及びクロロホルム(50mL)で処理し、1時間撹拌した。クロロホルム層を分離し、水相を、2M水酸化ナトリウム(約5mL、pHを10まで上昇させるのに十分な)及び塩化ナトリウム飽和水溶液(25mL)で処理した。この水性混合物をクロロホルム(3×10mL)で抽出し、合わせたクロロホルム抽出液を、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、ロータリー蒸発によって濃縮した。残留物(18g)を温エーテル(320mL)に溶解し、4℃まで冷却した。白色固体を濾別し、小さく分割した冷エーテルで洗浄し、空気乾燥した。濾液をその前の容積の約10%まで濃縮し、4℃で冷却すると、第2結晶が生じた。合わせて16g(79%)の得量が得られた。

【０１４１】

3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

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(3.00g、13.9ミリモル)の撹拌された無水メタノール(20mL)溶液に、1M塩化亜鉛/エーテル溶液(2.78mL、2.78ミリモル)を窒素下で添加した。外界温度で30分間撹拌した後、この混合物を固形ギ酸アンモニウム(10.4g、167ミリモル)で処理した。外界温度でさらに1時間撹拌した後、固形シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.75g、27.8ミリモル)を分割添加した。次いで、反応物を外界温度で一夜撹拌し、水(約5mL)を添加して反応を終結した。反応を止めた反応物を、5M水酸化ナトリウム(10mL)とクロロホルム(20mL)との間に分配した。水層をクロロホルム(20mL)で抽出し、合わせた有機層、乾燥(硫酸ナトリウム)、濾過、濃縮した。これにより、2.97gの黄色ゴム状物が残った。GCMS分析は、生成物が、痕跡量の対応するアルコールに加えて、シス及びトランスアミンの1:9混合物であることを示した(総質量回収率98%)。

【０１４２】

(2R,3S)及び(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

粗3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(1:9シス/トランスの6.00g、27.6ミリモル)のメタノール(20mL)撹拌溶液に、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(5.33g、13.8ミリモル)を添加した。完全に溶解した後、澄明溶液を、次いで、ロータリー蒸発によって濃縮して固形物とした。固体を最小量の沸騰メタノール(約5mL)に溶解した。溶液を、初めは外界温度まで徐々に(1時間)、次いで5℃で約4時間、最後に-5℃で一夜冷却した。沈殿した塩を、吸引濾過で集め、5mLのメタノールから再結晶した。空気乾燥すると、1.4gの白色固体が残り、それをクロロホルム(5mL)と2M水酸化ナトリウム(5mL)との間に分配した。クロロホルム層、及び水層からの5mLクロロホルム抽出液を合わせ、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、濃縮して、無色のオイル(0.434g)を得た。この遊離塩基のエナンチオマー純度を、一部をそのN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンアミドへ転換

し、次いでそれを、LCMSを使用してジアステレオマー純度(98%)について分析することによって測定した。

【０１４３】

最初の結晶化からの母液を、2M水酸化ナトリウムで塩基性(約pH11)とし、クロロホルム(10mL)で2回抽出した。クロロホルム抽出液を、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、濃縮してオイルを得た。このアミン(3.00g、13.8ミリモル)をメタノール(10mL)に溶解し、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸(2.76g、6.90ミリモル)で処理した。溶解を助けるために混合物を温め、次いで、-5℃まで徐々に冷却し、一夜そのままにした。沈殿物を、吸引濾過で集め、メタノールから再結晶し、乾燥した。これにより、1.05gの白色固体が残った。塩を遊離塩基に転換し(収量=0.364g)、エナンチオマー純度(97%)を、他のエナンチオマーに関して前記したようなプロリンアミド法を使用して評価した。

【０１４４】

N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドのトランス異性体1

ベンゾフラン-2-カルボン酸(0.28g、1.7ミリモル)及びトリエチルアミン(0.24mL、0.17g、1.7ミリモル)の無水ジクロロメタン(5mL)溶液にジフェニルクロロホスフェート(0.35mL、0.46g、1.7ミリモル)を滴加した。外界温度で30分間撹拌した後、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.337g、1.55ミリモル)(ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩から誘導される)及びトリエチルアミン(0.24mL、0.17g、1.7ミリモル)の無水ジクロロメタン(5mL)溶液を添加した。反応混合物を、外界温度で一夜撹拌し、次いで、10%水酸化ナトリウム(1mL)で処理した。2相混合物を分離し、有機層を、Genevac遠心エバポレーターで濃縮した。残留物を、メタノール(6mL)に溶解し、C18シリカゲルカラム上で溶離液として0.05%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水のグラジエントを使用するHPLCで精製した。選択した画分を濃縮し、得られた残留物をクロロホルムと重炭酸ナトリウム飽和水溶液との間へ分配し、クロロホルムを蒸発させると、0.310g(収率42%)の白色粉末が得られた(GCMSによれば純度95%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.52 (m, 1H).

この材料(トランスエナンチオマー1)は、キラルクロマトグラフィー分析によって、その絶対配置が2S,3Rである(X線結晶解析によって確立された)材料と同一であると後に判定された。

【０１４５】

N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドのトランス異性体2

ベンゾフラン-2-カルボン酸(75mg、0.46ミリモル)(ジ-p-トルオイル-L-酒石酸塩から誘導されたもの)及びトリエチルアミン(64μL、46mg、0.46ミリモル)の無水ジクロロメタン(1mL)溶液にジフェニルクロロホスフェート(96μL、124mg、0.46ミリモル)を滴加した。外界温度で45分間撹拌した後、(2R,3S)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.10g、0.46ミリモル)及びトリエチルアミン(64μL、46mg、0.46ミリモル)の無水ジクロロメタン(1mL)溶液を添加した。反応混合物を、外界温度で一夜撹拌し、次いで、10%水酸化ナトリウム(1mL)で処理した。2相混合物を分離し、有機層、及び水層のクロロホルム抽出液(2mL)をロータリー蒸発によって濃縮した。残留物を、メタノールに溶解し、C18シリカゲルカラム上で溶離液として0.05%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水のグラジエントを使用するHPLCで精製した。

【０１４６】

選択した画分を濃縮し、得られた残留物をクロロホルムと重炭酸ナトリウム飽和水溶液との間へ分配し、クロロホルムを蒸発させると、82.5mg(収率50%)の白色粉末が得られた。NMRスペクトルは、(2S,3R)異性体に関して得られたものと同一であった。

【０１４７】

この材料(トランスエナンチオマー2)の直接的前駆体は、2S,3R化合物(トランスエナンチオマー1)の直接的前駆体に対してエナンチオマー性であり、トランスエナンチオマー2の絶対配置は、2R,3Sであると推定される。

【０１４８】

大スケール

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

機械式撹拌機、温度プローブ、及び冷却器を備えた100Lガラス製反応フラスコに、窒素雰囲気下で3-キヌクリジノン塩酸塩(8.25kg、51.0モル)及びメタノール(49.5L)を添加した。水酸化カリウム(5.55kg、99.0モル)を、粉末用ロートを介してほぼ30分にわたって添加すると、反応温度は50℃～56℃に上昇した。ほぼ2時間にわたって、反応混合物に3-ピリジンカルボキサルデヒド(4.80kg、44.9モル)を添加した。得られた混合物を、薄層クロマトグラフィー(TLC)で監視しながら、20℃±5℃で少なくとも12時間撹拌した。反応が完結したら、反応混合物を、焼結ガラスロートを通して濾過し、フィルターケーキをメタノール(74.2L)で洗浄した。濾液を濃縮し、反応フラスコに移送し、水(66.0L)を添加した。懸濁液を、少なくとも30分間撹拌し、濾過し、フィルターケーキを、洗液のpHが7～9となるまで水(90.0L)で洗浄した。固体を真空下に50℃±5℃で少なくとも12時間乾燥して8.58kg(89.3%)の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-オンを得た。

【０１４９】

(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩

機械式撹拌機、温度プローブ、低圧気体調整システム、及び圧力計を備えた72Lの反応容器に、不活性雰囲気下で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(5.40kg、25.2モル)及びメタノール(40.5L)を添加した。上部空間を窒素で満たし、混合物を撹拌して澄明黄色溶液を得た。フラスコに、10%パラジウム/炭素(50%湿潤品)(270g)を添加した。反応器の雰囲気を、真空ポンプを使用して排気し、上部空間を、10～20インチの水頭圧まで水素で置き換えた。排気及び水素での加圧をさらに2回繰り返し、3回目の加圧後に、20インチの水頭圧の水素ガスの下に反応器を放置した。反応混合物を20℃±5℃で少なくとも12時間撹拌し、反応をTLCで監視した。反応が完結したら、懸濁液を、焼結ガラスロート上のセライト(登録商標)545(1.9kg)の床を通して濾過し、フィルターケーキをメタノール(10.1L)で洗浄した。濾液を濃縮して半固体を得て、それを、機械式撹拌機、冷却器及び温度プローブを取り付けた200L反応フラスコに窒素雰囲気下で移送した。半固体をエタノール(57.2L)に溶解し、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(DTTA)(9.74kg、25.2モル)を添加した。撹拌された反応混合物を、少なくとも1時間加熱還流し、さらに少なくとも12時間の間に反応物を15℃～30℃まで冷却した。懸濁液を、卓上フィルターを使用して濾過し、フィルターケーキをエタノール(11.4L)で洗浄した。生成物を真空下に外界温度で乾燥し、11.6kg(収率76.2%、純度を考慮して59.5%)の(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。

【０１５０】

(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩

200Lフラスコに水(46.25L)及び重炭酸ナトリウム(4.35kg、51.8モル)を添加した。完全に溶解したら、ジクロロメタン(69.4L)を添加した。(2S)-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-オンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩(11.56kg、19.19モル)を添加し、反応混合物を2分～10分間撹拌した。層を少なくとも2分間分離させた(層を分離するのに必要なら水(20L)を追加した)。有機相を取り出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。残っている水相にジクロロメタン(34.7L)を添加し、懸濁液を2分～10分間撹拌した。層を2分～10分間分離させた。再び、有機相を取り出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。水相のジクロロメタン(34.7L)での抽出を、上記のようにもう1回繰り返した。各抽出のサンプルをキラルHPLC分析に供した。硫酸ナトリウムを濾過で除去し、濾液を濃縮

