

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-513677

(P2016-513677A)

(43) 公表日 平成28年5月16日(2016.5.16)

(51) Int.Cl.

C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

F 1

C07D 403/06
A61K 31/416
A61P 25/14
A61P 25/16
A61P 25/18

テーマコード(参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502306 (P2016-502306)
(86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
(85) 翻訳文提出日 平成27年10月14日 (2015.10.14)
(86) 國際出願番号 PCT/US2014/026998
(87) 國際公開番号 WO2014/152144
(87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
(31) 優先権主張番号 61/790,364
(32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515257900
アカディア ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
121-1104 サン デイエゴ ステ
. 100 トレイナ ロード 11085
(71) 出願人 591018268
アラーガン、インコーポレイテッド
A L L E R G A N, I N C O R P O R A T
E D
アメリカ合衆国 92612 カリフォルニア
州アーヴィン、デュポン・ドライブ 252
5番
(74) 代理人 100097456
弁理士 石川 徹

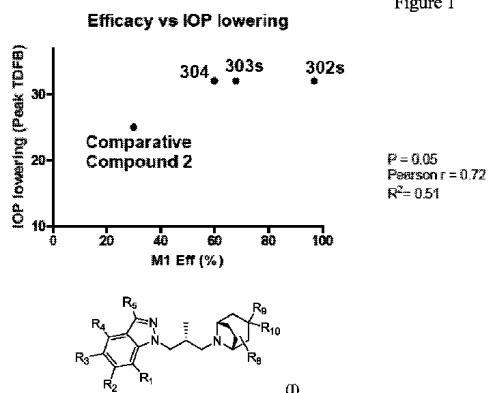
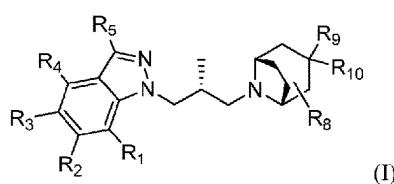
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ムスカリニアゴニスト

(57) 【要約】

コリン作動性、特にムスカリ受容体活性の修飾が有益な作用を有する疾患または状態の処置のための式(I)の化合物および方法を提供する。

【化1】



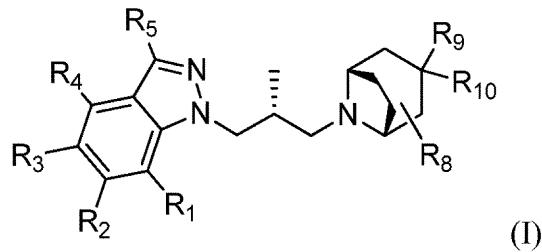
【選択図】図1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(I)の化合物：

【化 1】



(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキニル、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシおよび任意選択的に置換された $C_{1~6}$ ヘテロアルキルからなる群から選択され；

R_5 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキニルおよび任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシからなる群から選択され；

R_8 は 0 回、1 回または 2 回存在し、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキルおよび任意選択的に置換された $-O-C_{1~6}$ アルキルからなる群から独立に選択され；

R_9 は任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシ- $C_{1~6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキニル、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルケニルオキシ、任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキニルオキシ、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ ヘテロアルキル、任意選択的に置換された $C_{3~6}$ シクロアルキル- $C_{1~6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{3~6}$ シクロアルケニル- $C_{1~6}$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_{3~6}$ シクロアルキルオキシからなる群から選択され；かつ

R_{10} は水素であるか；

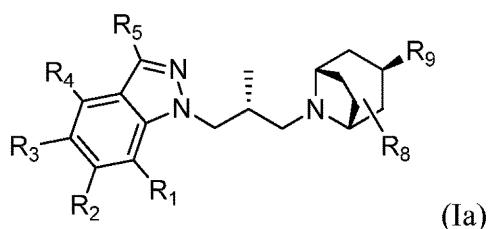
または R_9 および R_{10} は一緒になって、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシ- $C_{1~6}$ アルキリデンを形成する)

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形、立体異性体およびプロドラッグ。

【請求項 2】

式(I)の前記化合物は式(Ia)の化合物：

【化 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々独立に水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキルおよび任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルコキシからなる群から選択さ

50

れ；かつ

R₉ は任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ - C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニルオキシ、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニルオキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルキル - C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルケニル - C_{1～6} アルキルおよび任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルキルオキシからなる群から選択される

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

R₁ は水素であり、かつ R₂、R₃ および R₄ は各々独立に水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C_{1～6} アルキルおよび任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシからなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は水素、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH および -OCH₃ からなる群から独立に選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁、R₃ および R₄ は水素であり、かつ R₂ は水素、F、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH および -OCH₃ からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R₂ は水素、F または -CH₃ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₅ は水素またはメチルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₉ は C_{1～6} アルコキシ、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルキル - C_{1～6} アルコキシ、C_{1～6} アルコキシ - C_{1～6} アルキル、C_{2～6} アルケニルオキシ、C_{2～6} アルキニルオキシおよび C_{3～6} シクロアルキルオキシからなる群から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

R₉ はプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、アリルオキシ、メトキシエチル、エトキシエチル、シクロペンチルオキシおよびプロブ - 2 - イニルオキシからなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R₉ はシクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびメトキシエチルからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R₉ および R₁₀ は一緒にになって、任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ - C_{1～6} アルキリデンを形成する、請求項 1 および 3～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 13】

任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ - C_{1～6} アルキリデンはメトキシエチリデンである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

1 - (3 - ((1R, 3r, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

50

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2-メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (アリルオキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (アリルオキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール;
(1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) メタノール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロブチルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロプ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロポキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール;
1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]

. 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール ;

1 - ((R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール ;

1 - ((R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール ; および

1 - ((R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール 10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項 16】

ムスカリン受容体の活性を増加させる方法であって、前記ムスカリン受容体または前記ムスカリン受容体を含む系を、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の有効量の少なくとも 1 つの化合物または請求項 15 に記載の医薬組成物と接触させることを含む方法。 20

【請求項 17】

前記ムスカリン受容体は M 1 および / または M 4 ムスカリン受容体サブタイプのムスカリン受容体である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ムスカリン受容体は中枢神経系、末梢神経系、胃腸管系、心臓、眼、内分泌腺または肺のムスカリン受容体である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記活性はムスカリン受容体活性化に関連している、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物はムスカリンアゴニストである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

ムスカリン受容体に関連する疾患または状態を処置する方法であって、そうした処置を必要とする被検体に、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の有効量の少なくとも 1 つの化合物または請求項 15 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。 30

【請求項 22】

前記疾患または状態は、認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘル 40

ペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記疾患または状態は眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、から選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記疾患は緑内障、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患およびシェーグレン症候群からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記疾患は緑内障である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記疾患または状態は加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニユーロパチー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記ムスカリン受容体はM 1 ムスカリン受容体サブタイプである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記化合物はムスカリン受容体アゴニストである、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記化合物は涙液分泌を増加させる、請求項 2 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、からなる群から選択される疾患または状態を処置するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

50

前記疾患または状態は、眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ペーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、から選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

前記疾患は緑内障、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患およびシェーグレン症候群からなる群から選択される、請求項31に記載の化合物。 10

【請求項33】

前記疾患は緑内障である、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

前記疾患または状態は、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパチー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎からなる群から選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】

前記化合物はムスカリンアゴニストである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。 20

【請求項36】

前記化合物は涙液分泌を増加させる、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項37】

請求項1～14のいずれか1項に記載の有効量の少なくとも1つの化合物または請求項15に記載の医薬組成物を投与することにより神経保護作用を被検体に与える方法。

【請求項38】

前記神経保護作用は加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパチー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するために使用される、請求項37に記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、化学および医学の分野に関する。より詳細には、本開示は、コリン作動性受容体、特にムスカリン受容体に影響を与える化合物、およびムスカリン受容体に関連する状態を調節するためのそうした化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ムスカリン性コリン作動性受容体は、中枢および末梢神経系、胃腸管系、心臓、内分泌腺、肺ならびに他の組織において神経伝達物質アセチルコリンの作用の多くを媒介する。ムスカリン受容体は、高次認知機能の中枢神経系のほか、末梢副交感神経系において中心的役割を果たす。サブタイプM₁～M₅と呼ばれる5つの異なるムスカリン受容体サブタイプが同定されている。M₁サブタイプは主に海馬の大脳皮質に存在するサブタイプであり、認知機能の制御に関与すると考えられる。M₂サブタイプは主に心臓に存在するサブタイプであり、心拍数の制御に関与すると考えられる。M₃サブタイプは、胃腸および尿路の刺激のほか、発汗および唾液分泌に関与すると考えられる。M₄サブタイプは脳に存在し、歩行運動に関与している可能性がある。M₅受容体は脳に存在する。M₁およびM₄は特にドーパミン作動系に関係している。 40

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

緑内障の処置および他の眼疾患およびその症状の予防に使用されてきた医薬品にピロカルピンがある。ピロカルピンは、非選択的ムスカリーン受容体アゴニストとして認められており、望ましくない副作用を引き起こすことがある。したがって、中枢および末梢神経系において特定のムスカリーン受容体サブタイプの活性を介して薬理学的ツールおよび治療薬の両方としてアセチルコリンシグナル伝達を増加させる、および／または脳内で作用することができる選択的ムスカリニアゴニストなどの化合物が求められている。

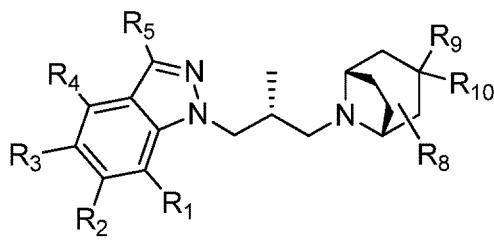
【課題を解決するための手段】

10

【0004】

一態様では本開示は、下記式(I)の化合物：

【化1】



20

(式中、

R₁、R₂、R₃およびR₄は独立に水素；ハロゲン；ヒドロキシ；任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルケニル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキニル、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R₅は水素；ハロゲン；ヒドロキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルケニル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキニルおよび任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシからなる群から選択され；

R₈は0回、1回または2回存在し、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキルおよび任意選択的に置換されたO-C_{1～6}アルキルからなる群から独立に選択され；かつ

R₉は任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルケニル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキニル、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルケニルオキシ、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキニルオキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルキル-C_{1～6}アルキル、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルケニル-C_{1～6}アルキル、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルキルオキシからなる群から選択され；かつ

R₁₀は水素であるか；

40

またはR₉およびR₁₀は一緒にになって、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキリデンを形成する)

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形、立体異性体およびプロドラッグに関する。

一態様では、本出願は、式(I)による有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグを含む医薬組成物に関する。

一態様では、本出願は、ムスカリーン受容体の活性を増加させる方法であって、ムスカリーン受容体またはムスカリーン受容体を含む系を、有効量の式(I)による少なくとも1つの化合物または式(I)の化合物を含む医薬組成物と接触させることを含む方法に関する。

一態様は、ムスカリーン受容体に関連する疾患または状態の処置の方法であって、そうし

50

た処置を必要とする被検体に有効量の式(Ⅰ)による少なくとも1つの化合物または式(Ⅰ)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。一態様では、疾患または状態は、認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、バニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑からなる群から選択される。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。さらに、本明細書に開示された化合物は、神経保護作用を有し、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパシー(ocular ischemic neuropathy)、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するのに使用することができる。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】本明細書に開示された化合物のIOP低下作用およびGTP-Sアッセイにおける有効性を比較化合物2と比較して図示する。

【図2】本明細書に開示された化合物の経時的な涙液分泌作用を比較化合物2およびピロカルピンと比較して図示する。

【図3】眼のコンパートメントおよび血漿における、本明細書に開示された化合物の濃度データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0006】

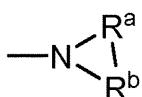
定義

他に記載がない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、技術分野の当業者が一般に理解していると同じ意味を持つ。本明細書に参照した特許、出願、公開された出願および他の刊行物はすべて、参照によりその全体を援用する。複数の定義が存在する場合、他に記載がない限り、このセクションの定義が優先する。

本明細書で使用する場合、任意の「R」基、たとえば以下に限定されるものではないが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、R₉およびR₁₀は、表記の原子に結合し得る置換基を表す。R基の非限定的なリストとして、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロアリシクリルがあるが、これに限定されるものではない。R基は任意選択的に置換されていてもよい。2つの「R」基が同じ原子または隣接する原子に共有結合している場合、それらは、本明細書で定義されるように「一緒になって」シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロアリシクリル基を形成してもよい。たとえば、以下に限定されるものではないが、NR_aR_b基のR_aおよびR_bが「一緒になって」いると表記されている場合、それらは、それらの末端原子で互いに共有結合して窒素を含む環を

形成することを意味する：

【化2】



【0007】

本明細書で使用する場合、「I C₅₀」とは、反応を測定するアッセイにおいてその最大反応の50%阻害を達成する特定の被検化合物の量、濃度または投与量をいう。アッセイは、本明細書に記載したR-SAT（登録商標）であってもよいが、RSATアッセイに限定されるものではない。

10

【0008】

本明細書で使用する場合、「E C₅₀」は、アッセイにおいて特定の被検化合物により誘導、誘発または増強される特定の反応の最大発現の50%で用量依存的反応を惹起する特定の被検化合物の用量、濃度または用量をいう。こうした反応を測定するアッセイとしては、たとえば本明細書に記載のR-SAT（商標）アッセイがあるが、これに限定されるものではない。

20

【0009】

ある基「任意選択的に置換されて」と記載されているときはいつでも、その基は置換されていなくても、あるいは表記の置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい。基が置換されている場合、その基は一置換でも、あるいは多置換でもよい。基が「一置換され」と記載されている場合、その基は、1つの置換基のみで置換されている。基が「多置換されて」と記載されている場合、その基は2つ以上の置換基を有してもよく、各置換基は、表記の置換基のいずれかから独立に選択され得る。同様に、ある基が「置換されていないあるいは置換されている」と記載されている場合、置換されている場合、その置換基は、表記の置換基の1つまたは複数から独立に選択され得る。

20

【0010】

他に記載がない限り、置換基が「任意選択的に置換されて」と記載される場合、その置換基自体は置換されていなくても、あるいは表記の置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい。参照される置換基が置換されている場合、参照された基の1つまたは複数の水素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル)アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メルカプト、アルキルチオ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、およびアミノ、たとえばモノ-およびジ-置換アミノ基、ならびにこれらの保護された誘導体から個別に独立に選択される基で置き換えられていてもよい。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に公知であり、その全体を参照により本明細書に援用するGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999の参考文献で確認することができる。

30

【0011】

本明細書で使用する場合、「m」および「n」が整数である「C_mからC_n」、「C_m～C_n」または「C_{m～n}」は、関連する基の炭素原子の数をいう。すなわち、その基は、「m」～「n」個の炭素原子を含んでもよい。したがって、たとえば、「C₁～C₄アルキル」基とは、1～4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-および(CH₃)₃C-をいう。ある基に関して「m」および「n」が示されていない場合、これらの定義に記載の最も広い範囲を想定することができる。