して(2S)-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(4.0kg)を固体として得た。

【０１５１】

機械式撹拌機及び温度プローブを取り付けた清浄な100Lガラス製反応フラスコに、(2S)-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(3.8kg)を窒素雰囲気下で移送した。無水テトラヒドロフラン(7.24L)及び(+)-(R)-α-メチルベンジルアミン(2.55L、20.1モル)を添加した。撹拌された反応混合物に、チタン(IV)イソプロポキシド(6.47L、21.8モル)を1時間にわたって添加した。反応物を、窒素雰囲気下で少なくとも12時間撹拌した。反応混合物にエタノール(36.17L)を添加した。反応混合物を-5℃未満まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(1.53kg、40.5モル)を、反応温度を15℃未満に保持しながら分割添加した(この添加に数時間を要した)。次いで、反応混合物を15℃±10℃で少なくとも1時間撹拌した。反応をHPLCで監視し、反応が完結したら(0.5%未満の(2S)-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-オンの残存によって示されるような)、2M水酸化ナトリウム(15.99L)を添加し、混合物を少なくとも10分間撹拌した。反応混合物を、卓上ロート中のセライト(登録商標)545の床を通して濾過した。フィルターケーキをエタノール(15.23L)で洗浄し、濾液を濃縮してオイルを得た。

【０１５２】

濃縮物を、機械式撹拌機及び温度プローブを備えた清浄な100Lガラス製反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。水(1L)を添加し、混合物を0℃±5℃まで冷却した。混合物に2M塩酸(24L)を添加して混合物のpHをpH1に調整した。次いで、混合物を少なくとも10分間撹拌し、2M水酸化ナトリウム(24L)を徐々に添加して、混合物のpHをpH14に調整した。混合物を少なくとも10分間撹拌し、水相をジクロロメタン(3×15.23L)で抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウム(2.0kg)上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(2S,3R)-N-((1R)-フェニルエチル)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(4.80kg、収率84.7%)を得た。

【０１５３】

機械式撹拌機及び温度プローブを備えた22Lガラス製フラスコに、(2S,3R)-N-((1R)-フェニルエチル)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下で移送した。水(4.8L)を添加し、撹拌された混合物を5℃±5℃まで冷却した。反応フラスコに、混合物の温度を25℃未満に保持しながら、濃塩酸(2.97L)を徐々に添加した。生じた溶液を、機械式撹拌機、温度プローブ及び冷却器を備え、エタノール(18L)を含む72L反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。フラスコに10%パラジウム/炭素(50%湿潤品)(311.1g)及びシクロヘキセン(14.36L)を添加した。反応混合物を、還流近辺で少なくとも12時間加熱し、反応をTLCで監視した。反応が完結したら、反応混合物を、45℃未満まで冷却し、焼結ガラスロート上のセライト(登録商標)545(1.2kg)の床を通して濾過した。フィルターケーキをエタノール(3L)ですすぎ洗い、濾液を濃縮して水相を得た。濃縮された濾液に水(500mL)を添加し、この合わせた水層をメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)(2×4.79L)で洗浄した。水相に2M水酸化ナトリウム(19.5L)を添加して、混合物のpHをpH14に調整した。次いで、混合物を少なくとも10分間撹拌した。水相をクロロホルム(4×11.96L)で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム(2.34kg)上で乾燥した。濾液を濾過、濃縮して、オイルとして(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(3.49kg、>定量的収率)を得た。

【０１５４】

機械式撹拌機、冷却器及び温度プローブを備えた清浄な100L反応フラスコに、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下で移送した。エタノール(38.4L)及びジ-p-トルオイル-D-酒石酸(3.58kg、9.27モル)を添加した。反応混合物を、少なくとも1時間穏やかに加熱還流した。次いで、反応混合物を、15℃～30℃まで冷却しながら少なくとも12時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、フィルターケーキをエタノール(5.76L)で洗浄した。機械式撹拌機、温度プローブ、及び冷却器を備えた清浄な100Lガラス製反応フラスコに、フィルターケーキを不活性雰囲気下で移

送した。9:1のエタノール/水溶液(30.7L)を添加し、生じたスラリーを少なくとも1時間穏やかに加熱還流した。次いで、反応混合物を、15℃～30℃まで冷却しながら少なくとも12時間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノール(5.76L)で洗浄した。生成物を集め真空下に50℃±5℃で少なくとも12時間乾燥して、5.63kg(収率58.1%)の(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。

【０１５５】

(2S,3R)-N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

機械式撹拌機を備えた72Lガラス製反応フラスコに、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩(3.64kg、5.96モル)及び10%塩化ナトリウム水溶液(14.4L、46.4モル)を不活性雰囲気下で添加した。撹拌された混合物に5M水酸化ナトリウム(5.09L)を添加して、混合物のpHをpH14に調整した。次いで、混合物を少なくとも10分間撹拌した。水溶液をクロロホルム(4×12.0L)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム(1.72kg)上で乾燥した。合わせた有機層を濾過し、濾液を濃縮して(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(1.27kg)をオイルとして得た。

【０１５６】

機械式撹拌機を備えた50Lガラス製反応フラスコに、(2S,3R)-3-アミノ-2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを不活性雰囲気下で移送した。反応混合物に、ジクロロメタン(16.5L)、トリエチルアミン(847mL、6.08モル)、ベンゾフラン-2-カルボン酸(948g、5.85モル)及びO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,1-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)(2.17kg、5.85モル)を添加した。混合物を外界温度で少なくとも4時間撹拌し、反応をHPLCで監視した。反応が完結したら、反応混合物に10%炭酸カリウム水溶液(12.7L、17.1モル)を添加し、混合物を少なくとも5分間撹拌した。層を分離し、有機相を10%ブライン(12.7L)で洗浄した。層を分離し、有機相を15℃±10℃まで冷却した。反応混合物に3M塩酸(8.0L)を徐々に添加して、混合物のpHをpH1に調整した。次いで、混合物を少なくとも5分間撹拌し、層を少なくとも5分間分配させた。固体を、卓上フィルターを使用して濾過した。濾液の層を分離し、ロートからの水相及び固体を反応フラスコに移送した。フラスコに、3M水酸化ナトリウム(9.0L)を徐々に分割添加して混合物のpHをpH14に調整した。水相をジクロロメタン(2×16.5L)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム(1.71kg)上で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して黄色固体として(2S,3R)-N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(1.63kg、収率77.0%)を得た。

【０１５７】

(2S,3R)-N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドp-トルエンスルホン酸塩

箱入り大型ガラス瓶中に、(2S,3R)-N-(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-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(1.62kg、4.48モル)及びジクロロメタン(8.60kg)を添加した。溶液中の材料の重量/重量パーセントを、HPLC分析により測定した。溶液を濃縮してオイルとし、アセトン(4L)を添加し、混合物を濃縮してオイル状固体とした。ロータリーエバポレーターのナスフラスコ中のオイル状固体にさらなるアセトン(12L)を添加し、生じたスラリーを、機械式撹拌機、冷却器、温度プローブ、及び冷却器を備えた50Lガラス製反応フラスコに不活性雰囲気下で移送した。反応混合物を50℃±5℃まで加熱した。溶液に水(80.7g)を添加し、少なくとも10分間撹拌した。反応混合物にp-トルエンスルホン酸(853g、4.44モル)をほぼ15分にわたって分割添加した。反応混合物を加熱還流し、その温度に少なくとも30分間保持して溶液を得た。反応物を、ほぼ2時間にわたって40℃±5℃まで冷却した。ほぼ1.5時間にわたって酢酸イソプロピル(14.1L)を添加した。反応混合物を、少なくとも10時間にわたって外界温度まで徐々に冷却した。混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸イソプロピル(3.5L)で洗浄した。単離された生成

物を真空下に105℃±5℃で2時間～9時間乾燥して、2.19kg(収率88.5%)の(2S,3R)-N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドp-トルエンスルホン酸塩を得た。mp 226～228℃。^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (m, J = 5.1, 1H), 7.63 (d, J = 7.9, 1H), 7.54 (d, J = 7.8, 1H), 7.49 (d, J = 8.1, 2H), 7.37 (m, J = 8.3, 1H), 7.33 (m, J = 8.3, 6.9, 1.0, 1H), 7.18 (m, J = 7.8, 6.9, 1.0, 1H), 7.14 (d, J = 8.1, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.9, 5.1, 1H), 4.05 (m, J = 7.7, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.2, 4.7, 1H), 3.02 (dd, J = 13.2, 11.5, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 157.2, 154.1, 150.1, 148.2, 146.4, 145.2, 138.0, 137.0, 130.9, 128.2 (2), 126.9, 126.8, 125.5 (2), 123.7, 123.3, 122.7, 111.7, 100.7, 61.3, 50.2, 48.0, 40.9, 33.1, 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

この材料のサンプルを、水酸化ナトリウム水溶液での処理、及びクロロホルムでの抽出によって遊離塩基に転換した(塩の選択研究で使用するため)。クロロホルムを完全に蒸発させると、灰白色の粉末、mp 167～170℃が残り、それは次のスペクトル特性を有した。陽イオンエレクトロスプレーMS[M+H]$^{+}$イオン m/z=362。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (m, J = 7.7, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 4.7, 7.7 Hz, 1H), 3.71 (m, J = 7.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.1, 154.1, 150.1, 149.1, 146.8, 136.4, 135.4, 127.1, 126.7, 123.6, 122.9, 122.6, 111.8, 109.3, 61.9, 53.4, 49.9, 40.3, 35.0, 28.1, 26.1, 19.6.