40

【0012】

50

本明細書で使用する場合、「アルキル」とは、直鎖または分岐の完全に飽和した（二重結合または三重結合がない）炭化水素鎖の炭化水素基をいう。アルキル基は、1～20個の炭素原子を有してもよい（本明細書では、「1～20」などの数値範囲が現れるときはいつでも、所定の範囲の各整数をいい、たとえば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、最大20個を含む炭素原子からなっていてもよいことを意味するが、本定義はさらに数値範囲を示さない「アルキル」という用語も包含する）。アルキル基はまた、1～10個の炭素原子を有する中級アルキルであってもよい。アルキル基はまた、1～5個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。化合物のアルキル基は「C₁～C₄アルキル」、「C₁～₄アルキル」あるいは同様の表記で示してもよい。単に例示に過ぎないが、「C₁～C₄アルキル」または「C₁～₄アルキル」は、アルキル鎖に1～4個の炭素原子が存在することを示す、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基として、決して以下に限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニルおよび同種のものが挙げられる。

10

【0013】

アルキル基は任意選択的に置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メルカプト、アルキルチオ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、およびアミノ、たとえばモノ-およびジ-置換アミノ基、ならびにこれらの保護された誘導体から個別に独立に選択される1つまたは複数の基である。

20

【0014】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」とは、直鎖または分岐炭化水素鎖に1つまたは複数の二重結合を含むアルキル基をいう。アルケニル基は置換されていなくても、あるいは置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル基の置換に関して上記に開示した同じ基から選択してもよい。

30

【0015】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」とは、直鎖または分岐炭化水素鎖に1つまたは複数の三重結合を含むアルキル基をいう。アルキニル基は置換されていなくても、あるいは置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル基の置換に関して上記に開示した同じ基から選択してもよい。

40

【0016】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ」は、ある基に結合していてもよく、結合した基の1つまたは複数の炭素原子および対応する水素原子が、窒素、酸素および硫黄から選択される同一または異なるヘテロ原子で独立に置き換えられていることをいう。C_m～nまたはC_m～C_nと表記される場合も、C_m～nまたはC_m～C_n基の1つまたは複数の炭素原子および対応する水素原子が、窒素、酸素および硫黄から選択される同一または異なるヘテロ原子で独立に置き換えられていることを意味する。

【0017】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、1つまたは複数の炭素原子、たとえば1個、2個、3個または4個の炭素原子、および対応する水素原子が、窒素、酸素および硫黄から選択される同一または異なるヘテロ原子で独立に置き換えられている、記載した炭素原子数からなる直鎖または分岐アルキル基をいう。置き換えられる炭素原子は、アルキル基の内部でも、あるいは末端でもよい。ヘテロアルキルの例として、-S-アルキル、-O-アルキル、-NH-アルキル、アルキル-O-アルキル等があるが、これに限定されるものではない。

50

【0018】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、電子系が完全に非局在化した炭素環式（すべてが炭素の）環または2つ以上の縮合環（隣接する2つの炭素原子を共有する環）をいう。アリール基の例として、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンがあるが、これに限定されるものではない。アリール基は、任意選択的に置換されていてもよい。置換されている場合、水素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、およびアミノ、たとえばモノ-およびジ-置換アミノ基、ならびにこれらのこれらの保護された誘導体から独立に選択される1つまたは複数の基である置換基で置換されている。置換されている場合、アリール基上の置換基は、アリール基に縮合した非芳香環、たとえばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびヘテロシクリルを形成してもよい。

10

【0019】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」は、1つまたは複数のヘテロ原子、すなわち、炭素以外の元素、以下に限定されるものではないが、窒素、酸素および硫黄を含む单環式または多環式芳香環系（電子系が完全に非局在化した環系）、1つまたは複数の縮合環をいう。ヘテロアリール環の例として、フラン、チオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンおよびトリアジンがあるが、これに限定されるものではない。ヘテロアリール基は、任意選択的に置換されていてもよい。置換されている場合、水素原子が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、およびアミノ、たとえばモノ-およびジ-置換アミノ基、ならびにこれらの保護された誘導体から独立に選択される1つまたは複数の基である置換基で置換されている。置換されている場合、ヘテロアリール基上の置換基は、アリール基に縮合した非芳香環、たとえばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびヘテロシクリルを形成してもよい。

20

【0020】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたアリール基である。アラルキルのアルキレン基およびアリール基は任意選択的に置換されていてもよい。例として、ベンジル、置換ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルおよびナフチルアルキルがあるが、これに限定されるものではない。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

30

【0021】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたヘテロアリール基である。ヘテロアラルキルのアルキレン基およびヘテロアリール基は任意選択的に置換されていてもよい。例として、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキル、ならびにこれらの置換アナログおよびベンゾ縮合アナログがあるが、これに限定されるものではない。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

40

50

【0022】

「低級アルキレン基」は直鎖の連結基 (tethering group) であり、その末端炭素原子を介して分子フラグメントを連結する結合を形成する。例として、メチレン (-CH₂-) 基、エチレン (-CH₂CH₂-) 基、プロピレン (-CH₂CH₂CH₂-) 基およびブチレン (-CH₂)₄- 基があるが、これに限定されるものではない。低級アルキレン基は任意選択的に置換されていてもよい。

【0023】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキレン」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、1つまたは複数の炭素原子、たとえば1個、2個、3個または4個の炭素原子が、酸素、硫黄および窒素から選択される同一または異なるヘテロ原子で独立に置き換えられている、記載された炭素原子数からなるアルキレン基をいう。ヘテロアルキレンの例として、-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-および同種のものがあるが、これに限定されるものではない。

10

【0024】

本明細書で使用する場合、「アルキリデン」は、別の基の1個の炭素に結合して二重結合を形成している=CR'R'などの二価の基をいう。アルキリデン基には、メチリデン(=CH₂)およびエチリデン(=CHCH₃)があるが、これに限定されるものではない。本明細書で使用する場合、「アリールアルキリデン」は、R'およびR''のいずれかがアリール基であるアルキリデン基をいう。アルキリデン基は任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0025】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」とは式-O Rをいい、Rは、上記のように定義されるアルキル、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、アモキシ、tert-アモキシおよび同種のものである。アルコキシは任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0026】

本明細書で使用する場合、「アルキルチオ」とは式-S Rをいい、Rは、上記のように定義されるアルキル、たとえばメチルメルカプト、エチルメルカプト、n-プロピルメルカプト、1-メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、n-ブチルメルカプト、イソ-ブチルメルカプト、sec-ブチルメルカプト、tert-ブチルメルカプトおよび同種のものである。アルキルチオは任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0027】

本明細書で使用する場合、「アリールオキシ」および「アリールチオ」とはRO-およびRS-をいい、Rは上記で定義したアリール、たとえば、フェノキシ、ナフタレニルオキシ、アズレニルオキシ、アントラセニルオキシ、ナフタレニルチオ、フェニルチオおよび同種のものである。アリールオキシおよびアリールチオはどちらも、任意選択的に置換されていてもよい。

【0028】

本明細書で使用する場合、「アルケニルオキシ」とは式-O Rをいい、Rは上記で定義したアルケニル、たとえば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、n-ブテニルオキシ、イソ-ブテニルオキシ、sec-ペンテニルオキシ、tert-ペンテニルオキシおよび同種のものである。アルケニルオキシは任意選択的に置換されていてもよい。

【0029】

本明細書で使用する場合、「アシル」とは、カルボニル基を介して置換基として連結された水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールをいう。例として、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルが挙げられる。アシルは任意選

50

択的に置換されていてもよい。アシルは任意選択的に置換されていてもよい。

【0030】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」とは、完全に飽和した（二重結合がない）単環式または多環式環状炭化水素環系をいう。2つ以上の環からなる場合、それらの環は縮合、架橋またはスピロ結合で一緒になっていてもよい。シクロアルキル基はC₃～C₁₀の幅があってもよく、他の実施形態では、C₃～C₆の幅があってもよい。シクロアルキル基は置換されていなくても、あるいは置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基として、決して以下に限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよび同種のものが挙げられる。置換されている場合、置換基は、他に記載がない限りアルキルでも、あるいはアルキル基の置換に関して上記に示したものから選択されてもよい。置換されている場合、シクロアルキル基の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含む、シクロアルキル基と縮合した芳香環を形成してもよい。

10

【0031】

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」は、環に1つまたは複数の二重結合を含むシクロアルキル基をいう。ただし、2つ以上が存在する場合、それらは、環内に完全に非局在化した電子系を形成することができない（そうでなければ、この基は、本明細書で定義した「アリール」になると考えられる）。2つ以上の環からなる場合、それらの環は縮合、架橋またはスピロ結合で一緒に連結されていてもよい。シクロアルケニル基は、非置換でも、あるいは置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、他に記載がない限り、アルキルとすることもアルキル基の置換に関して上記に開示された基から選択することもできる。置換されている場合、シクロアルケニル基の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含む、シクロアルケニル基と縮合した芳香環を形成してもよい。

20

【0032】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキニル」とは、環内に1つまたは複数の三重結合を含むシクロアルキル基をいう。2つ以上の環からなる場合、それらの環は縮合、架橋またはスピロ結合で一緒になっていてもよい。シクロアルキニル基はC₃～C₁₀の幅があってもよく、他の実施形態では、C₃～C₆の幅があってもよい。シクロアルキニル基は置換されていなくても、あるいは置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、他に記載がない限りアルキルでも、あるいはアルキル基の置換に関して上記に開示した基から選択されてもよい。置換されている場合、シクロアルキニル基の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含む、シクロアルキニル基と縮合した芳香環を形成してもよい。

30

【0033】

本明細書で使用する場合、「脂環式複素環」または「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる安定な3～18員環をいう。「脂環式複素環」または「ヘテロアリシクリル」は、縮合環系、架橋環系またはスピロ結合によって一緒に結合していてもよい単環式でも、二環式でも、三環式でも、あるいは四環式環系でもよく；「脂環式複素環」または「ヘテロアリシクリル」の窒素原子、炭素原子および硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよく；窒素は任意選択的に四級化されていてもよく；環はさらに1つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、ただしすべての環を通じて完全に非局在化した電子系を形成していない。ヘテロアリシクリル基は置換されていなくても、あるいは置換されていてもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロアリシクリル）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトロ、シリル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、および

40

50

アミノ、たとえばモノ-およびジ-置換アミノ基、ならびにこれらの保護された誘導体からなる群から独立に選択される1つまたは複数の基であってもよい。こうした「脂環式複素環」または「ヘテロアリシクリル」の例として、アゼビニル、ジオキソラニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、2-オキソピロリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、およびチアモルホリニルスルホンがあるが、これに限定されるものではない。置換されている場合、ヘテロアリシクリル基の置換基は、アリールおよびヘテロアリールを含む、ヘテロアリシクリル基と縮合した芳香環を形成してもよい。

【0034】

10

「(シクロアルキル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルキル基である。(シクロアルキル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルキルは任意選択的に置換されてもよい。例として、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロブロピルイソブロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシリメチル、シクロヘキシリルエチル、シクロヘプチルメチルおよび同種のものが挙げられるが、これに限定されるものではない。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0035】

20

「(シクロアルケニル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルケニル基である。(シクロアルケニル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルケニルは任意選択的に置換されてもよい。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0036】

「(シクロアルキニル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルキニル基である。(シクロアルキニル)アルキルのアルキレンおよびシクロアルキニルは任意選択的に置換されてもよい。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

【0037】

30

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、F(フルオロ)、Cl(クロロ)、Br(ブロモ)またはI(ヨード)をいう。

【0038】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、水素原子の1つまたは複数がハロゲンで置換されているアルキル基をいう。こうした基として、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、および1-クロロ-2-フルオロメチルおよび2-フルオロイソブチルがあるが、これに限定されるものではない。ハロアルキルは任意選択的に置換されてもよい。

【0039】

40

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」とはRO-基をいい、Rはハロアルキル基である。こうした基として、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブチオキシがあるが、これに限定されるものではない。ハロアルコキシは任意選択的に置換されてもよい。

【0040】

「O-カルボキシ」基とは「RC(=O)O-」基をいい、Rは、本明細書で定義したように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、または(ヘテロアリシクリル)アルキルであってもよい。O-カルボキシは任意選択的に置換されてもよい。

【0041】

50

「C - カルボキシ」基とは「- C (= O) OR」基をいい、RはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。C - カルボキシは任意選択的に置換されていてもよい。

【0042】

「トリハロメタンスルホニル」基は、Xがハロゲンである「X₃COSO₂-」基をいう。

【0043】

「シアノ」基は、「- CN」基をいう。

【0044】

「シアナト」基とは、「- OCN」基をいう。

10

【0045】

「イソシアネート」基は、「- NCO」基をいう。

【0046】

「チオシアネート」基は、「- SCN」基をいう。

【0047】

「イソチオシアネート」基は、「- NCS」基をいう。

【0048】

「スルフィニル」基とは「- S (= O) - R」基をいい、RはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。スルフィニルは任意選択的に置換されていてもよい。

【0049】

「スルホニル」基とは「SO₂R」基をいい、RはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。スルホニルは任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0050】

「S - スルホンアミド」基とは「- SO₂NR_AR_B」基をいい、R_AおよびR_BはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。S - スルホンアミドは任意選択的に置換されていてもよい。

【0051】

「N - スルホンアミド」基とは「RSO₂N(R_A) -」基をいい、RおよびR_AはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。スルホニルは任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0052】

「トリハロメタンスルホンアミド」基とは、ハロゲンとしてのXを有する「X₃COSO₂N(R) -」基をいい、RはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。トリハロメタンスルホンアミドは任意選択的に置換されていてもよい。

【0053】

「C - アミド」基とは「- C (= O) NR_AR_B」基をいい、R_AおよびR_BはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。C - アミドは任意選択的に置換されていてもよい。

【0054】

「N - アミド」基とは「RC(=O)NR_A-」基をいい、RおよびR_AはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。N - アミドは任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0055】

「エステル」とは「- C (= O) OR」基をいい、RはO - カルボキシに関して定義したのと同じであってもよい。エステルは任意選択的に置換されていてもよい。

【0056】

低級アミノアルキルとは、低級アルキレン基を介して連結されたアミノ基をいう。低級アミノアルキルは任意選択的に置換されていてもよい。

【0057】

低級アルコキシアルキルとは、低級アルキレン基を介して連結されたアルコキシ基をい

50

う。低級アルコキシアルキルは任意選択的に置換されていてもよい。

【0058】

当業者によく知られた技術を用いて、本明細書の化合物の任意の未置換または一置換アミン基はアミドに変換してもよく、任意のヒドロキシリル基はエステルに変換してもよく、任意のカルボキシリル基はアミドあるいはエステルに変換してもよい(たとえば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999を参照されたい)。

【0059】

置換基の数が明記されていない場合(たとえばハロアルキル)、置換基は1つまたは複数存在してもよい。たとえば「ハロアルキル」は、同一または異なるハロゲンを1つまたは複数を含んでもよい。もう1つの例として、「C₁~C₃アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の原子を含む同一または異なるアルコキシ基を1つまたは複数含んでもよい。

10

【0060】

本明細書で使用する場合、任意の保護基、アミノ酸および他の化合物の略語は、他に記載がない限り、それらの一般的な用法、認められた略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureに従う(Biochem. 11: 942-944 (1972)を参照されたい)。