モノ塩酸塩(実施例5参照)をX線結晶解析に供した。得られた結晶構造は、2S,3Rの絶対配置を立証した。

【０１５８】

実施例5:(2S,3R)-N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド塩酸塩の合成

8.5mLの冷却されたTHFに濃塩酸(12Mを1.93mL、23.2ミリモル)を滴加することによって塩酸/THF溶液を調製した。該溶液を外界温度まで温めた。丸底フラスコに、(2S,3R)-N-(2-((3-ピリジニル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクチ-3-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(8.49g、23.5ミリモル)及びアセトン(85mL)を添加した。混合物を撹拌し、完全な溶液が得られるまで45～50℃で加熱した。上で調製した塩酸/THF溶液を、移行の際に使用される追加のTHF(1.5mL)と共に5分間で滴加した。酸溶液の添加中に、顆粒状の白色固体が生じ始めた。混合物を外界温度まで冷却し、一夜(16時間)撹拌した。固体を吸引濾過で集め、フィルターケーキをアセトン(10mL)で洗浄し、固体を30分間吸引して空気乾燥した。固体を、真空オーブン中、75℃で2時間さらに乾燥して8.79gの微細白色結晶(収率94%)を得た。mp 255～262℃。キラルLC分析によれば、純度は98.8%(270nm)であった。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)は、溶媒の残存を示さず、単分子の化学量論を裏付ける。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.7 (広幅 s, 1H - 四級アンモニウム), 8.80 (広幅 s, 1H - アミド H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.05-3.55 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).この塩のX線結晶解析は、立体化学的帰属及び化学量論を立証した。

【０１５９】

生物学的実施例

本明細書中で使用する場合、「アゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を刺激する物質である。刺激は、特定のアッセイの文脈中で定義されるか、或いは当業者によって認識されるように、実質的に類似の環境下で特定の結合パートナーの「アゴニ

スト」又は「アンタゴニスト」として認められている因子又は物質との比較をしている本明細書中の考察から文献で明らかであることもある。刺激は、アゴニスト又は部分アゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘発され、アロステリック効果を含むことのできる、特定の効果又は機能の増大との関連で定義することができる。

【０１６０】

本明細書中で使用する場合、「アンタゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を阻害する物質である。阻害は、特定のアッセイの文脈中で定義されるか、或いは当業者によって認識されるように、実質的に類似の環境下で特定の結合パートナーの「アゴニスト」又は「アンタゴニスト」として認められている因子又は物質と比較をしている本明細書中の考察から文献で明らかであることもある。阻害は、アンタゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘発され、アロステリック効果を含むことのできる、特定の効果又は機能の低下との関連で定義することができる。

【０１６１】

本明細書中で使用する場合、「部分アゴニスト」又は「部分アンタゴニスト」は、それぞれその結合パートナーに対して、それぞれ十分又は完全にはアゴニスト性又はアンタゴニスト性でないあるレベルの刺激又は阻害を提供する物質である。刺激、及びそれゆえ阻害は、アゴニスト、アンタゴニスト、又は部分アゴニストと定義される任意の物質又は物質群の部類に関して本質的に定義されることが認識されるであろう。

【０１６２】

本明細書中で使用する場合、「本質的活性」又は「効力」は、結合パートナー複合体の生物学的有効性にある程度関連する。受容体の薬理学に関して、本質的活性又は効力を定義すべき文脈は、結合パートナー複合体(例えば、受容体/リガンド)の文脈、及び特定の生物学的結果に関連する活性の考察によって決まる。例えば、一部の状況において、本質的活性は、関与する特定の第2メッセンジャー系に応じて異なる可能性がある。このような教示に関して参照により本明細書に組み込まれるHoyer,D.及びBoddeke,H.、Trends Pharmacol.Sci.14(7):270～5(1993)を参照されたい。このような文脈的に特定な評価がどこで関連し、それらが本発明の文脈中でどのように関連する可能性があるのかは、当業者にとって明白であろう。

【０１６３】

本明細書中で使用する場合、受容体の調節には、受容体のアゴニズム、部分アゴニズム、アンタゴニズム、部分アンタゴニズム、又は逆アゴニズムが含まれる。

【０１６４】

本明細書中で使用する場合、その放出が本明細書に記載の化合物によって仲介される神経伝達物質には、限定はされないが、アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、及びグルタメートが含まれ、本明細書に記載の化合物は、α7又はα4β2、或いはCNS NNRの双方のサブタイプでモジュレーターとして機能する。

【０１６５】

CNS障害

認識されるように、本明細書に記載の化合物のnAChR薬理学に基づいて、該化合物及びそれらの医薬組成物は、神経変性障害、神経精神障害、神経障害、及び耽溺を含む種々のCNS障害の治療又は予防において有用である。該化合物及びそれらの医薬組成物は、加齢性などの認知障害及び機能不全、感染性病原体又は代謝障害によるものを含む注意力障害及び認知症を治療又は予防するために;神経保護を提供するために;痙攣及び多発性脳梗塞を治療するために;気分障害、衝動、及び耽溺行動を治療するために;痛覚脱失を提供するために;サイトカイン及び核因子κBによって仲介されるような炎症を制御するために;炎症性障害を治療するために;疼痛軽減を提供するために;且つ細菌、真菌、及びウイルス感染症を治療するための抗感染薬のように感染症を治療するために使用することができる。本発明の化合物及び医薬組成物を使用して治療又は予防できる障害、疾患及び状態の中には、次のものがある:加齢関連記憶機能障害(AAMI)、軽度認知機能障害(MCI)、加齢性認知低下(ARCD)、初老期認知症、早発性アルツハイマー病、老人性認知症、アルツハイマー型

認知症、アルツハイマー病、認知症を伴わない認知機能障害(CIND)、レビー小体認知症、HIV認知症、AIDS認知症複合、血管性認知症、ダウン症候群、頭部外傷、外傷性脳傷害(TBI)、ボクサー認知症、クロイツフェルトヤコブ病及びプリオン病、脳卒中、虚血、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害、失読症、統合失調症、統合失調様障害、統合失調感情障害、統合失調症における認知機能不全、統合失調症における認知障害、パーキンソニズム(パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、グアムのパーキンソニズム-認知症、前頭側頭葉型パーキンソン型認知症(FTDP)を含む)、ピック病、ニューマン-ピック病、ハンチントン病、ハンチントン舞踏病、遅発性ジスキネジア、多動、進行性核上性麻痺、進行性核上性不全麻痺、ムズムズ脚症候群、クロイツフェルト-ヤコブ病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、運動神経疾患(MND)、多系統萎縮症(MSA)、大脳皮質基底核変性症、ギラン-バレー症候群(GBS)及び慢性炎症性脱髄製多発ニューロパチー(CIDP)、癲癇、常染色体優性夜間前頭葉癲癇、躁病、不安、鬱病、月経前不安、パニック障害、過食症、食欲不振症、過眠症、日中の過剰な眠気、双極性障害、全般性不安障害、強迫性障害、激怒突発、反抗挑戦性障害、トウレット症候群、自閉症、薬物及びアルコール耽溺、タバコ耽溺、肥満、悪液質、乾癬、狼瘡、急性胆管炎、アフタ性口内炎、潰瘍、喘息、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、痙攣性ジストニア、下痢、便秘、回腸嚢炎、ウイルス性肺炎、関節炎(リウマチ様関節炎及び骨関節炎を含む)、内毒血症、敗血症、アテローム性動脈硬化症、特発性肺線維症、急性疼痛、慢性疼痛、ニューロパチー、尿失禁、糖尿病、及び腫瘍形成。

【０１６６】

認知機能障害又は機能不全には、統合失調症及びその他の精神病性障害などの精神障害又は状態(限定はされないが、精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、及び全身性医学的状態による精神病性障害を含む)、認知症及びその他の認知障害(限定はされないが、軽度認知機能障害、初老期認知症、アルツハイマー病、老人性認知症、アルツハイマー型認知症、加齢性記憶機能障害、レビー小体認知症、血管性認知症、AIDS認知症複合、失読症、パーキンソン病、パーキンソン病の認知機能障害及び認知症を含むパーキンソニズム、多発性硬化症の認知機能障害、外傷性脳傷害に起因する認知機能障害、その他の全身性医学状態による認知症を含む)、不安障害(限定はされないが、広場恐怖症を伴わないパニック障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、特定の恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、及び全身性医学的状態による全般性不安障害を含む)、気分障害(限定はされないが、大鬱病性障害、気分変調性障害、双極性鬱病、双極性躁病、双極性I型障害、躁病に伴う鬱病、鬱病性又は混合性エピソード、双極性II型障害、気分循環性障害、及び全身性医学的状態による気分障害を含む)、睡眠障害(限定はされないが、睡眠不全障害、原発性不眠症、原発性過眠症、過眠症、睡眠時随伴障害、悪夢障害、睡眠時驚愕障害及び夢遊病障害を含む)、精神遅滞、学習障害、運動能力障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥及び破壊的行動障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害、乳児期、小児期又は成人期の栄養補給及び摂食障害、チック障害、排泄障害、物質関連障害(限定はされないが、物質依存症、物質乱用、物質中毒、物質脱離、アルコール関連障害、アンフェタミン又はアンフェタミン様関連障害、カフェイン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、ニコチン関連障害、オピオイド関連障害、フェンシクリジン又はフェンシクリジン様関連障害、及び鎮静-、催眠-又は抗不安剤関連障害を含む)、人格障害(限定はされないが、強迫性人格障害及び衝動制御障害を含む)が付随する可能性がある。

【０１６７】

上記の状態及び障害は、例えば、このような状態及び障害の定義に関して参照により本明細書に組み込まれる、米国精神医学会「精神障害の診断・統計マニュアル」第4版、テキスト改訂版、ワシントンDC、米国精神医学会、2000中でさらに詳細に考察されている。このマニュアルは、また、物質の使用、乱用、及び依存に関連した症状及び診断的特徴に関してより詳細に参照され得る。

【０１６８】
炎症
神経系は、主に迷走神経を介して、マクロファージ腫瘍壊死因子(TNF)の放出を阻害することによって、生来の免疫応答の大きさを調節することが知られている。この生理学的機構は、「コリン作動性抗炎症経路」として知られている(例えば、Tracey「The inflammatory reflex」Nature 420:853～9(2002)を参照されたい)。過剰な炎症及び腫瘍壊死因子の合成は、種々の疾患における罹患率さらには死亡率の原因となる。これらの疾患には、限定はされないが、内毒素血症、リウマチ様関節炎、骨関節炎、乾癬、喘息、アテローム性動脈硬化症、特発性肺線維症、及び炎症性腸疾患が含まれる。
【０１６９】
本明細書に記載の化合物を投与することによって治療又は予防することのできる炎症状態には、限定はされないが、慢性及び急性の炎症、乾癬、内毒素血症、痛風、急性偽痛風、急性痛風性関節炎、関節炎、リウマチ様関節炎、骨関節炎、同種移植片拒絶、慢性移植拒絶、喘息、アテローム性動脈硬化症、単核-食細胞依存性肺傷害、特発性肺線維症、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、鎌状赤血球症における急性胸部症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性胆管炎、アフタ性口内炎、回腸嚢炎、糸球体腎炎、ループス腎炎、血栓症、及び移植片対宿主反応が含まれる。
【０１７０】
細菌及び/又はウイルス感染に伴う炎症応答
多くの細菌及び/又はウイルス感染症には、毒素の形成、並びに細菌若しくはウイルス及び/又は毒素に対する身体の本来的応答によってもたらされる副作用が伴う。上で考察したように、感染に対する身体の応答は、しばしば、かなりの量のTNF及び/又はその他のサイトカインの生成を伴う。これらのサイトカインの過剰発現は、敗血症性ショック(細菌が敗血症である場合)、エンドトキシンショック、尿路性敗血症、及び毒素性ショック症候群などの重大な傷害をもたらすことがある。
【０１７１】
サイトカインの発現は、NNRによって仲介され、これらの受容体のアゴニスト又は部分アゴニストを投与することによって発現を阻害することができる。したがって、これらの受容体のアゴニスト又は部分アゴニストである本明細書に記載の化合物を使用して、細菌感染並びにウイルス及び真菌感染に伴う炎症応答を最小化することができる。このような細菌感染症の例には、炭疽病、ボツリヌス症、及び敗血症が含まれる。これらの化合物の一部は、また、抗微生物特性を有する可能性がある。
【０１７２】
これらの化合物は、また、細菌、ウイルス及び真菌感染症を管理するための抗生物質、抗ウイルス剤及び抗真菌剤などの既存療法と組み合わせた補助療法として使用することができる。また、抗毒素を使用して、感染性病原体によって産生された毒素に結合させ、結合された毒素が炎症応答を生み出すことなしに身体を通過することを可能にすることができる。抗毒素の例は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるBundleらへの米国特許第6,310,043号中に開示されている。細菌及びその他の毒素に対して有効なその他の薬剤も、有効であることがあり、それらの治療効果は、本明細書に記載の化合物と同時投与することによって補完できる。
【０１７３】
疼痛
該化合物は、急性、神経性、炎症性、神経障害性及び慢性疼痛を含む疼痛を治療及び/又は予防するために投与することができる。本明細書に記載の化合物の鎮痛活性は、米国特許出願公開第20010056084号(Allgeierら)(例えば、炎症性疼痛のフロイント完全アジュバントラットモデルにおける機械的痛覚過敏、及び神経障害性疼痛のマウス部分坐骨神経結紮モデルにおける機械的痛覚過敏)中に記載のように実施される、持続性炎症性疼痛及び神経障害性疼痛のモデルにおいて立証することができる。
【０１７４】

鎮痛効果は、種々の起源又は病因の疼痛を治療するのに、とりわけ炎症性疼痛及び付随性痛覚過敏及び/又は異痛症、神経障害性疼痛及び付随性痛覚過敏及び/又は異痛症、慢性疼痛(例えば、重症慢性疼痛、術後疼痛、並びにがん、狭心症、腎又は胆道仙痛、月経、片頭痛及び痛風を含む種々の状態に付随する疼痛)の治療に適している。炎症性疼痛は、関節炎及びリウマチ様疾患、腱鞘炎及び血管炎を含む多様な起源からなることができる。神経障害性疼痛には、三叉神経痛又はヘルペス性神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛、灼熱痛、腰痛、及び求心路遮断症候群(腕神経叢裂離など)が含まれる。

【０１７５】

新血管新生

α7型NNRは、新血管新生に関連する。例えば、α7型NNRのアンタゴニスト(又は特定投与量では部分アゴニスト)を投与することによって新血管新生を阻害すると、望ましくない新血管新生又は血管新生によって特徴付けられる状態を治療又は予防することができる。このような状態としては、炎症性血管新生及び/又は虚血誘発性血管新生によって特徴付けられる状態を挙げることができる。腫瘍増殖に伴う新血管新生も、α7型NNRのアンタゴニスト又は部分アゴニストとして機能する本明細書に記載のそれらの化合物を投与することによって阻害することができる。

【０１７６】

α7型NNR特異的活性の特定のアンタゴニズムは、炎症、虚血、及び腫瘍形成に対する血管新生応答を低下させる。本明細書に記載の化合物を評価するのに適切な動物モデル系に関する指針は、例えば、血管新生のα7型特異的阻害、及びヒトの疾患に関連する血管新生活性の細胞(in vitro)及び動物モデル化、特にLewis肺腫瘍モデル(マウスでのin vivo、特に529頁及び532～533頁を参照されたい)の開示に関して参照により本明細書に組み込まれるHeeschen,C.ら、「A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors」J.Clin.Invest.110(4):527～36(2002)中に見出すことができる。

【０１７７】

本明細書に記載の化合物を使用して治療することのできる代表的な腫瘍型には、NSCLC、卵巣がん、膵がん、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎臓癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸部癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛性疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫瘍、内分泌腺癌、甲状腺癌、副腎癌、脳下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、肉腫、骨及び軟組織肉腫、カポジ肉腫、脳の腫瘍、神経の腫瘍、眼の腫瘍、髄膜の腫瘍、星状細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、多形性神経膠芽腫(巨細胞膠芽腫及び神経膠肉腫を含む)、網膜芽細胞腫、神経腫、神経芽細胞腫、シュワン腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍に由来する固形腫瘍(白血病、緑色腫、形質細胞腫、並びに菌状息肉腫及び皮膚T細胞リンパ腫/白血病のプラーク及び腫瘍など)、並びにリンパ腫に由来する固形腫瘍が含まれる。

【０１７８】

該化合物は、また、当技術分野で既知であるようなシスプラチン、アドリアマイシン、ダウノマイシンなどの抗新生物性抗腫瘍剤、及び/又は抗VEGF(血管内皮増殖因子)剤と同時投与することを含む、他の形態の抗がん治療と併用して投与することができる。

【０１７９】

該化合物は、それらが腫瘍部位を標的にするような方式で投与することができる。例えば、該化合物は、微粒子を腫瘍に向ける種々の抗体に複合された微小球、微粒子、又はリポソームの状態で投与することができる。加えて、該化合物は、動脈及び静脈を通過するが、腫瘍を取り囲む毛細血管床中に留まり、該化合物を腫瘍に局所的に投与するように適切に一定の大きさに作られた微小球、微粒子又はリポソーム中に存在することができる。このような薬物送達デバイスは、当技術分野で公知である。

【０１８０】

その他の障害

CNS障害、炎症、望ましくない新血管新生、及び疼痛を治療することに加え、本発明の化合物は、NNRが役割を演じる特定のその他の状態、疾患、及び障害を予防又は治療するのに使用することもできる。例には、狼瘡などの自己免疫障害、サイトカイン放出に関連する障害、感染に続く悪液質(例えば、AIDS、AIDS関連複合及び腫瘍形成において発生するような)、肥満、天疱瘡(pemphitis)、尿失禁、網膜疾患、感染性疾患、筋無力症、イートン-ランバート症候群、高血圧症、骨粗鬆症、血管狭窄、血管拡張、不整脈、I型糖尿病、過食症、食欲不振症、及びこのような障害に関して参照により本明細書に組み込まれる公開PCT出願、国際公開第98/25619号中に示されたそれらの適応症が含まれる。本発明の化合物は、また、癲癇の前兆となるような痙攣を治療するために、並びに梅毒及びクロイツフェルト-ヤコブ病などの状態を治療するために投与することができる。

【０１８１】

示したように、α7化合物は、それ自体、種々の障害及び状態の治療において使用することができ、且つ、それらの障害又は状態の治療又は予防処置において有用な種々のその他の適切な治療剤と組み合わせて使用することができる。したがって、本発明の一実施形態は、他の治療用化合物と共に投与することを含む。例えば、本発明の化合物は、他のNNRリガンド(バレニクリンなど)、NNRのアロステリックモジュレーター、抗酸化剤(フリーラジカル捕捉剤など)、抗菌剤(ペニシリン系抗生物質など)、抗ウイルス剤(ジドブジン及びアシクロビルのようなヌクレオシド類似体など)、抗凝血剤(ワルファリンなど)、抗炎症剤(NSAIDなど)、解熱剤、鎮痛剤、麻酔剤(手術で使用されるような)、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(ドネペジル及びガランタミンなど)、抗精神病薬(ハロペリドール、クロザピン、オランザピン、及びクエチアピンなど)、免疫抑制剤(シクロスポリン及びメトトレキセートなど)、神経保護剤、ステロイド(ステロイドホルモンなど)、コルチコステロイド(デキサメタゾン、プレドニゾン(predisone)、及びヒドロコルチゾンなど)、ビタミン、ミネラル、栄養補助食品、抗鬱剤(イミプラミン、フルオキセチン、パロキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシン、及びデュロキセチンなど)、抗不安剤(アルプラゾラム及びブスピロンなど)、抗痙攣薬(フェニトイン及びガバペンチンなど)、血管拡張剤(プラゾシン及びシルデナフィルなど)、気分安定化剤(バルプロ酸及びアリピプラゾールなど)、抗がん剤(抗増殖薬など)、降圧剤(アテノロール、クロニジン、アムロピジン、ベラパミル、及びオルメサルタンなど)、緩下剤、便軟化剤、利尿剤(フロセミドなど)、鎮痙剤(ジシクロミンなど)、抗運動障害剤、及び抗潰瘍剤(エソメプラゾールなど)と組み合わせて使用することができる。

【０１８２】

薬学的に活性な薬剤のこのような組合せは、一緒に又は別々に投与することができ、別々に投与するなら、投与は、同時に又は任意の順序で逐次的に行うことができる。化合物又は薬剤群の量、及び相対的な投与タイミングは、所望の治療効果を達成するように選択される。他の治療剤と組み合わせた本発明の化合物の投与は、(1)双方の化合物を含む単一の医薬組成物、又は(2)一方の化合物を含むそれぞれ別々の医薬組成物の状態で同時的に投与することによる組合せでよい。別法として、組合せは、逐次的方式で別々に投与することができ、ここで、一方の治療剤は最初に、他方は次に投与される。このような逐次的投与は、時間的に近くても、時間的に離れていてもよい。

【０１８３】

本発明の別の態様は、対象に治療又は予防処置上有効な量の本発明による治療剤、及び化学療法、放射線療法、遺伝子療法、幹細胞療法、又は免疫療法を含む1種又は複数の他の療法を施すことを含む、組合せ療法を含む。

【０１８４】

化合物A及びBは、α7選択的リガンドである。例えば、化合物A及びBは、ラットの海馬組織中で^{3}H-MLAを使用する置換研究においてKi値=1～2nMを有するα7アゴニストである。

【０１８５】

化合物Aは、α4β2型を含む他のニコチン性受容体に対して乏しい親和性、すなわちKi>1000nMを示す。化合物Bは、2-(3-ピリジニル)-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナンであり、そ