20

【0061】

本明細書で使用する場合、以下の用語は、その化学文献で許容された意味を有する。

A c O H 酢酸

a n h y d 無水

(B O C)₂O または B o c₂O ジ - t - ブチルジカーボネート

B O C または B o c t - プトキシカルボニル

C D C l₃ 重水素化クロロホルム

C D I 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール

C H₃ C N アセトニトリル

C s₂ C O₃ 炭酸セシウム

D C M ジクロロメタンまたは C H₂ C l₂

30

D I B A L - H ジイソブチルアルミニウムヒドリド

D I P E A N , N - デイソプロピルエチルアミン

D M F N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O ジメチルスルホキシド

E D T A エチレンジアミン四酢酸

E t₂ O ジエチルエーテル

E t₃ N トリエチルアミン

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

h 時間

40

H M D S ヘキサメチルジシラザン

i - P r O H イソプロパノール

K O t B u カリウム t - プトキシド

M e O H メタノール

M s C l メシルクロリド

M T B E メチルtert - ブチルエーテル

N a₂ S O₄ 硫酸ナトリウム

N a H C O₃ 炭酸水素ナトリウム

N a O E t ナトリウムエトキシド

N a O H 水酸化ナトリウム

50

NaOMe ナトリウムメトキシド
 NH₄OAc 酢酸アンモニウム
 Pd/C パラジウム活性炭
 (Ph)₃P トリフェニルホスフィン
 rt 室温
 SiO₂ シリコーンジオキシド/シリカ
 TBAF テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド
 TEA トリエチルアミン
 TFA トリフルオロ酢酸
 THF テトラヒドロフラン
 TSCl トシリクロリド

10

【0062】

1つまたは複数のキラル中心を有する本明細書に開示される化合物において、絶対立体化学が明示的に示されていない場合、各中心は独立にR配置でも、あるいはS配置でも、あるいはこれらの混合物でもよいことことが理解されよう。このため、本明細書に提供される化合物は、エナンチオマーとして純粋であっても、あるいは立体異性体混合物であってもよい。さらに、EまたはZと定義できる幾何異性体を作る1つまたは複数の二重結合を有する任意の化合物において、各二重結合は独立にEまたはZ、これらの混合物でよいことも理解されよう。同様に、すべての互変異性体を含むことを意図している。

20

【0063】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、化合物の生物活性および特性を阻害しない化合物の塩をいう。薬学的塩は、本明細書に開示された化合物と酸または塩基との反応により得ることができる。塩基により形成された塩としては、以下に限定されるものではないが、アンモニウム塩(NH₄⁺)；アルカリ金属塩、たとえば、以下に限定されるものではないが、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類塩、たとえば、以下に限定されるものではないが、カルシウム塩またはマグネシウム塩；有機塩基の塩、たとえば、以下に限定されるものではないが、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン；およびアミノ酸のアミノ基との塩、たとえば、以下に限定されるものではないが、アルギニンおよびリジンが挙げられる。有用な酸系の塩としては、以下に限定されるものではないが、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、スルフェート、ニトレート、ホスフェート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、p-トルエンスルホネートおよびサリチレートが挙げられる。

30

【0064】

薬学的に許容される溶媒和物および水和物は、化合物と、水分子の1つもしくは複数の溶媒、または1～約100個または1～約10個または1～約2、3もしくは4個の溶媒分子または水分子との複合体である。

【0065】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、薬理活性がなくてもよいが、インビボ投与時に活性薬剤に変換される化合物をいう。プロドラッグは、薬剤の代謝安定性または輸送特徴を変化させるように、副作用または毒性をマスクするように、薬剤の風味を改善するように、または薬剤の他の特徴もしくは特性を変化させるように設計してもよい。プロドラッグは、親薬剤より投与しやすい場合があるため、多くの場合、有用である。プロドラッグは、たとえば、経口投与による吸収性があり得るのにに対し、親薬剤は吸収性がない。プロドラッグはまた、医薬組成物に対して活性親薬剤より優れた溶解性を有していてもよい。以下に限定されるものではないが、プロドラッグの例には、透過性(mobility)にとって水溶性が有害である細胞膜を通り吸収されやすいうるエステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後水溶解性が有利である細胞内に入ると代謝によりカルボン酸(活性物質)に加水分解される本明細書に開示された化合物が考えられる。プロドラッグのさらなる例として、ペプチドがインビボで代謝されて活性親化合物を放出する、酸性基に結合した短いペプチド(ポリアミノ酸)を挙げることができる。

40

50

インビボでの薬力学的過程および薬物代謝に関する知識に基づき、当業者は、医薬活性化合物が分かれれば、化合物のプロドラッグを設計することができる（たとえばNogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392を参照されたい）

【0066】

本明細書で使用する場合、受容体の活性「を調節する」とは、受容体を活性化する、すなわち、受容体が存在する特定の環境で測定されたベースレベルよりもその細胞機能を増加させること、あるいは受容体を不活性化する、すなわち、受容体が存在する環境で測定されたベースレベル未満にその細胞機能を低下させる、および／または、受容体が天然の結合パートナーの存在下でもその細胞機能をまったく発揮できないようにすることを意味する。天然の結合パートナーとは、受容体のアゴニストである内在性分子である。

【0067】

「アゴニスト」は、受容体の基礎的活性（basal activity）（すなわち受容体により介在されるシグナル伝達）を増加させる化合物と定義される。

【0068】

本明細書で使用する場合、「パーシャルアゴニスト」とは、受容体に対して親和性を有するが、アゴニストと異なり、受容体に結合すると、多くの受容体が化合物に占有されている場合でも、受容体に関連する薬理学的反応をごくわずかな程度しか惹起しない化合物をいう。

【0069】

「インバースアゴニスト」は、受容体の基礎的活性を低下または抑制する化合物と定義され、その化合物は、厳密に言えば、アンタゴニストではなく、むしろ負の内活性を有するアゴニストである。

【0070】

本明細書で使用する場合、「アンタゴニスト」とは、受容体に結合して複合体を形成するが、受容体があたかも占有されていないように何ら反応を引き起こさない化合物をいう。アンタゴニストは、受容体上のアゴニストの作用を減弱させる。アンタゴニストは可逆的または不可逆的に結合し、永続的に、あるいは、少なくともアンタゴニストが代謝されるもしくは解離する、それとも物理的または生物学的プロセスにより除去されるまで受容体の活性を効率的に除去することができる。

【0071】

本明細書で使用する場合、「被検体」とは、処置、観察または実験の対象である動物をいう。「動物」として、冷血および温血脊椎動物、ならびに無脊椎動物、たとえば魚、甲殻類、爬虫類、および特に哺乳動物が挙げられる。「哺乳動物」として、以下に限定されるものではないが、マウス；ラット；ウサギ；モルモット；イヌ；ネコ；ヒツジ；ヤギ；雌ウシ；ウマ；霊長類、たとえばサル、チンパンジーおよび類人猿、ならびに特にヒトが挙げられる。

【0072】

本明細書で使用する場合、「患者」とは、特定の疾患または障害を治癒させる、またはその影響を少なくとも軽減させる、あるいは、まず第1に疾患または障害が起こらないようにしてしまうと、医療専門家、たとえばM.D.またはD.V.M.により処置されている被検体をいう。

【0073】

本明細書で使用する場合、「キャリア」とは、化合物の細胞または組織への取り込みを促進する化合物をいう。たとえば、以下に限定されるものではないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、被検体の細胞または組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する一般に利用されるキャリアである。

【0074】

本明細書で使用する場合、「希釈薬」とは、薬理活性はないが、薬学的に必要であるま

10

20

30

40

50

たは望ましいことがある医薬組成物中の成分をいう。たとえば、希釈薬は、製造または投与を行うには質量が小さすぎる強力な薬剤の嵩を増加させるのに使用してもよい。希釈薬はまた、注射、服用または吸入により投与される薬剤を溶解するため液体であってもよい。当該技術分野における一般的な形態の希釈薬は、緩衝水溶液、たとえば、以下に限定されるものではないが、ヒト血液の組成を模倣したリン酸塩緩衝生理食塩水である。

【0075】

本明細書で使用する場合、「賦形剤」とは、以下に限定されるものではないが、嵩、均一性、安定性、結合能、滑沢性、崩壊能等を医薬組成物に与えるため、組成物に加えられる不活性な物質をいう。「希釈薬」は、賦形剤の1種である。

【0076】

「受容体」は、リガンドにより阻害または刺激されると、細胞生理に影響を与える、細胞内または細胞表面上に存在する任意の分子を含むことを意図している。典型的には、受容体は、リガンド結合特性を有する細胞外ドメイン、受容体を細胞膜に固定する膜貫通ドメイン、およびリガンド結合に反応して細胞シグナルを発する（「シグナル伝達」）細胞質ドメインを含む。受容体は、特徴的な受容体の構造を有するが、特定できるリガンドを有さない任意の分子をさらに含む。さらに、受容体は、切断された受容体、修飾された受容体、変異した受容体、または受容体の配列の一部もしくは全部を含む任意の分子を含む。

【0077】

「リガンド」は、受容体と相互作用する任意の物質を含むことを意図している。

20

【0078】

「M1受容体」は、分子クローニングおよび薬理学により特徴づけられるM1ムスカリ受容体サブタイプの活性に相当する活性を有する受容体と定義される。

【0079】

「選択的」または「選択性」は、特定の受容体の型、サブタイプ、クラスまたはサブクラスから所望の反応を引き起こす一方、他の受容体型から引き起こす反応が少ないかまたはほとんどない化合物の能力と定義される。ムスカリ受容体アゴニスト化合物の1つまたは複数の特定のサブタイプについて「選択的」または「選択性」とは、そのサブタイプの活性を増加させる一方、他のサブタイプの活性の増加をほとんどあるいはまったく引き起こさない化合物の能力を意味する。

30

【0080】

本明細書で使用する場合、薬理学的に活性な化合物の「併用投与」とは、インビトロあるいはインビボに関わらず、2つ以上の異なる化学物質を送達することをいう。併用投与は、異なる薬の同時送達、薬の混合物の同時送達のほか、ある薬の送達に続いて第2の薬または追加の薬を送達することを意味する。併用投与される薬は典型的には、互いに一緒に作用することを意図している。

【0081】

「有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、組織、系、動物またはヒトにおいて、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求めてられている、処置対象の疾患の症状の軽減または緩和を含む、生物学的反応または薬効反応を惹起する活性化合物または医薬剤の量を意味する。

40

【0082】

化合物

本明細書に開示されるのは、ムスカリ受容体を含むコリン作動性受容体を調節する化合物である。いくつかの実施形態では、本化合物はコリン作動性受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、本化合物は治療効果を有し、疾患または状態、たとえば認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレ

50

ット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧および他の眼科状態、たとえば眼表面の徵候および状態、たとえばドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片の処置、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑を処置するのに使用することができる。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。さらに、本明細書に開示された化合物は、神経保護作用を有し、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパシー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するのに使用することができる。

これらの疾患 / 状態は、コリン作動性受容体、たとえばムスカリン受容体に関連する。

【0083】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、優れた溶液安定性を持たせるため、すなわち塩基触媒加水分解を最小限にするため、最適化されている。こうした医療装置の例には、プラスチック、たとえば低密度ポリエチレンまたはポリエチレンテレフタレートの滴下瓶がある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、眼への有効性を失うことなく優れた全身性の代謝不安定性 (lability) を有するように開発されている。これは一般に、本明細書に開示された化合物が眼から離れると代謝されやすく、眼への効果に対する選択性を改善することを意味する。

【0084】

その結果、本明細書に開示された実施形態および態様は、他の公知のムスカリン受容体アゴニスト、たとえば国際公開第2006/068904号パンフレットに開示されたものと比較して、目的とした特性（上記に開示されたものなど）を有するように設計された化合物を含む。したがって、本明細書の化合物は、ムスカリン受容体アゴニストであるように設計されている。

【0085】

いくつかの実施形態では、本化合物は、たとえば表1に示されるM1アゴニストである。いくつかの実施形態では、本化合物はM1選択的アゴニストである。いくつかの実施形態では、本化合物は、M3活性がないまたは低いM1アゴニストである。

【0086】

本明細書に開示された化合物の一部は、たとえばR-SATおよびGTP-S結合によりアッセイされた。

【0087】

いくつかの実施形態では、本化合物は、R-SATによりアッセイした場合、M1におけるpEC50値が少なくとも7.5、または少なくとも8.0、または少なくとも8.5であるべきである。

【0088】

いくつかの実施形態では、本化合物は、GTP-S結合によりアッセイした場合、M1におけるpEC50値が少なくとも6.5、または少なくとも7.0、または少なくとも7.5であるべきである。

【0089】

いくつかの実施形態では、本化合物は、GTP-S結合によりアッセイした場合、EF

10

20

30

40

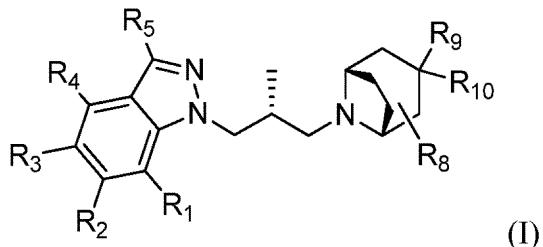
50

F % (有効率) が少なくとも 25、たとえば少なくとも 30、たとえば 30 超、たとえば 40 超、たとえば 50 超であるべきである。

【0090】

一部の実施形態は、下記式 (I) の化合物：

【化3】



10

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形、立体異性体およびプロドラッグを提供し、式中：

【0091】

R₁、R₂、R₃ および R₄ は独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニル、任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} ヘテロアルキルからなる群から選択され、

20

【0092】

R₅ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニルおよび任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシからなる群から選択され；

【0093】

R₈ は 0 回、1 回または 2 回存在し、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} アルキルおよび任意選択的に置換された O-C_{1～6} アルキルからなる群から独立に選択され；かつ

【0094】

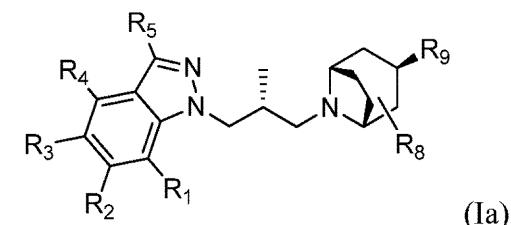
R₉ は任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ-C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニル、任意選択的に置換された C_{2～6} アルケニルオキシ、任意選択的に置換された C_{2～6} アルキニルオキシ、任意選択的に置換された C_{1～6} ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルキル-C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルケニル-C_{1～6} アルキル、任意選択的に置換された C_{3～6} シクロアルキルオキシからなる群から選択され；かつ R₁₀ は水素であるか；あるいは R₉ および R₁₀ は一緒になって、任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシ-C_{1～6} アルキリデンを形成する。

30

【0095】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、下記式 (Ia) から選択される。

【化4】



40

【0096】

いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃ および R₄ は水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C_{1～6} アルキルおよび任意選択的に置換された C_{1～6} アルコキシからな

50

る群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄は水素、ハロゲン、ハロゲンまたはヒドロキシにより置換されたC_{1～6}アルキル、およびC_{1～6}アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、R₄は水素であり、R₁、R₂およびR₃は水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキルおよび任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、R₁およびR₄は水素であり、R₂およびR₃は水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキル、および任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0098】

いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃およびR₄は水素、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OHおよび-OCH₃からなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、R₁は、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OHおよび-OCH₃から選択され、それ以外のR基は水素である。いくつかの実施形態では、R₂は水素、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OHおよび-OCH₃から選択され、それ以外のR基は水素である。いくつかの実施形態では、R₃は、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OHおよび-OCH₃から選択され、それ以外のR基は水素である。いくつかの実施形態では、R₂は水素、F、-CH₃から選択され、それ以外のR基は水素である。