れは、α４β2型に結合するが、その受容体において機能的にアゴニスト性ではない。機能研究において、化合物A及びBは、ヒトα7型ニコチン性受容体を一過的に発現しているアフリカツメガエル卵母細胞(Xenopus laevis oocytes)中での電気生理学的機能アッセイにおいてE_{max}値>50%を示した。化合物A及びBに対するIC_{50}は、受容体プロフィールスクリーンにおいて60種を超える標的で>10μMであった。

【０１８６】

化合物Cは、二元薬理作用を示すニコチンである。それは、それぞれ[^{3}H]-MLA及び[^{3}H]-ニコチン結合の置換に基づいて、α7型及びα４β2型の双方のnAChRに対して高い親和性で結合する。

【０１８７】

α7nAChR選択的アゴニストの生理学的効果

神経新生

成体哺乳動物における神経新生は、特定の脳領域で、とりわけ、海馬の脳室下帯及び顆粒細胞下帯で起こる。これらの新たに生まれ出た顆粒細胞、とりわけ、海馬の歯状回中のそれは、海馬依存性の学習及び記憶において役割を演じると考えられる。この過程の変化は、気分及び認知障害の病態生理学及び治療に関連すると思われる。Shankaranらが、Ｊ Ｐharmacol Exp Ther 319:1172～1182(2006)に記載している方法を使用して、海馬前駆細胞の増殖を評価した。化合物A(0.1～1mg/kg/日;経口)は、129SvEvマウスの海馬において前駆細胞の増殖を高めることが分かった(図2)。

【０１８８】

従って、化合物Aなどのα7選択的化合物は、神経新生を介する、すなわち、限定はされないが、学習及び記憶障害、癲癇、精神障害(鬱病、双極性障害、及び外傷後ストレス障害を含む)、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭葉型認知症、ハンチントン病、及びプリオン病を含む)、薬物乱用又は耽溺、頭部外傷(脳卒中又は身体傷害など)、並びに本明細書に記載のさらなる障害及び状態を含む、神経新生の漸増を介する改善に感受性の高い障害及び状態の治療又は予防において有用と考えられる。

【０１８９】

神経炎症

小神経膠細胞の増殖は、神経炎症の動物モデルにおける活性化過程の初期的事象である。小神経膠細胞の活性化は、多くのCNS神経炎症及び神経変性障害の病態に寄与すると考えられる。それは、重水から小神経膠細胞のDNA中への重水素の取込みを評価することによって定量化することができる(Shankaranら、2007)。化合物A(1mg/kg;経口)は、マウスにおける小神経膠細胞の増殖によって測定されるようなLPS誘発性神経炎症を低減した(図3)。

【０１９０】

従って、化合物Aなどのα7選択的化合物は、広汎な種類のCNS神経炎症及び神経変性疾患、障害、及び本明細書に記載の障害及び状態の治療又は予防において有用と考えられる。

【０１９１】

電離放射線からの細胞の保護

ラット脳脈管構造内皮細胞(GP8.3細胞系)に対する電離放射線損傷に関するα7nAChR選択的化合物Aの効果を研究した。細胞を、α-MEM/Ham'sF10、10%FBS、50IU/mLペニシリン、50μg/mLストレプトマイシン、200mM L-グルタミン、及び250μg/mLジェネティシン中で培養し、5%CO_2を含む加湿雰囲気中、37℃で維持した。細胞内反応性酸素種(ROS)の発生を、2',7'-ジクロロジヒドロフルオレセイン二酢酸塩(DCFH-DA)を使用してGP8.3細胞中で測定した。細胞を、照射に先立って、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で20μM DCFH-DAと共に30分間インキュベートした。蛍光強度を、Bio-Tek FL500マイクロプレート蛍光リーダーを使用し、485nmの励起波長及び530nmの発光波長で測定した。ウェスタンブロット分析:GP8.3細胞を処理後に集め、タンパク質を、12%ゲルでのポリアクリルアミドゲル電気泳

動(PAGE)で分離した。一次ヤギ抗ICAM-1及びマウス抗β-アクチンを使用した。二次抗体は西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)複合型二次抗体とした。ノーザンブロット分析:全RNAを、Tri-ZOL試薬を使用して単離した。cDNAプローブを、無作為プライマー伸張法によってα32P-dCTPで標識化した。ラットICAM-1のcDNAを合成した。細胞生存率を、改変された3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)アッセイを使用して測定した。簡潔には、5,000細胞/ウェルを、24ウェルプレートに播種し、一夜インキュベートした。次いで、細胞を、0～20μg/mLの化合物A又はメカミラミンのどちらかと72時間処理した。後処理期間の最後の時点で、細胞を、PBS中でMTTと共に4時間インキュベートした。次いで、細胞溶解用界面活性剤(20%SDS及び50%ジメチルホルムアミド、pH4.7、PBS中)を添加し、プレートを37℃で一夜インキュベートした。次いで、可溶性画分の100μLアリコートを96ウェルマイクロプレートに移送し、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)プレートリーダーを使用し、570nmで吸光度を測定した。

【０１９２】

逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)は、培養された内皮細胞(GP8.3)中でのα7nAChRサブユニットの存在を確認した(図4)。電離放射線は、IL-6の発現及び細胞間接着分子-1(ICAM-1) mRNA(タンパク質)レベルを増大した(図5及び9)。α7型の10μMリガンド化合物Aと共に細胞をプレインキュベートすると、炎症促進性サイトカインIL-6 mRNA及びタンパク質の放射線誘発性上向き調節が消失した(図6)。細胞を化合物Aと共にプレインキュベートすると、ICAM-1 mRNA及びタンパク質の放射線誘発性上向き調節が改善された(図7)。また、細胞を化合物Aと共にプレインキュベートすると、ROSの放射線誘発性上向き調節が消失した(図8)。最後に、前述の変化のすべては、α7nAChRのアンタゴニストであるメカミラミンによって逆転され、効果は受容体介在性であることを確証した(図9)。

【０１９３】

従って、化合物Aなどのα7型選択的アゴニストは、放射線傷害を防御すると考えられる。これらのデータは、α7型選択的アンタゴニストが、反対の効果を示し、細胞系を酸化ストレス誘発性傷害に対して敏感にし、かくして、指向性放射線療法に対する有用な補助剤としてのα7型のアンタゴニストを提供することを示唆している。

【０１９４】

別法として、α7型のアンタゴニストを、外科的アブレーションの間に又は直後に腫瘍摘出の部位で局所的に適用することができる。さらに、α7型のアゴニストは放射線傷害を防御すると考えられるので、放射線療法の有効性を増強するための局所でのα7型のアンタゴニストと、放射線療法の前又は間での健常組織を防御するための全身性でのα7型との組合せ療法は、GBMの治療及び予防において新規な取組みを提供すると考えられる。

【０１９５】

幹細胞移植片の保護

脳の海馬中の細胞は、動物及びヒトの寿命を通して、成熟神経へ増殖及び発達することを継続する。この過程の変化は、病態生理学並びに気分及び認知障害の治療に関連すると思われる。新たな神経は、海馬中の前駆細胞から発達するので、この細胞集団の増殖を測定することを、完全な神経新生過程の指標として使用することができる。海馬の神経新生は、重水から前駆細胞のDNA中への重水素の取込みを測定することによって評価することができ、標識取込み速度は、細胞増殖の速度を反映する。既知の神経原性抗鬱剤であるフルオキセチンは、陽性対照として、及びニコチン性リガンドに対する比較対照として使用される。

【０１９６】

方法:10週齢の雄性129SvEvマウス(N=6/群)。

【０１９７】

薬物治療の継続期間:経口胃管栄養法で投与される、媒体、フルオキセチン(10mg/kg、経口)、又は異なる投与量のα7型用化合物を用いて3週間。

【０１９８】

$^{2}H_{2}O$標識化: 0.9%NaClを含む>99%$^{2}H_{2}O$の充填腹腔内ボーラスを49mL/kgで受け入れた動物

を、標識化期間の継続期間中、飲料水中10%の^2H_2Oに維持した。マウスは、薬物治療期間の最後の10～11日目の間に標識した。

【０１９９】

組織の処理及び分析:治療及び標識の最後に、マウスを屠殺し、海馬を、脳から切り離し、パパインで消化し、Percoll分画によって前駆細胞を単離した。単離した前駆細胞からDNEasy組織キット(Qiagen社、Valencia、カリフォルニア州)を使用してDNAを精製し、次いで、GC/MCで処理、分析した。DNAを酵素的に遊離デオキシリボヌクレオシドに加水分解し、プリンデオキシリボヌクレオシドのデオキシリボース部分をペンタフルオロベンジルトリアセテート誘導体に転換した。GC/MS分析は、Agilent(パロアルト、カリフォルニア州)5973型質量分光計及びdb-225カラムを取り付けた6890ガスクロマトグラフィーを使用して負化学イオン化方式で実施した。それぞれM_0及びM_1の質量同位体異性体を表す質量電荷比(m/z)435及び436を有するイオンに関して、選択されたイオンモニタリングを実施した。

【０２００】

プリンデオキシリボース中への^2Hの取込みを、ウシ胸腺からの未標識化DNA標準における分画M_1値から判断されるモル過剰画分M_1(EM_1)、すなわち天然存在比(バックグラウンド)を超える増加として定量化した。

【数１】

$$EM_1 = \frac{(\text{存在比m/z 436})_{\text{サンプル}}}{(\text{存在比m/z 435+436})_{\text{サンプル}}} - \frac{(\text{存在比m/z 436})_{\text{標準}}}{(\text{存在比m/z 435+436})_{\text{標準}}}$$

【０２０１】

1週間で完全に代謝回転する骨髄細胞からのDNAの同時分析は、体内水分の^2H濃縮の変動に関する補正のための、各動物における内部参照因子を提供する。新たに分裂した前駆細胞の画分は、前駆細胞DNAからのプリンデオキシリボースにおけるEM_1の骨髄DNA中での濃縮からの対応するEM_1に対する比率として計算された。

【０２０２】

図14は、海馬の神経新生に対する化合物Aの効果を立証している。化合物Aでの長期治療は、本研究中で試験されたすべての投与量で海馬前駆細胞の増殖の増加をもたらした。一元配置の分散分析は、治療群間の有意差($p<0.05$)を明らかにした。事後比較処理(Holm-Sidak法)は、媒体に比較した化合物A治療群に関する有意差(*$p<0.05$)を明らかにした。0.1、0.3及び1mg/kgの投与量の化合物Aによってもたらされた増加の大きさは、それぞれ36%、24%及び30%であった。陽性対照フルオキセチンも、海馬前駆細胞の増殖における35%の増加をもたらした。データは、群当たり15尾のマウスに関する平均±SEMを表す。

【０２０３】

化合物Aは、海馬前駆細胞の増殖を用量依存的方式で増大させ、一方、α4β2型選択的化合物は、効果がなかった。図15～21に図示するように、これらのデータは、気分及び認知障害において潜在的治療効力を有するニコチン性受容体リガンドの神経新生活性を立証している。

【０２０４】

神経保護

いくつかの論文は、神経保護に関する神経性ニコチン性アセチルコリン受容体の役割を示唆している。例えば、それぞれこのような教示に関して本明細書に組み込まれるPicciottoら「Neuroprotection via nAChRs」Front BioSci.,2008 Jan 1,492～504;Quikら「Nicotine Neuroprotection Against Nigrostriatal Damage」Trends Pharmacol Sci.,2007 May,28(5),229～35 Epub 2007 Apr;及びO'Neillら「The Role of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors in Acute and Chronic Neurodegeneration」Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.,2002 Aug,1(4),399～411を参照されたい。

【０２０５】

α7型ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)とチロシンリン酸化酵素ヤヌスキナーゼ2(JAK2)との間のニコチン誘発性複合体形成は、それに続くホスファチジルイノシトール-

3-キナーゼ(PI-3-K)及びAktの活性化をもたらすことが示されている。ニコチンとα7nAChRとの相互作用は、同一受容体とのAβ(1-42)相互作用を阻害し、且つAβ(1-42)誘発性アポトーシスが、JAK2のニコチン誘発性活性化を介して防止される。これらの効果は、核タンパク質ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の開裂、カスパーゼ3の誘発、又は細胞生存能を含む細胞毒性のマーカーを測定することによって示すことができる。

【０２０６】

ラット褐色細胞腫細胞PC12を、10%ウマ血清、5%ウシ胎児血清、及び抗生物質(ペニシリン/ストレプトマイシン)で補足されたダルベッコ変法イーグル培地中で増殖成長相に維持した。アポトーシスを、ウェスタンブロットアッセイを使用してDNA修復酵素PARPの開裂を評価することによって測定した。PARP(116kDa)は、種々の形態のアポトーシス中に典型的な85kDaのフラグメントに開裂されるカスパーゼ-3に対する内在性基質である。PC12細胞を、化合物B及び/又はAG-490の存在又は不在下に0.1μM Aβで8時間処理した。細胞を集め、PBSで洗浄し、10分間沸騰させた1mLのSDS-PAGEサンプル緩衝液中で溶解した。すべての細胞溶解液(30μgのタンパク質)を、SDS-PAGEで分離し、ニトロセルロースメンブランに転写した。メンブランを、TBST(25mM Tris-HCl、pH7.5、0.5M NaCl、及び0.05%Tween 20)中の5%脱脂粉乳を用いて25℃で1時間遮断した。メンブランを、85kDaフラグメントに特異的な一次PARP抗体と共に25℃で2～3時間インキュベートし、TBSTですすぎ洗い、そして二次抗体と共に25℃で1時間インキュベートした。免疫検出は、増強された化学発光システムを使用し、適切な抗体を用いて実施した。カスパーゼ3の酵素活性を、粗PC12細胞抽出物中のカスパーゼ3に対する蛍光発生基質を用いて測定した。カスパーゼ3の蛍光発生ペプチドAc-DEVD-AMCは、C末端で蛍光色素7-アミノ-4-メチルクマリンに連結された特定のカスパーゼ3開裂配列(DEVD)を含む。該基質は、360nmの波長で励起すると、青色蛍光を発光する。細胞溶解液中でカスパーゼ3の酵素活性によってペプチドから開裂されると、遊離の7-アミノ-4-メチルクマリンが放出され、それを460nmでのその黄色/緑色発光によって検出することができる。カスパーゼ3の酵素活性の特異的寄与を評価するための適切な制御は、カスパーゼ3の可逆的アルデヒド阻害剤を含んだ。蛍光単位は、細胞抽出物の総タンパク質濃度に対して正規化された。

【０２０７】

新規なα7型選択的アゴニストである化合物Bは、アンジオテンシンII(Ang II)AT2受容体の活性化を介して中和され得る、JAK2/PI-3Kカスケードの活性化を介して神経保護効果を発揮することが見出された(図10)。バナジン酸塩は、JAK2の化合物B誘発性チロシンリン酸化を増強するのみならず、PARPのAβ(1-42)誘発性開裂に対する化合物B誘発性神経保護のAng II中和を遮断した。さらに、アンチセンストランスフェクションを介してSHP-1を中和すると、Aβ(1-42)に対する化合物B誘発性神経保護のAng II阻害が防止された。これらの結果は、JAK2が、PC12細胞中でのJAK2-PI-3Kカスケードのニコチン性α7型受容体誘発性活性化において中心的役割を演じ、結局、nAChR介在性神経保護に寄与するという仮説を支持する。

【０２０８】

α4β2/α7型二元アゴニストの生理学的効果

二元薬理作用性のα4β2/α7型選択的化合物C(1mg/kg/日;経口)の反復投与は、129SvEvマウスの海馬において前駆細胞の増殖を増大させることが示された(図11)。化合物C(0.1mg/kg;経口)は、また、マウスにおける小神経膠細胞の増殖によって測定されるように、LPS誘発性神経炎症を低減した(図12)。

【０２０９】

従って、化合物Cなどの二元薬理作用性化合物は、広汎な種類のCNS神経炎症及び神経変性疾患、本明細書に記載の障害、及び状態の治療又は予防において有用であると考えられる。二元薬理作用性アゴニストは、神経損傷を最小化すると考えられる。したがって、α4β2型のアゴニストとα7型のアゴニスト又は二元性アゴニストとの組合せは、「ケモブレイン」(化学療法誘発性認知障害)、放射線誘発性認知障害、虚血事象、自己免疫CNS障害、及び種々のその他の神経変性障害、特に神経炎症を含むものの予防又は治療において

有用と考えられる。

【０２１０】

これらのデータは、加えて、高コリン作動性トーンの矯正のためのα４β2型のアンタゴニストと、神経新生のためのα7型のアゴニストとの併用療法を提供する。この組合せは、大鬱病性障害及び脳内報酬障害の適応症の症状及び根底にある原因の双方に立ち向かうと期待される。したがって、α４β2型のアンタゴニストとα7型のアゴニストとの組合せ、又は類似の薬理作用をもつ二元性化合物は、大鬱病性障害、耽溺、調節不全型食物摂取、双極性障害、及びその他の類似の障害及び状態の予防又は治療において有用と考えられる。

【０２１１】

観察される特定の薬理学的応答は、選択された個々の活性化合物、又は存在する医薬担体、及び製剤の種類、及び採用される投与方式が存在するかどうかに応じて異なる可能性があり、結果のこのような期待される変化又は相違は、本発明の実施により想定される。

【０２１２】

本発明の特定の実施形態は、本明細書中で詳細に例示及び説明されるが、本発明はそれに限定されるものではない。前記の詳細な説明は、本発明の例示として提供され、本発明のなんらかの限定を構成するものと解釈すべきでない。変更形態は、当業者にとって明らかであり、本発明の精神から逸脱しないすべての変更形態は、添付の特許請求の範囲に包含されると解釈される。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

（１）選択的α7アゴニストを含む、神経新生の漸増に感受性のある障害又は状態を治療又は予防するための組成物。

（２）選択的α7アゴニストを含む、神経保護を提供するための組成物。

（３）選択的α7アゴニストを含む、中枢神経系の障害又は状態の進行を阻害するための組成物。

（４）選択的α7アゴニストを含む、神経変性疾患を治療するための組成物。

（５）α7アゴニストが、海馬中で前駆細胞の増殖を増大させる、(1)から(4)のいずれかに記載の組成物。

（６）障害又は状態が、学習及び記憶障害、癲癇、精神障害、鬱病、双極性障害、外傷後ストレス障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭葉型認知症、ハンチントン病、プリオン病、物質乱用、耽溺、依存症、頭部外傷、脳卒中、又は身体傷害から選択される、(1)から(5)のいずれかに記載の組成物。

（７）α7アゴニスト及びα４β2アゴニストを含む、誘発性認知障害を治療又は予防するための組成物。

（８）α7アゴニストとα４β2アゴニストとの二元薬理作用を有する単一化合物を含む、(7)に記載の組成物。

（９）誘発性認知障害が、化学療法誘発性認知障害、放射線誘発性認知障害、虚血誘発性認知障害、自己免疫及び炎症性疾患誘発性認知障害、炎症誘発性認知障害、傷害誘発性認知障害、及び神経炎症の1種又は複数である、(7)又は(8)に記載の組成物。

（１０）α7アゴニスト及びα４β2アンタゴニストを含む、鬱病、大鬱病性障害、耽溺、身体的依存、精神的依存、調節不全型食物摂取、又は双極性障害から選択される神経生物学的障害を治療又は予防するための組成物。

（１１）α7アゴニストとα４β2アンタゴニストとの二元薬理作用を有する単一化合物を含む、(10)に記載の組成物。

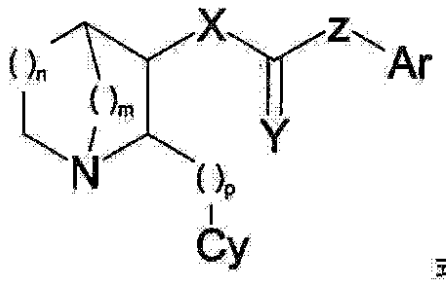
（１２）α7アゴニスト及びα7アンタゴニストを含む、多形性神経膠芽腫を治療又は予防するための組成物。