【0099】

いくつかの実施形態では、R₅は水素、メチル、エチル、ベンジルおよびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R₅は水素またはメチルである。

【0100】

いくつかの実施形態では、R₉は任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキル(-C_{1～6}アルキル-O-C_{1～6}アルキル)、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルケニルオキシ(-O-C_{2～6}アルケニル)、任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキニルオキシ(-O-C_{2～6}アルキニル)、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルキルオキシ(-O-C_{3～6}シクロアルキル)からなる群から選択される。

【0101】

いくつかの実施形態では、R₉はC_{1～6}アルコキシ、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルキル-C_{1～6}アルコキシ(-O-C_{1～6}アルキル-C_{3～6}シクロアルキル)、C_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキル(-C_{1～6}アルキル-O-C_{1～6}アルキル)、C_{2～6}アルケニルオキシ(-O-C_{2～6}アルケニル)、C_{2～6}アルキニルオキシ(-O-C_{2～6}アルキニル)、およびC_{3～6}シクロアルキルオキシ(-O-C_{3～6}シクロアルキル)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R₉はC_{1～6}アルコキシ、任意選択的に置換されたC_{3～6}シクロアルキル-C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニルオキシ、C_{2～6}アルキニルオキシ、およびC_{3～6}シクロアルキルオキシからなる群から選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、R₉はプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、アリルオキシ、メトキシエチル、エトキシエチル、シクロペンチルオキシおよびプロピ-2-イニルオキシからなる群から選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、R₉はシクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびメトキシエチルからなる群から選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、R₉およびR₁₀は一緒になって、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコキシ-C_{1～6}アルキリデン(-C_{1～6}アルキリデン-O-C_{1～6}アルキル)を形成する。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたC_{1～6}アルコ

10

20

30

40

50

キシ - C₁ ~ ₆ アルキリデンは、メトキシエチリデンである。

【0105】

上記に開示された実施形態のいずれかは、他の実施形態と組み合わせて、たとえば添付の特許請求の範囲に開示されたような、より具体的な実施形態としてもよい。

【0106】

式(I)による化合物の非限定的な例として、

1 - (3 - ((1R, 3r, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (アリルオキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (アリルオキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - フルオロ - 1H - インダゾール；

(1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) メタノール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロブチルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール；

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1H - インダゾール；

10

20

30

40

50

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール ;

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (プロポキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール ;

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール ;

1 - (R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール ;

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1 H - インダゾール ;

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール ; および

1 - (R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール

が挙げられる。

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

調製の方法

本明細書に開示された化合物は、下記に記載された方法またはそうした方法の改変により合成することができる。方法を改変する点としては、とりわけ温度、溶媒、試薬等が挙げられ、当業者に明らかであろう。一般に、本明細書に開示された化合物を調製するためのプロセスのいずれかにおいて、目的の分子のいずれかの感受性基または反応基を保護することが、必要および／または望ましい場合がある。これは、どちらもその全体を参照により本明細書に援用する Protective Groups in Organic Chemistry (J . F . W . M c O m i e 編 , Plenum Press , 1973) ; および Greene & Wuts , Protective Groups in Organic Synthesis , John Wiley & Sons , 1991 に記載されたものなど従来の保護基によって達成することができる。保護基は、当該技術分野から知られる方法を用いて、その後都合のよい段階で除去することができる。適切な化合物の合成の際に有用な合成化学的変換は、当該技術分野において公知であり、たとえば、どちらもその全体を参照により本明細書に援用する R . Larock , Comprehensive Organic Transformations , VCH Publishers , 1989 、または L . Paquette 編 . , Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis , John Wiley and Sons , 1995 に記載されたものなどが挙げられる。

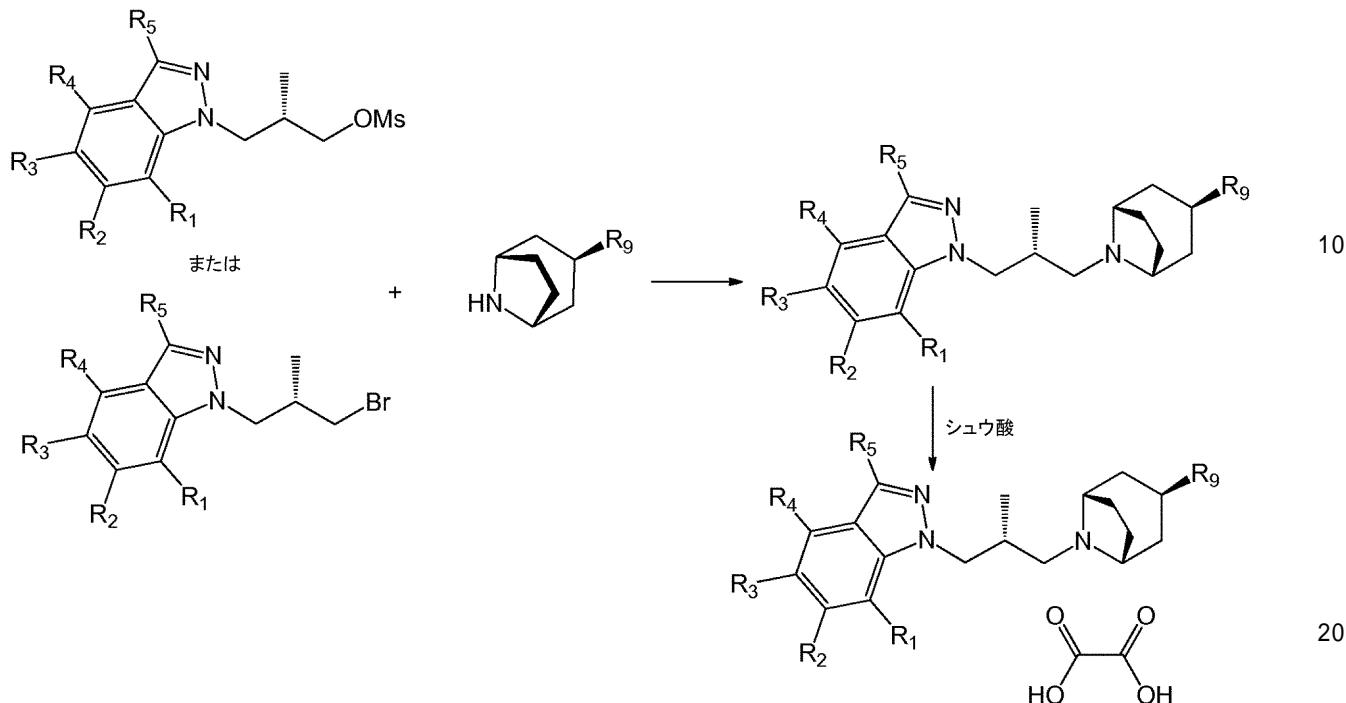
【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、スキーム I に従い合成することができる。当業者であれば、スキーム I に図示した反応を、置換インダゾールおよび他の任意選択的に置換された芳香族化合物に広げてもよいことを理解するであろう。可変基 R は、式 (I) に定義した R ₁ 、 R ₂ 、 R ₃ または R ₄ であり、 R ₉ は式 (I) に定義したのと同じである。さらに他の同様のスキームも可能であり、例に基づき当業者によりよく理解されよう。

【 0 1 0 9 】

【化5】

スキーム1



本明細書に開示された化合物を調製するためのプロセスのいずれかにおいて、目的の分子のいずれかの感受性基または反応基を保護することが、必要および／または望ましい場合がある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry (McOmie編, Plenum Press, 1973); および Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1991) に記載されたものなど従来の保護基によって達成することができる。保護基は、当該技術分野から知られる方法を用いて、その後都合のよい段階で除去することができる。

30

【0110】

使用方法

一般に、本明細書に開示された化合物は、コリン作動性受容体、特にムスカリン受容体で作用する。いくつかの実施形態では、本化合物は、M₁ムスカリン受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、本化合物は、ムスカリン(M₁)受容体選択的アゴニストである。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物は、M₃活性が低いかまたはM₃活性をまったく示さない。

【0112】

本明細書に開示された化合物は典型的には治療効果を有し、コリン作動性受容体に関する疾患または状態の症状、たとえば認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV認知症、レビー小体型

50

認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧および他の眼科状態、たとえば眼表面の徵候および状態、たとえばドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片を処置する、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑を処置または緩和するのに使用することができる。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。さらに、本明細書に開示された化合物は、神経保護作用を有し、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパシー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するのに使用することができる。

10

【0113】

疾患または状態は、コリン作動性受容体、特にムスカリン受容体の機能障害、活性の低下、改変、突然変異、切断または減少のほか、アセチルコリンレベルの低下に起因してもよい。

20

【0114】

本明細書に開示された化合物はまた、疾患、たとえば、認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧および他の眼科状態、たとえば眼表面の徵候および状態、たとえばドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片を処置する、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑を処置するのに使用することができる。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。さらに、本明細書に開示された化合物は、神経保護作用を有し、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパシー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するのに使用することができる。

30

【0115】

本明細書に開示された化合物は、コリン作動性受容体活性を増加させる、またはコリン作動性受容体を活性化する能力を有し得る。コリン作動性受容体活性として、シグナル伝達活性、またはコリン作動性シグナル伝達もしくは活性化に直接的または間接的に関係する他の任意の活性が挙げられる。コリン作動性受容体はムスカリン受容体を含む。ムスカリン受容体は、たとえば、中枢神経系、末梢神経系、胃腸管系、心臓、内分泌腺または肺に存在する。ムスカリン受容体は、野生型コリン作動性受容体、切断されたコリン作動性受容体、変異したコリン作動性受容体、または修飾されたコリン作動性受容体であっても

40

50

よい。コリン作動性受容体活性を増加させる、またはコリン作動性受容体を活性化させるための、本明細書に開示された化合物を含むキットも、意図している。

【0116】

コリン作動性受容体を含む系 (system) は、たとえば、哺乳動物、非ヒト霊長類またはヒトなどの被検体であってもよい。系はまた、インビオまたはインビトロ実験モデル、たとえばコリン作動性受容体を発現する細胞培養モデル系、コリン作動性受容体を含む、その無細胞抽出物、または精製された受容体であってもよい。こうした系の非限定的な例には、受容体を発現する組織培養細胞、またはその抽出物もしくはライセートがある。本方法に使用してもよい細胞として、M₁ムスカリーン受容体の内因性発現（たとえば、ある種の神経細胞株は本来、M₁受容体を発現する）により、あるいは、たとえば、この受容体遺伝子を含むプラスミドを細胞にトランスフェクトして外来遺伝子を細胞に導入後、コリン作動性受容体、たとえばM₁ムスカリーン受容体を介してシグナル伝達を媒介できる任意の細胞が挙げられる。こうした細胞は典型的には、哺乳動物細胞（または他の真核細胞、たとえば昆虫細胞またはアフリカツメガエル (*Xenopus*) 卵母細胞）である。下等生物の細胞は一般に本目的に適切なシグナル伝達経路がないためである。好適な細胞の例として、M₁受容体をトランスフェクトして増殖を増加させたマウス線維芽細胞株 NIH 3T3 (ATCC CRL 1658) ; RAT 1 細胞 (Pace et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7031-35 (1991)) ; および下垂体細胞 (Vallar et al., Nature 330: 556-58 (1987)) が挙げられる。本方法に有用な他の哺乳動物細胞として、HEK 293 細胞、CHO 細胞およびCOS 細胞があるが、これに限定されるものではない。

10

20

30

【0117】

本明細書に開示された化合物はまた、眼内圧を低下させる能力を有し、したがって緑内障のような疾患の処置に使用することができる。緑内障は、前房、すなわち、角膜と水晶体との間に形成された空間を満たしている房水の循環調節機構に異常が観察される疾患である。これにより房水の容積が増加し眼内圧が上昇した結果、視神経乳頭の圧迫および萎縮から視野欠損および失明にも至る。本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、眼疾患を処置するためのムスカリニアゴニストの探索に関する。眼疾患の例には、眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑がある。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。上記のように緑内障は一般に、視神経の損傷をいう。眼内圧上昇 (IOP) は、視神経の損傷と関連付けて考慮すべき因子であることを示すいくつかの理論がある。

【0118】

これを踏まえ、本明細書に開示された化合物は、眼内圧を低下させることができ明らかになった。本明細書に開示された化合物はまた、たとえば局所投与により試験した場合、インビトロおよびインビオでの有効性が改善されたことが明らかになった。本明細書に開示された化合物一部の作用は、本明細書に開示された化合物を、AC00263201（比較化合物2）として以前記載された化合物と比較した図1で確認することができる。本化合物は、高眼圧サルの眼に局所投与した。

40

【0119】

さらに本明細書に開示された化合物は、特に眼疾患、たとえば緑内障および他の眼科状態に関して優れた薬物動態特性を有することが明らかになった。薬物動態 (PK) 特性の例として、図3に見られるように、少なくとも24時間の角膜の曝露、虹彩毛様体の曝露および網膜の曝露が十分であるのに対し、全身曝露が低いことがある。薬物動態の改善は、たとえば虹彩毛様体における化合物の半減期が改善している可能性があることを意味す

50

る。

【0120】

本明細書に開示された化合物は、眼疾患の処置に使用される公知の医薬品と比較して涙液分泌を増加させることができた。こうした医薬品の例としてピロカルピンがある。ピロカルピンは非選択的ムスカリンアゴニストであり、特に涙液および唾液分泌を増加させることによりドライアイおよび口内乾燥の症状の処置に使用されてきた。図2は、本明細書に開示された化合物と、AC00263201と、ピロカルピンとの涙液分泌増加の研究から得られた結果を図示する。驚くべきことに、本明細書に開示された化合物（すなわちM1選択的ムスカリンアゴニスト）は、ピロカルピンと同等の作用を有する。

【0121】

いくつかの実施形態はさらに、ファーマコゲノミクスを予後（予測）目的に使用する予防医学の分野に関する。ファーマコゲノミクスは、罹患者における薬剤の体内動態および異常作用により、薬剤に応答する臨床的に重要な遺伝的変異を扱うものである（たとえば、Eichelbaum, Clin Exp Pharmacol Physiol., 23: 983-985 (1996) およびLinder, Clin. Chem. 43: 254-66 (1997) を参照）。一般に、2種類の遺伝薬理学的状態（pharmacogenetic conditions）、つまり、身体に対する薬剤の作用の仕方を変化させる（薬剤作用の変化）単一因子として伝達される遺伝的状態、または薬剤に対する身体の作用の仕方を変化させる（薬物代謝の変化）単一因子として伝達される遺伝的状態が区別され得る。これらの遺伝薬理学的状態は、自然に生じる多型として起こり得る。