（１３）α7アゴニストが、全身投与される、(12)に記載の組成物。

（１４）α7アンタゴニストが、局所投与される、(12)又は(13)に記載の組成物。

（１５）α7アンタゴニストが、局部で投与される、(14)に記載の組成物。

（１６）α7アンタゴニストが、外科的アブレーションと同時に投与される、(15)に記載の組成物。
（１７）α7アゴニストを含む、患者に移植された幹細胞を宿主の病態から保護するための組成物。
（１８）移植のための1種又は複数の幹細胞、及び1種又は複数のα7アゴニストを含む、CNS障害を治療するための組成物。
（１９）α7アゴニストを含む、幹細胞移植片の生存及び分化を高めるための組成物。
（２０）α7アゴニストを含む、海馬の神経新生を誘発するための組成物。
（２１）α7アゴニストが、選択的α7アゴニストである、(17)から(20)のいずれかに記載の組成物。
（２２）組成物が、CNS障害を治療するためのものである、(17)から(21)のいずれかに記載の組成物。
（２３）組成物が、幹細胞由来の臓器移植、造血幹細胞移植、骨髄移植、皮膚移植、がん、新血管新生、血管形成、脊髄傷害、心臓損傷、造血、脱毛、難聴、失明、視覚機能障害、先天異常、糖尿病、整形外科、及び創傷治癒の1種又は複数を治療するためのものである、請求項(17)から(22)のいずれかに記載の組成物。
（２４）α7アゴニストが1種又は複数の療法と共に補助的に投与される、(1)から(23)のいずれかに記載の組成物。
（２５）療法が、治療剤である、(24)に記載の組成物。
（２６）療法が、放射線療法、遺伝子療法、幹細胞療法、又は免疫療法である、(24)に記載の組成物。
（２７）α7アゴニストが、鬱病を治療するためのSSRIと共に補助的に投与される、(24)に記載の組成物。
（２８）α7アゴニストが、式1の構造：
【化１４】

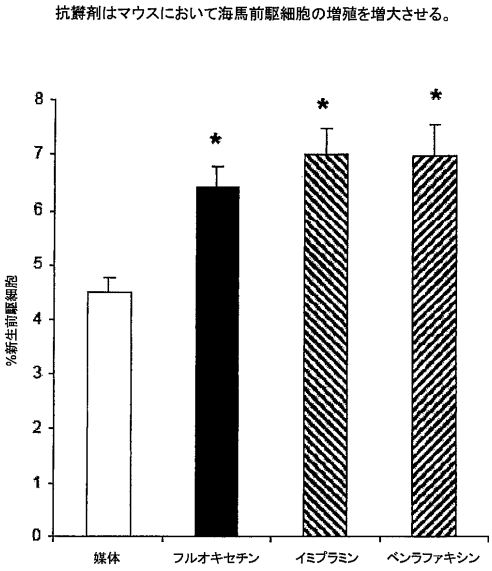


式1

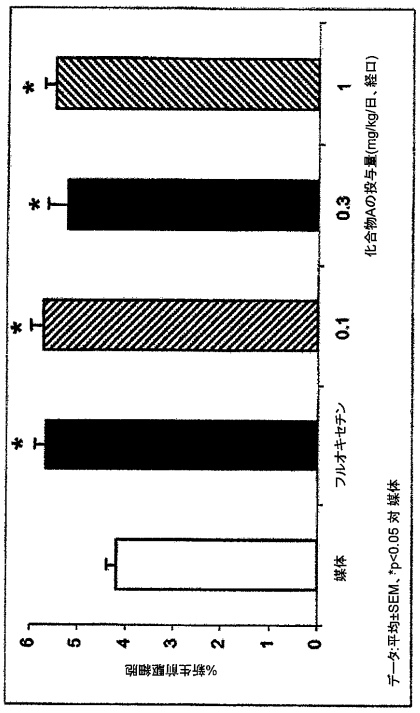
[式中、
mは2であり、
nは1であり、
pは、1、2、3又は4であり、
Xは、酸素又はNR'であり、
Yは、酸素又は硫黄であり、
Zは、NR'、共有結合、又はリンカー種Aであり、
Aは、基-CR'R''-、-CR'R''-CR'R''-、-CR'=CR'-、及び-C≡C-から選択され、
Zが共有結合又はAであるときは、Xは窒素でなければならず、
Arは、非置換又は置換された、炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合多環式のアリール基であり、
Cyは、非置換又は置換された5又は6員のヘテロ芳香族環であり、且つ該置換基は、アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ハロ、-OR'、-NR'R''、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、-C≡R'、-SR'、$-N_3$、-C(=O)NR'R''、-NR'C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、$-O(CR'R'')_rC(=O)R'$、$-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$、$-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$、-OC(=O)NR'R''、-NR'C(=O)OR''、$-SO_2R'$、$-SO_2NR'R''$、及び$-NR'SO_2R''$からなる群から選択され、

ここで、R'及びR''のそれぞれは、個々に、水素、C_1～C_8アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はアリールアルキルであるか、或いは
R'及びR''は、一緒になって3～8員環を形成することができ、且つ
rは、1、2、3、4、5又は6である]
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩である、(1)から(27)のいずれかに記載の組成物。
（２９）α7アンタゴニストを含む、多形性神経膠芽腫を治療又は予防するための組成物。
（３０）放射線療法をさらに含む、(29)に記載の組成物。