【0122】

薬剤応答を予測する遺伝子を同定するための1つのファーマコゲノミクスアプローチは、「ゲノムワイド関連」として知られ、既知の遺伝子関連マーカーからなるヒトゲノムの高解像度地図（たとえば、各々が2つの変異体を有する、ヒトゲノム上の60,000～100,000の多型または変異部位からなる「2対立遺伝子の」遺伝子マーカー地図）を主に利用する。こうした高解像度遺伝子地図を、第I I / I I I 相治験に参加している統計学的に有意な数の患者各々のゲノムの地図と比較して、観察された特定の薬剤応答または副作用に関連するマーカーを同定することができる。あるいは、こうした高解像度地図は、ヒトゲノムにおいて既知の約1000万箇所の一塩基多型（SNP）の組み合わせから作成してもよい。本明細書で使用する場合、「SNP」は、一続きのDNA中において1つのヌクレオチド塩基に起こる一般的な変化である。たとえば、SNPは、DNAの1,000塩基ごとに1つ起こり得る。SNPは疾患プロセスに関与していることがあるが、大多数は、疾患に関連していないと考えられる。こうしたSNPの存在に基づく遺伝子地図を踏まえれば、個体をその個々のゲノムにおけるSNPの特定のパターンに応じて遺伝子カテゴリーに分類することができる。こうして、遺伝的に似ている個体に共通であり得る形質を考慮に入れ、処置レジメンをこうした遺伝的に似ている個体群に合わせることができる。

【0123】

あるいは、薬剤応答を予測する遺伝子を同定するのに、「候補遺伝子アプローチ」と呼ばれる方法を利用してもよい。この方法によれば、薬剤の標的（たとえば、タンパク質または受容体）をコードする遺伝子が既知である場合、集団においてその遺伝子に共通のすべての変異体を同定すればよい。特定の遺伝子型が特定の薬剤応答に関連することは、標準的な技術により容易に判定することができる。

【0124】

あるいは、薬剤応答を予測する遺伝子を同定するのに、「遺伝子発現プロファイリング」と呼ばれる方法を利用してもよい。たとえば、薬剤（たとえば、本明細書に開示された化合物または組成物）を投与した動物の遺伝子発現は、毒性に関連する遺伝子経路が作動しているかどうかの指標となり得る。

【0125】

上記のファーマコゲノミクスアプローチの2つ以上から得られた情報を用いて、個体の

10

20

30

40

50

予防または治療処置に適切な投与および処置レジメンを判定することができる。こうした知識は、投与または薬剤の選択に適用すると、副作用または治療の失敗を回避することができ、したがって本明細書に開示された化合物または組成物、たとえば本明細書に記載の例示的スクリーニングアッセイの1つにより同定されたモジュレーターを用いて被検体を処置する際に、治療または予防の効率を高めることができる。こうしたアプローチはまた、インビトロおよびインビボでのより詳細な薬理学的特性評価に好適な新規な候補受容体または他の遺伝子を同定するのに使用することもできる。

【0126】

そこで、他の実施形態は、被検体を本明細書に記載の化合物に反応しやすくする遺伝的多型を同定するための方法を含む。本方法は、有効量の化合物を被検体に投与すること；コリン作動性受容体に関連する疾患または状態が軽減する、反応しやすい被検体を特定すること；および反応しやすい被検体において被検体を化合物に反応しやすくする遺伝的多型を同定することを含む。反応しやすい被検体の遺伝的多型の同定は、上記で論じた方法を含む当該技術分野において公知の任意の手段により行うことができる。さらに、被検体を本明細書に開示された化合物に反応しやすくする遺伝的多型を同定するのに使用するキットは、本明細書に開示された化合物と、好ましくは遺伝的多型検査を行うための試薬および説明書とを含む。

10

【0127】

一実施形態では、被検体について、被検体を本明細書に開示された化合物に反応しやすくする既知の多型を検査してもよい。多型の存在から、被検体が処置に好適であることが示される。

20

【0128】

本明細書に開示された化合物の薬理学的特性および特定のムスカリン受容体サブタイプに対する選択性は、たとえば、利用可能な限り好ましくはヒト受容体の組換え受容体サブタイプを用いたいくつかの異なるアッセイ方法、たとえば、従来のセカンドメッセンジャー・アッセイまたは結合アッセイにより証明することができる。特に都合のよい機能アッセイ系は、米国特許第5,707,798号明細書に開示された受容体選択および増幅アッセイであり、同明細書には、たとえば、異なるムスカリンサブタイプをコードする受容体DNAをトランスフェクトした細胞が、受容体のリガンドの存在下で増幅する能力を利用することにより、生理活性化合物をスクリーニングする方法が記載されている。細胞増幅は、その細胞にやはり発現するマーカーの増加レベルとして検出される。

30

【0129】

一実施形態は、コリン作動性受容体の活性を増加させる方法であって、コリン作動性受容体またはコリン作動性受容体を含む系を、上記に定義した有効量の式Iの少なくとも1つの化合物と接触させることを含む方法を含む。

【0130】

本明細書に開示された化合物による処置に好適な障害として、認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害、および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性

40

50

角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、ならびに瞼裂斑があるが、これに限定されるものではない。さらに、本明細書に開示された化合物は、角膜移植拒絶反応を予防するのに使用してもよい。さらに、本明細書に開示された化合物は、神経保護作用を有し、加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパチー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎を処置するのに使用することができる。

【0131】

10

チック障害は、トゥレット障害および強迫性障害（OCD）を含む一連の障害をさらに含む。

【0132】

単極性、双極性を含む感情障害スペクトラムも、式Iの化合物を用いた処置に好適であると予想される。

【0133】

神経因性疼痛は、疼痛受容体の刺激よりもむしろ、末梢もしくは中枢神経系の損傷または末梢もしくは中枢神経系の機能障害に起因するものである。

【0134】

20

医薬組成物

別の態様では、本開示は、生理学的に許容される界面活性剤、キャリア、希釈薬、賦形剤、滑沢剤、懸濁化剤、被膜物質およびコーティング助剤、またはこれらの組み合わせ；および本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物に関する。治療用途に許容可能なキャリアまたは希釈薬は、医薬品技術分野でよく知られており、たとえば、その全体を参照により本明細書に援用する Remington's Pharmaceutical Sciences , 第18版, Mack Publishing Co. , Easton , PA (1990) に記載されている。医薬組成物には、防腐剤、安定剤、色素、甘味料、香料、着色剤および同種のものを加えてもよい。たとえば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを防腐剤として加えてもよい。さらに、酸化防止剤および懸濁化剤を使用してもよい。種々の実施形態では、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールおよび同種のものを界面活性剤として使用してもよく；スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶化セルロース、マンニトール、軽質無水シリケート、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロースおよび同種のものを賦形剤として使用してもよく；ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油および同種のものを滑沢剤として使用してもよく；ヤシ油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナッツ油、大豆を懸濁化剤または潤滑剤として使用してもよく；炭水化物、たとえばセルロースまたは糖の誘導体としてセルロースアセテートフタレート、またはポリビニルの誘導体として酢酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマーを懸濁化剤として使用してもよく；可塑剤、たとえばエステルフタレートおよび同種のものを懸濁化剤として使用してもよい。

30

【0135】

40

「医薬組成物」という用語は、本明細書に開示された化合物と他の化学成分、たとえば希釈薬またはキャリアとの混合物をいう。医薬組成物は、化合物の生体への投与を容易にする。当該技術分野において、以下に限定されるものではないが、経口投与、注射投与、エアロゾル投与、非経口投与および局所投与など化合物を投与する複数の技術が存在する。医薬組成物はまた、化合物を無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸および同種のものと反応させることにより得ることもできる。

【0136】

50

「キャリア」という用語は、化合物の細胞または組織への取り込みを容易にする化学化合物と定義される。たとえばジメチルスルホキシド(DMSO)は、多くの有機化合物の生体の細胞または組織への取り込みを容易にするため、一般に利用されるキャリアである。

【0137】

「希釈薬」という用語は、目的の化合物を溶解するほか、化合物の生物活性形態を安定化する、水で希釈された化学化合物と定義される。緩衝液に溶解させた塩は、当該技術分野において希釈薬として利用される。一般に使用される緩衝液として、ヒト血液の塩条件と類似しているため、リン酸塩緩衝生理食塩水がある。緩衝塩は低濃度で溶液のpHを調節できるため、緩衝希釈薬が化合物の生物活性を変化させることは稀である。

10

【0138】

「生理学的に許容される」という用語は、キャリアまたは希釈薬が化合物の生物活性および特性を阻害しないことと定義される。

【0139】

本明細書に記載の医薬組成物は、それ自体ヒト患者に投与しても、あるいは併用療法の場合のようにそれを他の活性成分または好適なキャリアもしくは賦形剤と混合した医薬組成物として投与してもよい。本出願の化合物の製剤および投与の技術については、「Remington's Pharmaceutical Sciences」, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版, 1990で確認することができる。

20

【0140】

好適な投与経路は、たとえば、経口投与、直腸投与、経粘膜的投与、局所投与または腸投与；非経口送達、たとえば筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、骨髄内注射のほか、髄腔内注射、直接的な脳室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射を含んでもよい。本化合物はまた、所定速度での長時間および/または徐放のパルス投与のため、持続または制御放出剤形、たとえばデポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮(エレクトロトランスポートを含む)パッチおよび同種のもので投与してもよい。

【0141】

医薬組成物は、たとえば従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは打錠プロセスにより、それ自体既知の方法で製造することができる。

30

【0142】

このため、本明細書に記載される医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用できる調製物として加工しやすくする賦形剤および助剤を含む1種または複数種の生理学的に許容されるキャリアを従来の方法で使用して製剤化することができる。適切な製剤は、選択された投与経路によって異なる。好適であり、かつ当該技術分野において理解されているような、たとえば、上記のRemington's Pharmaceutical Sciencesにおけるようなよく知られた技術、キャリアおよび賦形剤のいずれを使用してもよい。

【0143】

注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液、注射前の液体溶液もしくは懸濁液に好適な固体形態として、あるいはエマルジョンとして、従来の形態で調製することができる。好適な賦形剤には、たとえば、水、食塩水、ブドウ糖、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、ナトリウムグルタメート、塩酸システインおよび同種のもの。さらに、必要に応じて、注射用医薬組成物は、少量の無毒の補助物質、たとえば湿潤剤、pH緩衝剤および同種のものを含んでもよい。生理学的に適合性の緩衝液として、ハンクス液、リングル液または生理食塩水緩衝液があるが、これに限定されるものではない。必要に応じて、吸収促進剤(たとえば、リボソーム)を利用してよい。

40

【0144】

経粘膜投与では、製剤に透過対象のバリアに適した浸透剤を使用してもよい。

50

【0145】

たとえば、ボーラス注射または持続注入による非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁液を適切な油性注射懸濁液として調製してもよい。好適な親油性溶媒またはビヒクルとして、脂肪油、たとえばゴマ油、または他の有機油、たとえば大豆油、グレープフルーツ油もしくはアーモンド油、または合成脂肪酸エステル、たとえばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含んでもよい。任意選択的に、懸濁液は、高度濃縮溶液の調製を可能にするため、好適な安定剤または本化合物の溶解性を増加させる作用物質をさらに含んでもよい。注射用製剤は、たとえばアンプルまたは複数用量容器に防腐剤を加えた単位剤形で提供してもよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンの形態をとってもよく、製剤添加剤、たとえば懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤を含んでもよい。あるいは、活性成分は、使用前に好適なビヒクル、たとえば、無菌・パイロジェンフリー水で溶解する粉末形態であってもよい。

10

【0146】

経口投与の場合、本化合物は、活性化合物を当該技術分野において周知の薬学的に許容されるキャリアと組み合わせることにより容易に製剤化することができる。こうしたキャリアにより、本明細書に開示された化合物は、処置対象の患者による経口摂取用の錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤および同種のものとして製剤化することができる。経口使用の医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、任意選択的に得られた混合物を粉碎し、必要に応じて錠剤または糖衣錠素錠を得るため好適な助剤の添加後、顆粒の混合物を処理することにより得ることができる。好適な賦形剤として特に、充填剤、たとえば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの糖；セルロース調製物、たとえば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ポテトスター、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン(PVP)がある。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩、たとえばアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤を加えてよい。糖衣錠素錠には、好適なコーティングを施してもよい。このため、任意選択的にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい濃縮糖液を使用してもよい。活性化合物の用量の確認のため、または活性化合物の用量の様々な組み合わせを特徴づけるため、錠剤または糖衣錠のコーティングに色材または色素を加えてよい。このため、任意選択的にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい濃縮糖液を加えてよい。活性化合物の用量の確認のため、または活性化合物の用量の様々な組み合わせを特徴づけるため、錠剤または糖衣錠のコーティングに色材または色素を加えてよい。

20

【0147】

経口投与に使用してもよい医薬調製物として、ゼラチンで作られたプッシュフィット(push-fit)カプセル剤のほか、ゼラチンと可塑剤、たとえばグリセロールまたはソルビトールとで作られたシールされた軟カプセル剤が挙げられる。プッシュフィット(push-fit)カプセル剤は、充填剤、たとえばラクトース、バインダー、たとえばデンプンおよび/または潤滑剤、たとえばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、さらに任意選択的に安定剤と混合した活性成分を含んでもよい。軟カプセル剤の場合、活性化合物を好適な液剤、たとえば脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁してもよい。さらに、安定剤を加えてよい。経口投与用の製剤はすべて、こうした投与に好適な投与量であるべきである。

30

40

50

【0148】

頬粘膜投与では、本組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態を取ってもよい。

【0149】

吸入による投与では、本明細書に記載されるように使用される本化合物は、好適な噴射剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスを使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー噴射の形態で送達すると都合がよい。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量分が送達されるように弁を設けることにより判定してもよい。本化合物と好適な粉末基剤、たとえばラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含む、吸入器またはインサフレーターに使用される、たとえば、ゼラチン製のカプセル剤およびカートリッジを製剤化してもよい。10

【0150】

さらに本明細書に開示されるのは、眼内送達、鼻腔内送達および耳介内送達を含む使用のため、医薬品技術分野でよく知られた様々な医薬組成物である。これらの使用に好適な浸透剤は一般に当該技術分野において公知である。局所眼科用組成物は、pH 5.0 ~ 8.0 で緩衝化した水溶液として製剤化してもよい。眼科用調製物に使用するのに望ましい場合がある他の成分として、防腐剤（たとえば塩化ベンザルコニウム、Purite（商標））として販売されている安定化オキシクロロ複合体、または安定化二酸化塩素）、共溶媒（たとえばポリソルベート 20、60 および 80、Pluronics（登録商標）F-68、F-84 および P-103、シクロデキストリンまたはSolutol）および増粘剤（たとえばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース）が挙げられる。本明細書に開示された化合物はまた、参照により本明細書に援用する米国特許第 7,931,909 号明細書に記載されているような眼内インプラントに使用してもよい。眼内送達用の医薬組成物として、点眼剤などの水溶性形態またはジェランガム（Shedden et al., Clin. Ther., 23(3) : 440 - 50 (2001)）もしくはヒドロゲル（Mayrer et al., Ophthalmologica, 210(2) : 101 - 3 (1996)）に加えた活性化合物の水性点眼液；眼科用軟膏剤；眼科用懸濁液、たとえば微粒子、液体キャリア媒体に懸濁される薬剤を含む小さなポリマー粒子（Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1) : 29 - 45 (1994)）、脂質可溶性製剤（Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312 : 447 - 58 (1989)）およびマイクロスフェア（Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1) : 101 - 6 (1999)）；ならびに眼挿入剤が挙げられる。上記の参考文献はすべて、その全体を参照により本明細書に援用する。こうした好適な医薬製剤は、安定性および快適性のため、ほとんどの場合に好ましくは無菌、等張で緩衝化して製剤化される。鼻腔内送達用の医薬組成物は、多くの場合、通常の纖毛運動を確実に維持するため多くの点で鼻分泌液をシミュレートするように調製された滴剤およびスプレー剤をさらに含んでもよい。その全体を参照により本明細書に援用し、当業者によく知られた Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) に開示されているように、好適な製剤は、ほとんどの場合に好ましくは等張、pH 5.5 ~ 6.5 を維持するようにわずかに緩衝化されており、ほとんどの場合に好ましくは、抗菌性保存剤および適切な薬剤安定剤を含む。耳介内送達用の医薬製剤として、耳の局所適用のための懸濁剤および軟膏剤が挙げられる。こうした耳製剤の一般的な溶媒として、グリセリンおよび水が挙げられる。203040

【0151】

本化合物はまた、たとえば、従来の坐剤基剤、たとえばカカオバターまたは他のグリセリドを含む坐剤または停留浣腸剤などの直腸用組成物として製剤化してもよい。50

【0152】

前に記載した製剤に加えて、本化合物はまた、デポー調製物として製剤化してもよい。こうした長時間作用性の製剤は、移植により（たとえば皮下にまたは筋肉内）に投与しても、あるいは筋肉内注射により投与してもよい。したがって、たとえば、本化合物は、好適な高分子材料もしくは疎水性材料と共に（たとえば許容可能な油に溶かしたエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂と共に調製してもよいし、あるいは、やや溶けにくい誘導体、たとえば、やや溶けにくい塩として調製してもよい。

【0153】

疎水性化合物の場合、好適な薬学的キャリアは、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系であってもよい。一般に使用される共溶媒系は、VPD共溶媒系であり、これは、3%w/vのベンジルアルコール、8%w/vの非界面活性剤Polysorbate 80（商標）、および65%w/vのポリエチレングリコール300を無水エタノールで一定量とした溶液である。当然ながら、共溶媒系の比率は、その溶解性および毒性を破壊することなく、かなり変化させてもよい。さらに、共溶媒成分の内容を変化させてもよく、たとえば、POLYSORBATE 80（商標）の代わりに他の低毒性非極性界面活性剤を使用してもよいし；ポリエチレングリコールの重合度を変化させてもよいし；ポリエチレングリコールの代わりに他の生体適合性ポリマー、たとえば、ポリビニルピロリドンを用いてもよいし；ブドウ糖の代わりに他の糖類または多糖類を使用してもよい。

10

【0154】

あるいは、疎水性医薬化合物用の他の送達系を利用してよい。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性薬剤の送達ビヒクルまたはキャリアのよく知られた例である。さらに、通常毒性が大きくなるという代償を払うことになるが、ある種の有機溶媒、たとえばジメチルスルホキシドを利用してよい。加えて、本化合物は、持続放出系、たとえば治療薬を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを用いて送達してもよい。様々な持続放出材料が確立されており、当業者によりよく知られている。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間から100日を超えるまで化合物を放出することができる。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のため別の戦略を利用してもよい。

20

【0155】

細胞内投与を意図している薬は、当業者によく知られている技術を用いて投与することができる。たとえば、こうした薬は、リポソームに封入してもよい。リポソームの形成時に水溶液中に存在する分子はすべて、水性内部に取り込まれる。リポソームの内容物は、外部微小環境から保護されると同時に、リポソームが細胞膜と融合するため効率的に細胞質に送達される。リポソームは、組織特異抗体でコーティングしてもよい。リポソームは所望の器官を標的とし、所望の器官により選択的に取り込まれる。あるいは、小さな疎水性有機分子を細胞内に直接投与してもよい。

30

【0156】

医薬組成物に別の治療薬または診断薬を加えてよい。その代わりに、またはそれに加えて、医薬組成物を、他の治療薬または診断薬を含む他の組成物と組み合わせてもよい。

40

【0157】

投与方法

本化合物または医薬組成物は、任意の好適な手段により患者に投与することができる。投与方法の非限定的な例として、とりわけ、本明細書に開示された化合物を生組織と接触させるのに当業者により適切と見なされる（a）カプセル、錠剤、顆粒、スプレー、シロップまたは他のこうした形態での投与を含む、経口経路による投与；（b）水性懸濁液、油性調製物もしくは同種のものとしての、または点滴、スプレー、坐剤、膏薬、軟膏または同種のものとしての投与を含む、直腸、経膣、尿道内、眼内、鼻腔内または耳介内など非経口経路による投与；（c）インフュージョンポンプによる送達を含む皮下注射、腹腔内注射、静脈内注射、筋肉内注射、皮内注射、眼窩内注射、囊内注射、髄腔内注射、胸

50

骨内注射または同種のものによる投与；(d)たとえば、デポー剤移植による腎臓または心臓領域への直接注射などによる局所的投与のほか、(e)局所投与が挙げられる。

【0158】

投与に好適な医薬組成物として、その使用目的を達成するのに効果的な量で活性成分を含む組成物が挙げられる。1用量として必要とされる本明細書に開示された化合物の治療有効量は、投与経路、ヒトを含む処置対象の動物の種類、および検討中の個別の動物の身体的特徴によって異なる。用量は、所望の作用を達成するように調整することができるが、体重、食事、併用療法などの要因、および医療技術分野の当業者が認識する他の要因によって左右される。さらに詳しくは、治療有効量は、疾患の症状を予防、緩和または軽減する、あるいは処置されている被検体の生存期間を延長するのに効果的な化合物の量を意味する。治療有効量の判定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に照らして十分に当業者の能力の範囲内である。

10

【0159】

当業者に容易に明らかになるように、インピボで投与されるべき有用な投与量および特定の投与モードは、処置対象の年齢、体重および哺乳類種、利用される特定の化合物、ならびにこれらの化合物を利用する具体的な用途によって異なる。効果的な投与量レベル、すなわち所望の結果を得るために必要な投与量レベルは、通常の薬理学的方法を用いて当業者により達成することができる。典型的には、生成物のヒトへの臨床応用は、より低い投与量レベルから開始し、所望の効果が得られるまで投与量レベルを増加させる。あるいは、確立された薬理学的方法を用いて、本方法により同定された組成物の有用な用量および投与経路を確認するため、許容可能なインピトロ試験を使用してもよい。

20

【0160】

非ヒト動物試験では、有望な生成物の応用は、より高い投与量レベルから開始し、所望の効果が得られなくなるまたは有害な副作用が消失するまで投与量を減少させる。投与量は、所望の効果および治療の適応に応じて大きな幅があってもよい。典型的には、投与量は、約10マイクログラム/kg体重～100mg/kg体重、好ましくは約100マイクログラム/kg体重～10mg/kg体重であってもよい。あるいは、投与量は、当業者により理解されるように患者の表面積に基づき計算してもよい。

30

【0161】

本明細書に開示された医薬組成物の具体的な製剤、投与経路および投与量は、患者の状態に照らして個々の医師が選択すればよい。(たとえば、その全体を本明細書に援用する「The Pharmacological Basis of Therapeutics」のFingl et al. 1975、特にCh. 1, p. 1を参照)。典型的には、患者に投与される組成物の用量範囲は、約0.5～1000mg/kg(患者体重)であってもよい。投与は、患者の必要に応じて単回でも、あるいは1日または複数日の間に2回以上連続して行われてもよい。少なくともある状態について化合物のヒトへの投与量が確立されている場合には、その同じ投与量を使用してもよいし、あるいは確立されたヒト投与量の約0.1%～500%、一層好ましくは約25%～250%の投与量を使用してもよい。新たに発見された医薬化合物の場合のように、ヒト投与量が確立されていない場合、好適なヒト投与量は、ED₅₀値またはID₅₀値から推測してもよいし、あるいは動物を対象とした毒性試験および有効性試験で認められた、インピトロまたはインピボ試験から導かれる他の適切な値から推測してもよい。

40

【0162】

主治医であれば、毒性または臓器の機能不全により投与をどのように、いつ終了、中断または調整するかを知っていることに留意されたい。逆に、臨床反応が十分でない(毒性を防げる)場合、主治医は、処置をより高いレベルに調整することも知っている。目的の障害の管理の際に投与される用量の大きさは、処置対象の重症度および投与経路によって変化する。状態の重症度は、1つには、たとえば、標準的な予後評価法により評価してもよい。さらに、用量、さらに場合によっては投与頻度も、個々の患者の年齢、体重および反応により変化する。上記で論じたのと同様のプログラムを、獣医学に使用してもよい。

50

【 0 1 6 3 】

具体的な投与量は薬剤ごとに決定されるものであるが、ほとんどの場合、投与量に関してある程度一般化することができる。成人ヒト患者の1日投与レジメンは、たとえば、各活性成分の0.1mg～2000mg、好ましくは1mg～500mg、たとえば5～200mgの経口投与であってもよい。眼の点眼は、0.005～5パーセントの濃度にわってもよい。一実施形態では、点眼は0.01～1パーセント、または別の実施形態では0.01～0.3パーセントにわたってもよい。他の実施形態では、各活性成分の静脈内用量、皮下用量または筋肉内用量は、0.01mg～100mg、好ましくは0.1mg～60mg、たとえば1～40mgを使用する。薬学的に許容される塩の場合、投与量は遊離塩基として計算することができる。いくつかの実施形態では、本組成物を1日1～4回投与する。あるいは、本明細書に開示された組成物は、好ましくは各活性成分を1日最大1000mgの用量で持続点滴静注により投与してもよい。当業者には明らかなように、特に悪性の疾患または感染症を効果的かつ積極的に処置するため、特定の状況では本明細書に開示された化合物を、上記の好ましい投与量範囲または頻度を上回る、あるいはさらに大きく上回る量で投与することが必要である場合がある。いくつかの実施形態では、化合物は、持続療法の期間、たとえば1週間以上、または数ヶ月間もしくは数年間投与する。

10

【 0 1 6 4 】

投与量および投与間隔は、活性部分の血漿または組織レベルが調節作用または最小有効濃度(MEC)を維持するのに十分なレベルになるように、個々に調整してもよい。MECは、化合物ごとに異なるが、インビトロデータから推計することができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個体の特徴および投与経路によって異なる。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いれば、血漿中濃度を判定することができる。

20

【 0 1 6 5 】

投与間隔もMEC値を用いて決定することができる。組成物は、レジメン期間の10～90%、好ましくは30～90%の間、最も好ましくは50～90%の間でMECを上回る血漿レベルを維持するレジメンにより投与すべきである。

【 0 1 6 6 】

局所投与または選択的取り込みの場合、薬剤の効果的な局所濃度は、血漿中濃度と関係ない場合がある。

30

【 0 1 6 7 】

投与される組成物の量は、処置されている被検体、被検体の体重、疾患の重症度、投与方法および処方する医師の判断によって異なり得る。

【 0 1 6 8 】

本明細書に開示された化合物については、既知の方法を用いて有効性および毒性を評価することができる。たとえば、特定の化合物、または特定の化学部分を共有する化合物のサブセットの毒性は、細胞株、たとえば哺乳動物、好ましくはヒト細胞株に対するインビトロ毒性を判定することにより確認することができる。こうした試験の結果から、多くの場合、動物、たとえば哺乳動物、またはさらに詳しくはヒトの毒性が予測される。あるいは、動物モデル、たとえばマウス、ラット、ウサギまたはサルにおける特定の化合物の毒性は、公知の方法を用いて判定してもよい。特定の化合物の有効性は、いくつかの認められた方法、たとえばインビトロ法、動物モデルまたはヒト臨床試験を用いて確認することができる。以下に限定されるものではないが、癌、循環器疾患および様々な免疫機能障害など、ほぼすべてのクラスの状態について、認められたインビトロモデルが存在する。同様に、許容可能な動物モデルは、こうした状態を処置するための化学物質の有効性を確認するのに使用してもよい。当業者は、有効性を判定するためのモデルを選択する場合、適切な投与モデル、用量および経路ならびに方法を選択するため最新技術から情報を得ることができる。言うまでもなく、ヒトを対象とした化合物の有効性を判定するには、ヒト臨床試験を使用してもよい。

40

50

【0169】

本組成物は、必要に応じて、活性成分を含む1つまたは複数の単位剤形を含み得るパックまたはディスペンサー装置で提供してもよい。パックは、たとえば、金属またはプラスチック箔、たとえばプリスター・パックを含んでもよい。パックまたはディスペンサー装置には、投与説明書を添付してもよい。パックまたはディスペンサーはまた、薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関により定めたれた形式で容器に付随した注意書を添付してもよい。注意書にはヒトまたは動物投与用の薬剤形態に関する当該機関の承認が反映されている。こうした注意書は、たとえば、処方薬剤に関する米国食品医薬品局(Food and Drug Administration)により承認されたラベルでも、あるいは承認された製品の添付文書でもよい。適合性のある薬学的キャリア中で製剤化された本明細書に開示された化合物を含む組成物はさらに、調製し、適切な容器に入れて、表記の状態の処置についてラベル表示してもよい。

10

【0170】

以下の例でさらなる詳細を提供するが、これは、いかなる意味でも添付の特許請求の範囲の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0171】

調製方法

本明細書に開示された化合物は、下記に記載された方法またはそうした方法の改変により合成することができる。方法の改変の方法は、たとえば、温度、溶媒、試薬等を含み、当業者には明らかになるであろう。

20

【0172】

一般的なLC-MS分析手順

LC-MS手順1:

スペクトルは、HPLC/MSD装置を使用して得た。バイナリーポンプ、オートサンプラー、カラムオーブン、ダイオードアレイ検出器およびエレクトロスプレーイオン化インターフェースを含む構成を使用した。ガードカラムカートリッジシステム付きの逆相カラム(C18 Luna 3 μ、75 × 4.6 mm ID)を使用した。移動相は、アセトニトリル/8 mMの酢酸アンモニウム水溶液であった。70%アセトニトリルから12分かけて95%アセトニトリル、1分かけて70%アセトニトリルとし、2分保持する15分のグラジエントプログラムを使用した。流速は0.6 mL/minであった。

30

【0173】

LC-MS手順2:

スペクトルは、Waters LC/ZMD装置を使用して得た。600グラジエントポンプ、2700サンプルマネージャー、996ダイオードアレイ検出器およびエレクトロスプレーイオン化インターフェースを含む構成を使用した。ガードカラムカートリッジシステム付きの逆相カラム(C18 X-Terra 5 μ、50 × 4.6 mm ID)を使用した。移動相は、アセトニトリル/10 mMの酢酸アンモニウム水溶液であった。30%アセトニトリルから10分かけて95%アセトニトリルとし、2分保持、0.5分かけて30%アセトニトリルとし、4.5分保持する14分のグラジエントプログラムを使用した。流速は1 mL/minであった。

40

【0174】

一般的な分取HPLC手順:

分取精製は、Waters Delta 4000分取システム、Water 2487デュアル吸光度検出器、およびWaters Fraction collector IIを用いて行った。使用したカラムはLuna 15 μm C18、250 × 21.2 mmであった。以下の移動相を使用した:H₂O/アセトニトリル酢酸アンモニウム緩衝液(25 nM)またはH₂O/アセトニトリルTFA緩衝液(25 nM)。

【0175】

陽イオン交換カラムクロマトグラフィーは、Varian BOND ELUT(me

50

g a B E - S C X、1 g、6 mL)カラムを用いて行った。化合物をカラムにアプライした後、最初にそれをMeOH(2カラム体積)で洗浄し、その後2カラム体積のNH₄OH(25%NH₃ H₂O溶液)/MeOH混合物(1:9)をアプライして所望の化合物を溶出した。