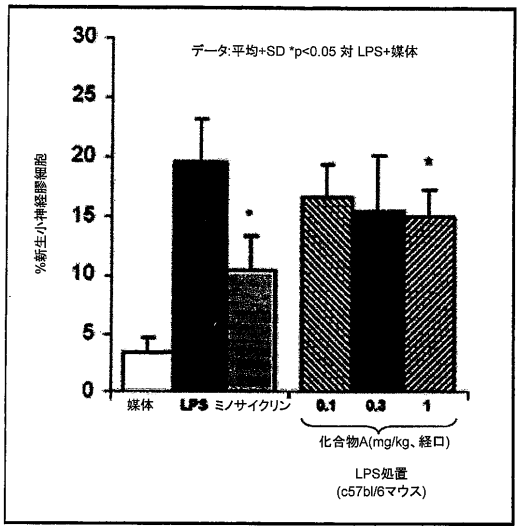
【図１】



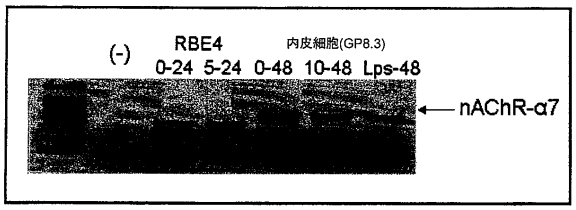
【図２】



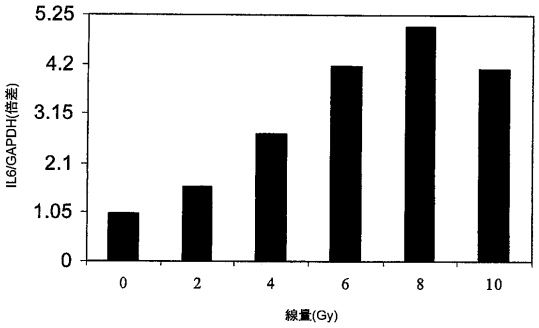
【図３】



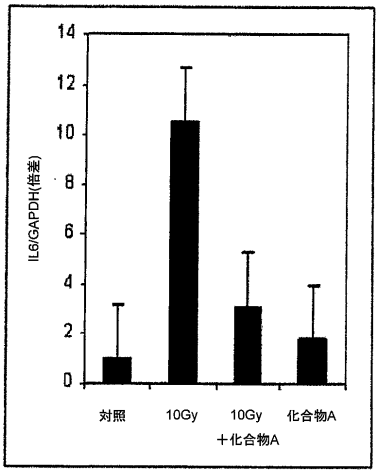
【図４】



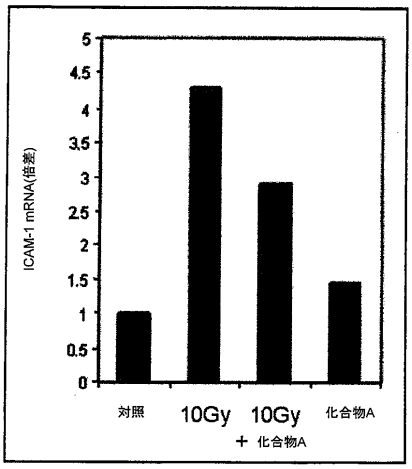
【図５】



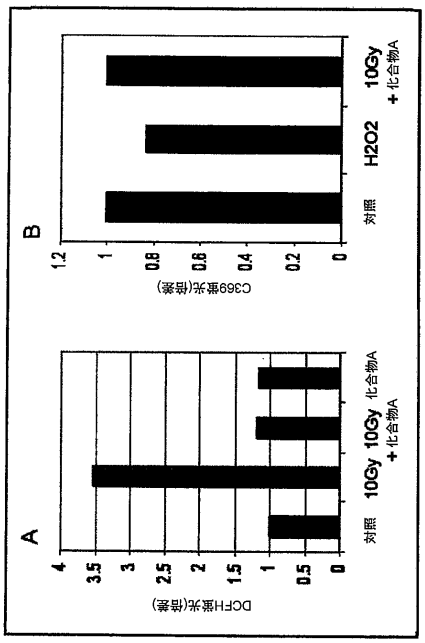
【図６】



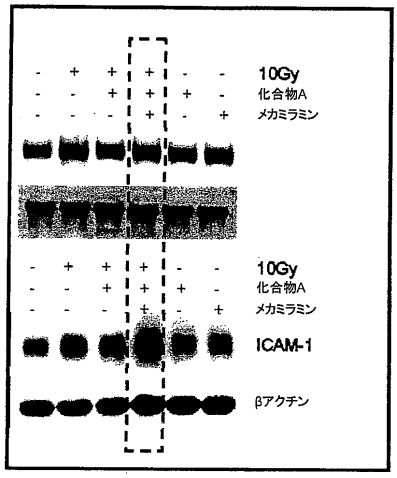
【図７】



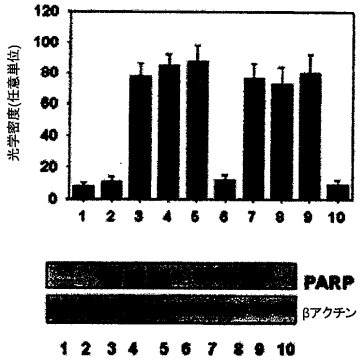
【図８】



【図９】

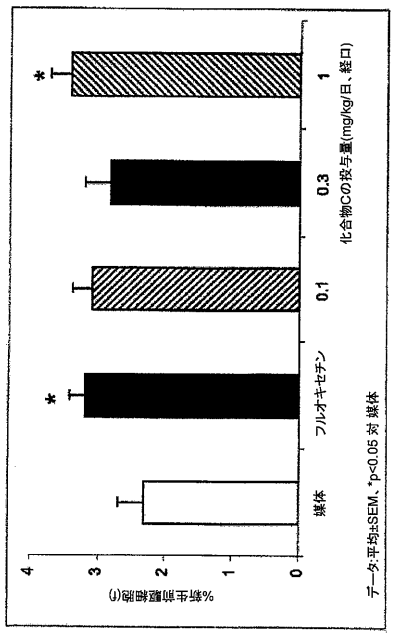


【図１０】

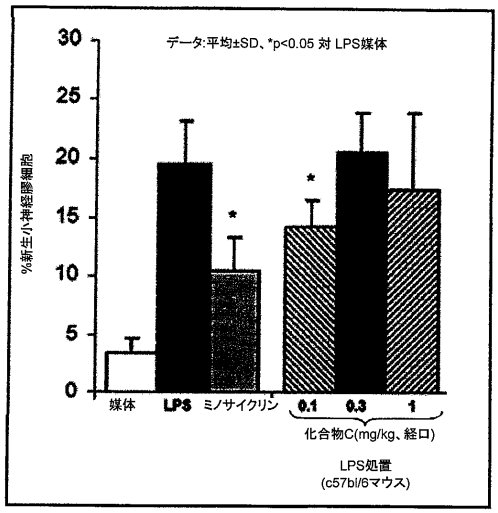


1. 対照
2. 化合物B
3. Aβ(1-42)
4. AG-490
5. アンジオテンシンII
6. Aβ(1-42) + 化合物B
7. Aβ(1-42) + 化合物B + AG-490
8. Aβ(1-42) + 化合物B + アンジオテンシンII
9. Aβ(1-42) + 化合物B + アンジオテンシンII + SHP-1センス
10. Aβ(1-42) + 化合物B + アンジオテンシンII + SHP-1アンチセンス

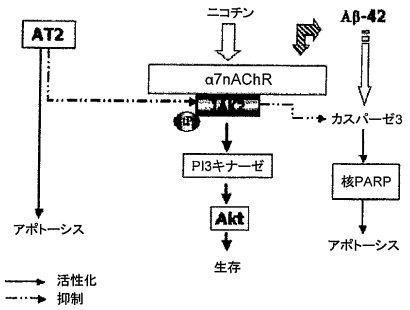
【図１１】



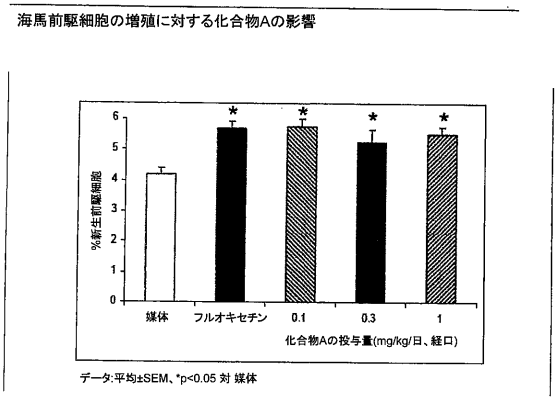
【図１２】



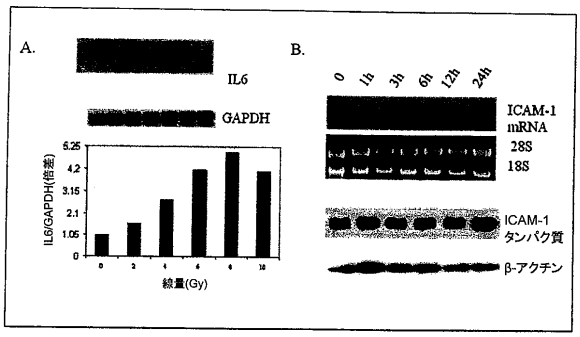
【図１３】



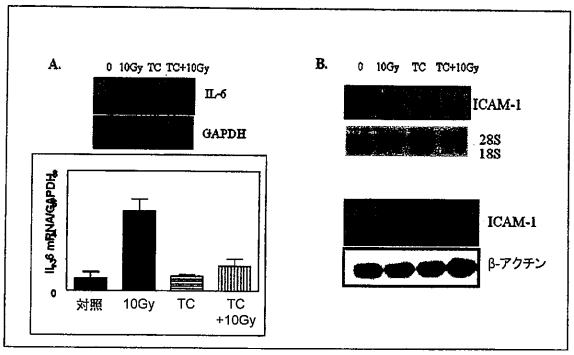
【図１４】



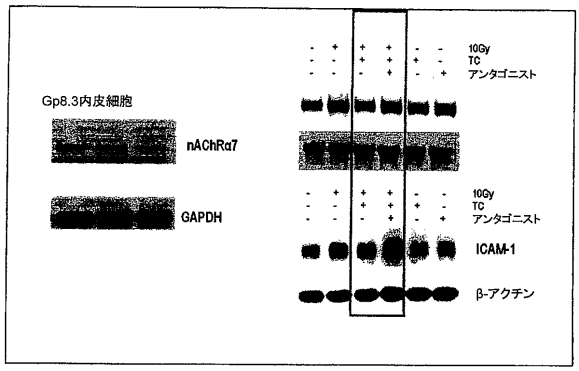
【図１５】



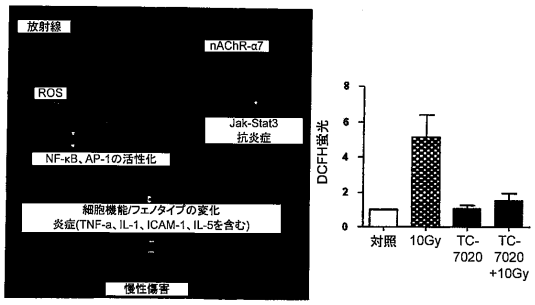
【図１６】



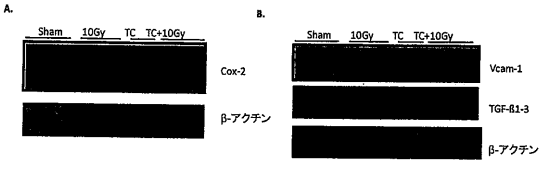
【図１７】



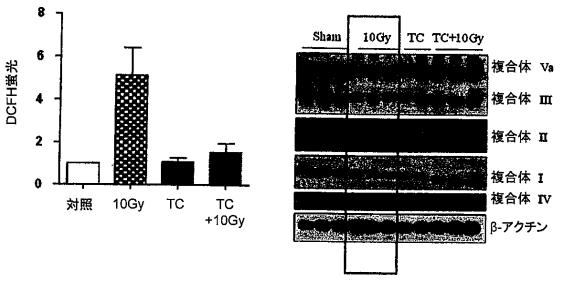
【図１８】



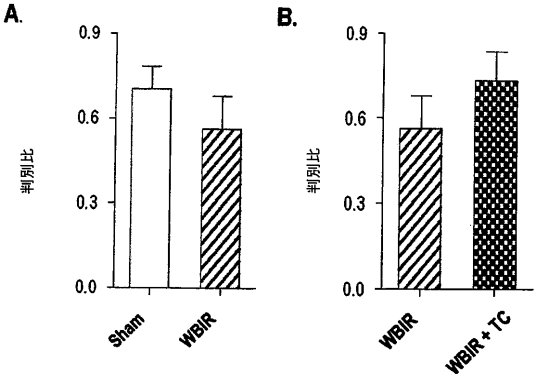
【図１９】



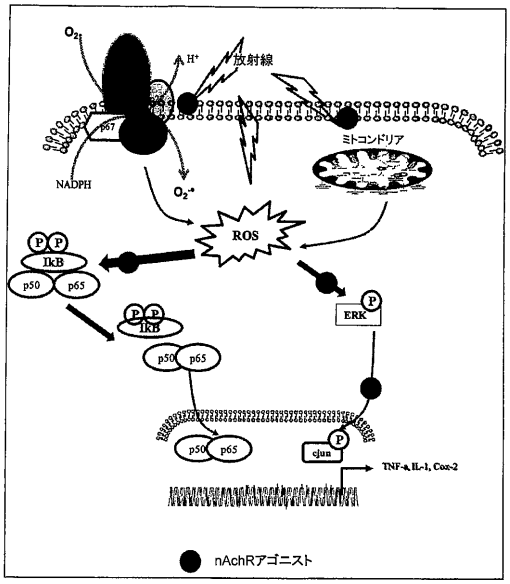
【図２０】



【図２１】



【図２２】


O_2
H^+
放射線
p67
NADPH
$O_2^{-\bullet}$
ミトコンドリア
ROS
P P
IkB
p50 p65
ERK
P
cJun
TNF-a, IL-1, Cox-2
nAchRアゴニスト

フロントページの続き

(72)発明者 ベンチェリフ, メロウアン
アメリカ合衆国 ２７１０６ ノースカロライナ州, ウィンストン－セーレム, ブランプトン コート １０４
(72)発明者 ジョーダン, クリステン
アメリカ合衆国 ２７０１２ ノースカロライナ州, クレモンズ, カラグモア ロード １８６９
(72)発明者 ハウザー, テリー
アメリカ合衆国 ２７１０３ ノースカロライナ州, ウィンストン－セーレム, ウッズマン ウェイ ４５２５
(72)発明者 トーラー, スティーブン エム.
アメリカ合衆国 ２７１０６ ノースカロライナ州, ウィンストン－セーレム, サドルウッド フォレスト ドライブ ４２５６
(72)発明者 レッチワース, シャロン レイ
アメリカ合衆国 ２７２８４ ノースカロライナ州, カーナーズビル, ベント クリーク トレイル ４７５
(72)発明者 コンボ, デヴィッド シー.
アメリカ合衆国 ２７１０３ ノースカロライナ州, ウィンストン－セーレム, ヴィラズ コート ５３２４

審査官 平井 裕彰

(56)参考文献 国際公開第２００７／０２４８１４（WO, Ａ１）
特表２００５－５３８６８３（ＪＰ, Ａ）
特表２００６－５１８７４６（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２００８／１２１６８６（WO, Ａ１）
特表２００５－５２１６８３（ＪＰ, Ａ）
特表２００３－５３２６７８（ＪＰ, Ａ）
特表２００７－５１３９６０（ＪＰ, Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2005,Vol.15,No.8,p.2073-2077
Journal of Molecular Neuroscience,2006,Vol.30,No.1-2,p.17-18
European Journal of Pharmacology,2000,Vol.393,No.1-3,p.141-146

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ３１／００～３１／８０
４５／００～４５／０８
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）