【0176】

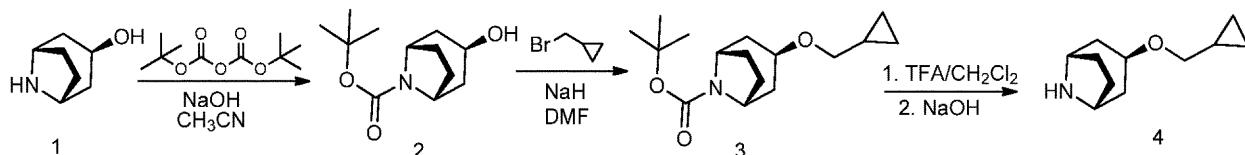
出発材料

出発材料および例の化学名は、Beilstein CrossFire AutoNom NameまたはChemDraw Ultra 10.0により作成した。

【0177】

3 - シクロプロピルメトキシ - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン(4) 10

【化6】



反応フラスコに8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - オール(1)(42.3 g、0.33 mol)およびジ - tert - ブチルジカルボネート(80 g、0.37 mol)を含むアセトニトリル(500 mL)および1 MのNaOH(150 mL)を仕込んだ。反応をrtで20時間攪拌し、水でクエンチし、生成物を酢酸エチルに抽出した。合わせた有機相を5%クエン酸水溶液およびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体物をn - ヘプタンで洗浄し、乾燥させて粗化合物2、3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸tert - ブチルエステル(76.2 g)を得た。 20

【0178】

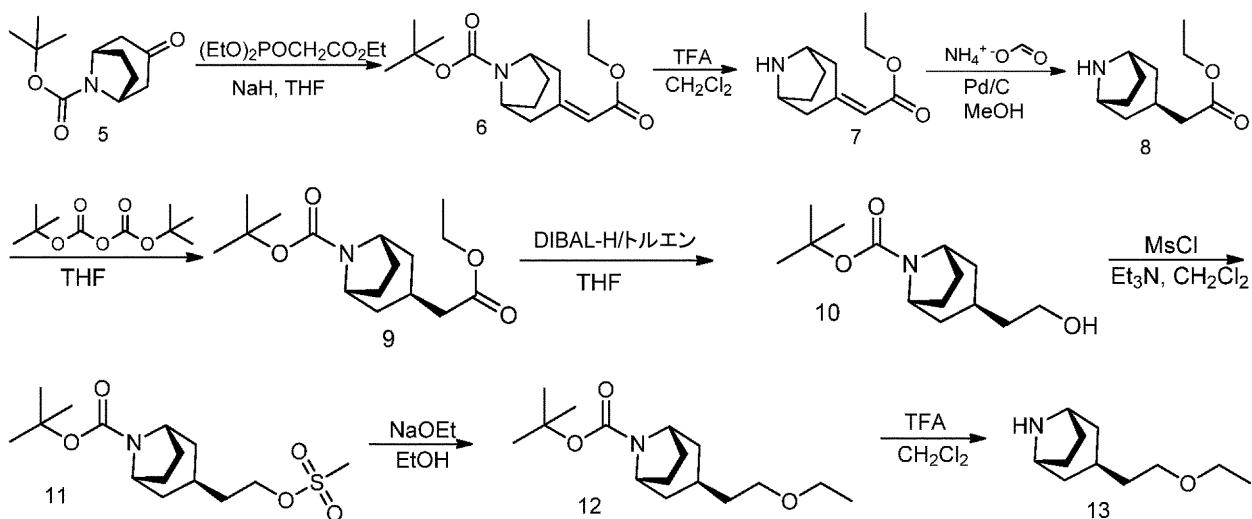
反応フラスコにアルゴン下、粗化合物2(5.5 g)を含む乾燥DMF(25 mL)を仕込んだ。NaH(油中60%、0.968 g、24.2 mmol)を数回に分けて加え、この混合物を50で1時間攪拌した。この混合物をrtまで冷却し、ブロモメチルシクロプロパン(3.252 g、24.2 mmol)を加え、続いてアルゴン下rtで20時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、生成物を酢酸エチルに抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n - ヘプタン/酢酸エチル2:1)により精製して、化合物3、3 - シクロプロピルメトキシ - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸tert - ブチルエステル(3.354 g)を得た。¹H NMR(CDCl₃) 3.98 - 3.94(m, 2H), 3.44 - 3.40(m, 1H), 3.05(d, 2H), 1.96 - 1.88(m, 2H), 1.79 - 1.62(m, 6H), 1.29(s, 9H), 0.88 - 0.79(m, 1H), 0.35 - 0.30(m, 2H), 0.04 - 0.00(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) 153.4, 78.9, 73.0, 72.5, 52.7, 34.9, 28.5, 28.1, 10.9, 2.8. 30

【0179】

反応フラスコに、化合物3(3.35 g、11.9 mmol)を含むジクロロメタン(5 mL)を仕込んだ。TFA(5 mL)を加え、反応をrtで4時間攪拌した。反応混合物を1 MのNaOHでクエンチし、生成物を酢酸エチルに抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物4、3 - シクロプロピルメトキシ - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン(2.028 g、94%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) 3.38 - 3.37(m, 1H), 3.33 - 3.28(m, 2), 3.02(d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62(brs, 2H), 1.97 - 1.86(m, 2H), 1.72 - 1.44(m, 4H), 0.89 - 0.76(m, 1H), 0.50

. 3 6 - 0 . 2 3 (m , 2 H) , 0 . 0 4 - 0 . 0 0 (m , 2 H) ; ^1H N M R (C D C 1 3) 7 2 . 6 , 7 2 . 2 , 5 3 . 5 , 3 6 . 5 , 2 9 . 0 , 1 0 . 7 , 2 . 6 . 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 3)

【化 7】



10

20

30

40

反応フラスコにアルゴン下、トリエチルホスホノアセテート (7 . 4 5 8 g、3 3 . 3 mmol) を含む乾燥 T H F (2 0 mL) を仕込んだ。N a H (油中 6 0 %、1 . 3 3 g、3 3 . 3 mmol) を数回に分けて加え、この混合物を r t で 1 時間攪拌した。この透明な溶液を氷浴で < 1 0 まで冷却し、続いて T H F (5 mL) に溶解させた 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (5) (4 . 9 7 7 g、2 2 . 2 mmol 、たとえば S i g m a A l d r i c h から市販されている) を 4 5 分間かけて滴下して加えた。温度を r t までゆっくりと上昇させた。反応を 2 0 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、生成物を酢酸エチルに抽出した。合わせた有機相を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O 2 ; n - ヘプタン / 酢酸エチル 4 : 1) により精製して、化合物 6 、3 - エトキシカルボニルメチレン - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (5 . 4 1 6 g、8 2 %) を得た。

^1H N M R (C D C 1 3) 5 . 7 6 - 5 . 7 4 (m , 1 H) , 4 . 2 8 (b r s , 2 H) , 4 . 1 9 - 4 . 0 7 (m 2) , 3 . 6 6 - 3 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 7 (m , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 4 6 (m , 9 H) , 1 . 2 6 (m , 3 H) .

3 - エトキシカルボニルメチレン - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 2 . 3 g、4 1 . 8 mmol) を含むジクロロメタンに T F A (1 0 mL) を加え、反応を 8 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、最初に 2 M の N a O H で、続いてブラインで洗浄した。その後この水相を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機相を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物 7 、(8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イリデン) 酢酸エチルエステルをさらに精製することなく使用した (7 . 0 4 g、3 7 . 9 mmol 、9 1 %) 。

【 0 1 8 0 】

2 5 0 mL の反応フラスコに、化合物 7 (3 . 7 g、1 9 mmol) 、ギ酸アンモニウム (1 4 g、1 9 0 mmol) 、および P d / C (0 . 3 2 g、8 . 6 %) を含む 1 5 0 mL の M e O H を仕込んだ。すべてのギ酸アンモニウムが溶解したら、反応フラスコを減圧し、窒素を流した。反応を不活性雰囲気 (N 2) 下、r t で一晩攪拌し続けた。反応物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮し、2 M の N a O H (約 p H 1 0) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、粗化合物 8 、(3 - ((E)-but-3-enyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one) を得た (7 . 0 4 g、3 7 . 9 mmol 、9 1 %) 。

50

チルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル) 酢酸エチルエステル (8) (3.1 g, 16 mmol, 83%; 85:15 :) をさらに精製することなく使用した。メジャー異性体: ^1H NMR (CDCl_3) 4.08 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.55 (m, 5H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 173.3, 60.4, 53.6, 42.6, 36.7, 30.4, 25.4, 14.4.

【0181】

ジ - tert - プチルジカルボネート (4.3 g, 20 mmol) を THF (10 mL) に溶かした溶液を、化合物 8 (2.8 g, 14 mmol) を THF (40 mL) に溶かした冷却した溶液に加えた。反応を rt で 14 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。この半固体残渣を酢酸エチルで溶解し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; n - ヘプタン / 酢酸エチル 70:30) により精製して、3 - エトキシカルボニルメチル - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル (9) を油 (3.8 g, 73%) として得た。メジャー異性体: ^1H NMR (CDCl_3) 4.16 (vbrs, 2H), 4.11 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.43 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

【0182】

不活性雰囲気下、DIBAL - H (20 mL, 1.5 M) をトルエンに溶かした溶液を、化合物 9 (3.7 g, 12 mmol) を乾燥 THF (20 mL) に溶かした - 72 の溶液にゆっくりと加えた。反応を - 72 で 1 時間攪拌し、次いで温度ゆっくりと上昇させた。- 10 で反応を i - PrOH でクエンチし、15 分間攪拌し、次いで水を加えた。得られたゲル状物質をジクロロメタンでセライト濾過し、溶離液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; n - ヘプタン / 酢酸エチル 40:60) により精製して、3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル (10) を油 (2.4 g, 74%) として得た。メジャー異性体: ^1H NMR (CDCl_3) 4.15 (vbrs, 2H), 3.64 (t, $J = 4.4\text{ Hz}$, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.28 - 1.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 154.2, 79.2, 61.7, 52.4, 40.5, 35.9, 29.9, 28.7, 25.2.

【0183】

化合物 10 (2.3 g, 9.0 mmol) を、Et3N (5 mL) をジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液に加え、次いで氷浴で冷却した。その後、MsCl (1.0 mL, 13.5 mmol) をゆっくりと加えた。反応を 0 で 5 分間、次いで rt で 2 時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; n - ヘプタン / 酢酸エチル 50:50) により精製して、3 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - プチルエステル (11) (2.9 g, 95%) を油として得、静置して凝固させた。

【0184】

化合物 11 (2.8 g, 8.4 mmol) を乾燥 EtOH (15 mL) に溶かした溶液を、NaOEt の溶液 (17 mL, 2.8 M の EtOH 溶液) に加えた。反応を不活性雰

10

20

30

40

50

圧気下、40で64時間攪拌し、減圧下で濃縮し、ブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。油状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n-ヘプタン/酢酸エチル70:30)により精製して、3-(2-エトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(12)を油(2.9g、7.1mmol、83%)として得た。メジャー異性体:¹H NMR(CDCl₃) 4.14(vbrs, 2H), 3.44(t, J=7.2Hz, 2H), 3.39(q, J=6.6Hz, 2H), 2.13(m, 2H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.74-1.62(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.25-1.18(m, 2H), 1.17(t, J=6.6Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) 154.1, 79.1, 69.6, 66.4, 52.5, 37.6, 35.9, 29.8, 28.7, 25.7, 15.4.

10

【0185】

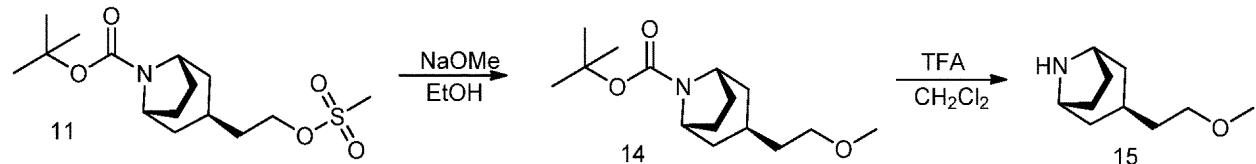
化合物12(2.0g、7.1mmol)を含むジクロロメタン(5mL)にTFA(5mL)を加え、反応を4時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、この溶液をaq NaOH(2M)およびブラインで洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗3-(2-エトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(13)(1.2g、6.3mmol、88%)をさらに精製することなく使用した。メジャー異性体:¹H NMR(CDCl₃) 3.47-3.34(m, 6H), 2.04-1.94(m, 2H), 1.82-1.64(m, 8H), 1.30-1.23(m, 2H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) 69.8, 66.3, 53.7, 37.9, 37.3, 30.6, 25.3, 15.4.

20

【0186】

3-(2-メトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(15)

【化8】



30

化合物11(1.0g、3.0mmol)を乾燥EtOH(7mL)に溶かした溶液に、NaOMeの溶液(17mL、2.8MのEtOH溶液)を加えた。反応を不活性雰囲気下(N₂)、40で6日間攪拌し、濃縮し、ブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。油状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n-ヘプタン/酢酸エチル7:3)により精製して、3-(2-メトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(14)(0.7g、86%)を油として得た。メジャー異性体:¹H NMR(CDCl₃) 4.14(vbrs, 2H), 3.35(t, J=6.4Hz, 2H), 3.28(s, 3H), 2.16(brs, 2H), 1.98-1.87(m, 2H), 1.74-1.62(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.25-1.15(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) 154.1, 79.1, 71.8, 58.8, 52.6(br), 37.4, 35.8(br), 29.8(br), 28.7, 25.7.

40

【0187】

化合物14(0.7g、2.6mmol)を含むジクロロメタン(2mL)に、TFA(1mL)を加え、反応を3時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで希釈し、この溶液をaq NaOH(2M)およびブラインで洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物15、3-(2-メトキ

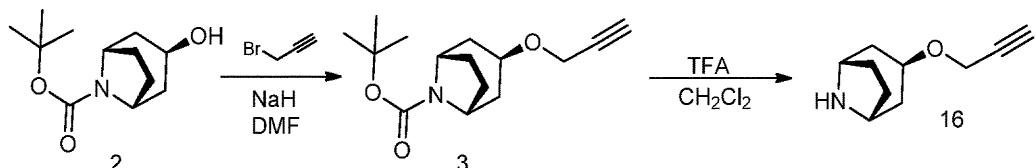
50

シエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (0 . 4 0 0 g 、 9 1 %) をさらに精製することなく使用した。

【 0 1 8 8 】

3 - プロブ - 2 - イニルオキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 6)

【 化 9 】



10

反応フラスコに、アルゴン下、粗化合物 2 (2 . 8 5 2 g 、 1 2 . 5 m m o l) を含む乾燥 D M F (1 5 m L) を仕込んだ。N a H (油中 6 0 % 、 0 . 5 5 0 g 、 1 2 . 5 m m o l) を数回に分けて加え、この混合物 5 0 °C で 1 時間を攪拌した。この混合物を r t まで冷却し、3 - プロモプロピン (1 . 8 6 9 g 、 8 0 % トルエン溶液、 1 2 . 5 m m o l) を加え、続いてアルゴン下、 r t で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、生成物を酢酸エチルに抽出した。合わせた有機相を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O 2 ; n - ヘプタン / 酢酸エチル 2 : 1) により精製して、3 - プロブ - 2 - イニルオキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3) (0 . 9 7 7 g 、 2 9 %)を得た。

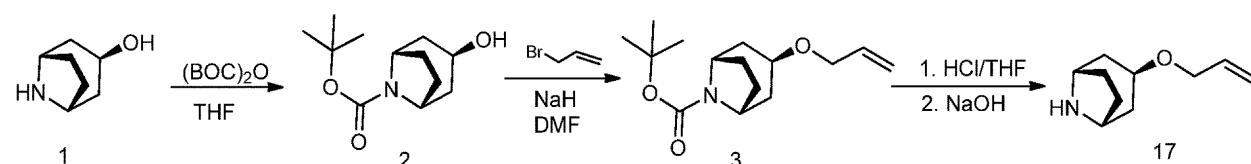
【 0 1 8 9 】

反応フラスコに、化合物 3 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 8 m m o l) を含むジクロロメタン (0 . 2 m L) を仕込んだ。T F A (0 . 1 m L) を加え、反応を r t で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して 3 - プロブ - 2 - イニルオキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 6) の T F A 塩を得た。

【 0 1 9 0 】

(1 R , 3 r , 5 S) - 3 - (アリルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 7)

【 化 1 0 】



30

化合物 1 (1 0 g 、 0 . 0 7 9 m o l) をテトラヒドロフラン (2 0 0 m L) に溶解し、続いて B O C 無水物 (1 7 . 2 g 、 0 . 0 7 9 m o l) を一度に加えた。この溶液を室温で一晩攪拌し、次いで真空濃縮して褐色の固体を得た。粗生成物を 9 5 % デクロロメタン / 5 % メタノールに溶解し、シリカゲルパッドに加えた (9 5 % デクロロメタン / 5 % メタノールで溶出した)。化合物 2 を含む画分を集めて、濃縮して白色の固体を得た。収量： 1 6 . 6 g (9 3 %) ; M S [M + H] + 1 7 1 . 8 (M - 5 6) , 1 2 7 . 8 (M - 1 0 0) ; 1 H N M R (D M S O - d 6) 4 . 5 9 (s , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 1 (m , 3 H) , 2 . 1 1 (b s , 2 H) , 1 . 8 5 (m , 4 H) , 1 . 6 4 (m , 2 H) , 1 . 4 7 (s , 9 H) p p m .

【 0 1 9 1 】

B O C 保護されたアミン 2 (3 g 、 0 . 0 1 3 m o l) を 3 0 m L の無水 N . N デメチルホルムアミドに溶解し、少量ずつ 6 0 % 水素化ナトリウム (N a H) (1 g 、 0 . 0 2 5 m o l) で処理した。この混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、続いてアリルブロミド (3 . 2 g 、 0 . 0 2 6 m o l) を滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで等量の水およびジエチルエーテル (各 1 0 0 m L) で希釈した。有機相を分離し、乾燥さ

40

50

せ ($MgSO_4$)、濾過し、濾液を濃縮して粘稠液を得た。この粗生成物を 80% ヘキサン / 20% 酢酸エチルに溶解し、シリカゲルパッドを通してヘキサン / 酢酸エチル移動相で溶出した。この生成物を含む画分を集めて、濃縮して化合物 3 を無色の液体として得た。收量: 2.98 g (86%) ; MS [M + H]⁺ 211.9 (M - 56).

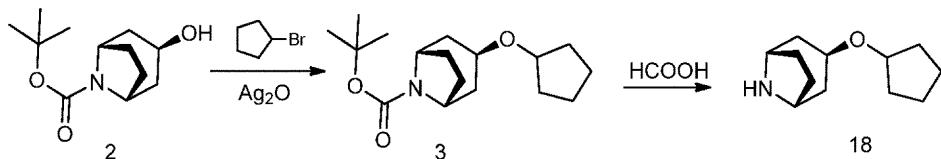
〔 0 1 9 2 〕

化合物 3 (2 . 9 8 g ; 0 . 0 1 1 mol) を 2 0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、続いて濃 H C l (3 mL) を加えた。この溶液を室温で 2 日間攪拌し、その時に溶媒を濃縮乾固した。得られた粘稠なシロップをテトラヒドロフランで数回洗浄し、濃縮した。この固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過により集めて化合物 1 7 (1 . 7 6 g) を H C l 塩として得た。塩 (1 . 1 g) を 2 5 mL のジクロロメタンに懸濁し、1 2 mL の 1 M 水酸化ナトリウム (N a O H) で処理した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この乾燥剤を濾過により除去し、濾液を濃縮して化合物 1 7 を無色の液体として得た。収量 0 . 8 6 g ; M S [M + H]⁺ 1 6 7 . 8

[0 1 9 3]

(1 R , 3 r , 5 S) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (18)

【化 1 1】



反応フラスコに、化合物2(1当量)およびプロモシクロペンタン(20mL)を仕込んだ。この混合物を70℃に加熱し、透明にした。この溶液に粉末A g₂O(2当量)を加え、この混合物を一晩攪拌し続けた。揮発物を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して生成物化合物3(0.6g)を得た。

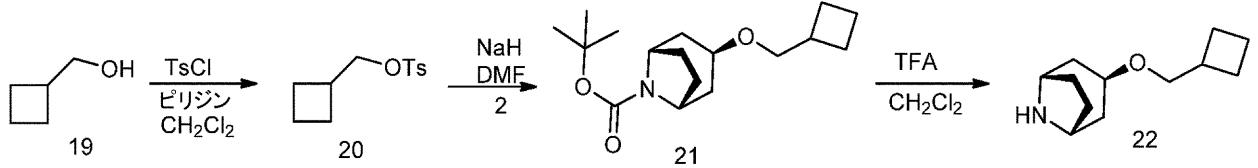
【 0 1 9 4 】

HCOOH (3 mL) と化合物 3 (0.6 g, 1.9 mmol)との混合物を室温で36時間攪拌した。揮発物を除去後、残渣をNaOH水溶液によりpH10~11に調整し、5~10分間攪拌した。この有機溶液を乾燥させ、濃縮して生成物化合物18 (0.3 g)を黄色油として得た。

【 0 1 9 5 】

(1 R , 3 r , 5 S) - 3 - (シクロブチルメトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 2)

【化 1 2】



シクロブタンメタノール 1.9 (1.0 g, 11.61 mmol) およびピリジン (2.5 mL, 31.03 mmol) を CH₂Cl₂ (25.0 mL) に溶かした 0 の攪拌溶液に、トシリクロロリド (1.8 g, 9.44 mmol) を加えた。この混合物を室温に加温し、20 時間攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。EtOAc で抽出し (2 × 100 mL)、1% HCl、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。この無色油を高真空中で乾燥させて化合物 20 (2.20 g) を得た。

〔 0 1 9 6 〕

3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t

- プチルエステル(2)(1.82g、8.0mmol)をDMF(50.0mL)に溶かした攪拌溶液に、NaH(0.384g、9.6mmol)を分割して加えた。室温で30分間攪拌し、次いで化合物20(1.97g、8.19mmol)を加えた。この混合物を55℃で20時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで水で注意して希釈し、EtOAcで抽出した(3×120mL)。有機抽出物(org. extracts)を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、10~20% EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物21(1.35g)を無色油として得た。

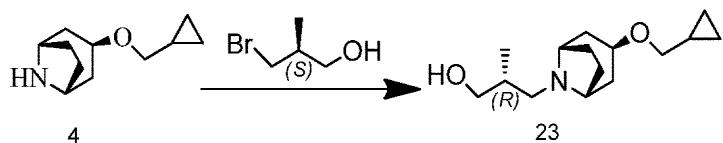
【 0 1 9 7 】

化合物 2 1 (1 . 3 5 g 、 4 . 5 6 m m o l) を C H₂ C l₂ (3 5 . 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、 T F A (3 . 8 9 m L 、 5 2 . 3 6 m m o l) を加えた。 r t (室温) で 4 時間攪拌させた。 1 N の N a O H (5 2 . 0 m L) 溶液を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。 E t O A c で抽出し (3 × 1 0 0 m L) 、乾燥させ (M g S O₄) 、濃縮して化合物 2 2 (0 . 7 0 g) を暗黄色油として得た。これ以上の精製を行わなかった。

【 0 1 9 8 】

(R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシ
クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (2 3)

【化 1 3】

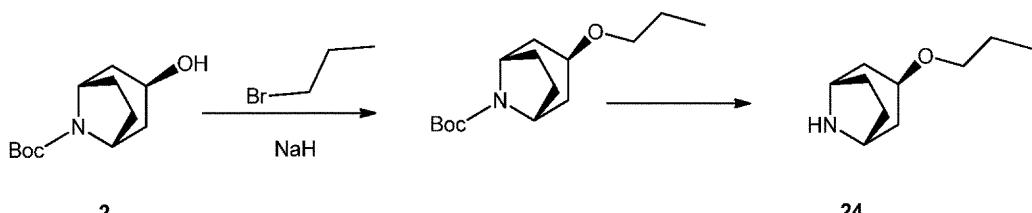


化合物 4、(S)-3-ブロモ-2-メチルプロパン-1-オールおよび $C_{52}CO_3$ の溶液をDMF中、50°で7時間攪拌した。懸濁液を室温まで冷却し、水を加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc（「PE/EA」）=100:1）後、(R)-3-((1R,3R,5S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オール（23）（0.063g）を得た。収率：37.7%；m/z = 254 [M+H]⁺

【 0 1 9 9 】

(1 R , 3 r , 5 S) - 3 - プロポキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (24)

【化 1 4】



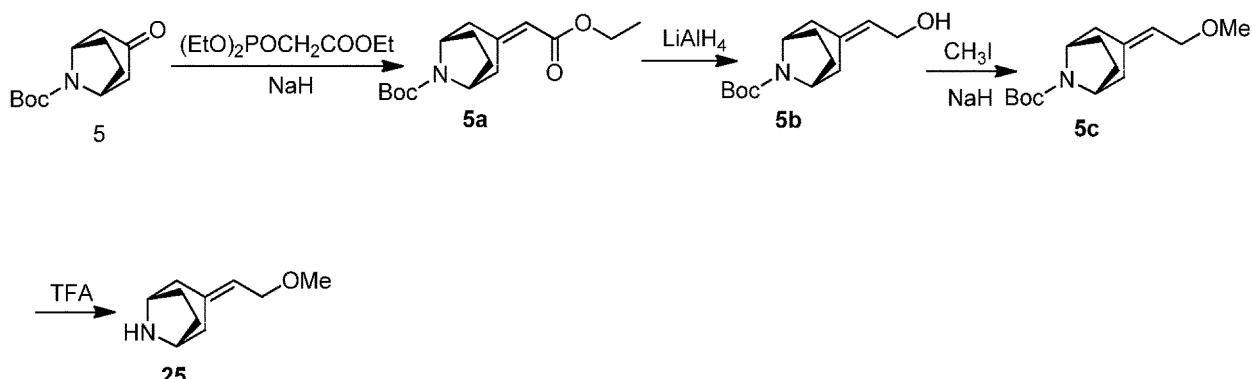
化合物 2 (3.2 g, 14 mmol) および NaH (油中 60%、2.12 g, 53 mmol) を DMF に溶かした混合物を N₂ 下で 1 時間攪拌し、次いで 1-ブロモプロパン (1.72 g, 14 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣をクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1) に供して、N-保護された中間体化合物 (1.254 g、収率: 32.9%)を得た; LC-MS (ESI): 270 [M + H]⁺

【 0 2 0 0 】

N-保護された中間体化合物(1254mg、4.66mmol)および50%TFA(トリフルオロ酢酸)をDCM(ジクロロメタン)(30ml)に溶かした混合物を、rtで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM50mlに溶解させ、飽和Na₂CO₃20mlで洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して(1R,3r,5S)-3-プロポキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(24)(780mg、収率：99%)を得た；LC-MS(ESI)：170[M+H]⁺

【0201】
(1R,5S,Z)-3-(2-メトキシエチリデン)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(25)

【化15】



N₂雰囲気下、0のTHF(テトラヒドロフラン)(50mL)に加えた70%NaH(1.3g、38mmol)のスラリーに、トリエチルホスホノアセテート(8.5g、38mmol)の溶液を滴下して加えた。添加終了後、混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を0まで再冷却し、N-Boc-ノルトロピノン(5)(8.5g、38mmol)をTHFに溶かした溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した(100mL×3)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去後、残渣をシリカ-ゲルカラムにより精製して化合物5a(3.0g)を得た。

【0202】

化合物5a(3.0g、10mmol)をTHFに溶かした溶液に、LiAlH₄(1.0g、26mmol)を注意して加えた。次いでこの混合物を窒素雰囲気下で1時間加熱還流した。室温に冷却後、50mLの酢酸エチルを注意して加えた。ジャム状の混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾過物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物5bを無色油として得た(1.2g)。

【0203】

化合物5b(1.0g、3.95mmol)をDMF(20mL)に溶かした溶液に、0でNaH(1.0g、29.2mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を再び0まで冷却し、ヨウ化メチル(4.0g、28.2mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とに分配した。次いで有機相を分離し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物5cを無色油として得た(0.6g)。

【0204】

5c(0.6g、2.24mmol)をDCM(5mL)に溶かした溶液に、TFA(2mL)をゆっくりと加えた。この混合物を3時間rtで攪拌後、溶媒を除去し、次いで残渣を20mlのDCMに溶解させ、pHをNaOH水溶液により10~11に調整し、5~10分間攪拌した。この有機溶液を分離し、乾燥させ、濃縮して350mgの化合物25を得た。生成物をさらに精製することなく使用した。

10

20

30

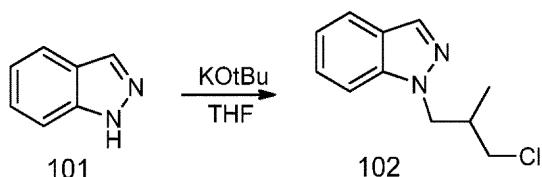
40

50

【0205】

(R, S)-1-(3-クロロ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール(102)

【化16】



反応フラスコに、インダゾール101(3.54g、30.0mmol)を含む乾燥THF(100mL)を仕込んだ。KOtBu(3.54g、31.5mmol)を加え、この混合物をrtで1時間攪拌した。次いで(R,S)-1-ブロモ-3-クロロ-2-メチルプロパン(3.68mL、31.5mmol)を加え、この混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗生成物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n-ヘプタン/酢酸エチル 2:1)により精製して、表題化合物102(4.66g)を得た。

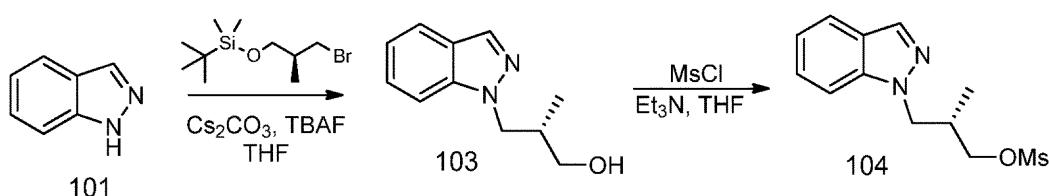
10

【0206】

(S)-3-(1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルプロピルメタンスルホネート(104)

【化17】

20



インダゾール101(2.41g、20.4mmol)、((S)-3-ブロモ-2-メチルプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(4.81g、19.0mmol)、およびCs₂CO₃(10.03g、30.9mmol)の溶液を、DMF(40mL)中、70℃で一晩攪拌した。この懸濁液をrtまで冷却し、水を加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトに吸着させた。フラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n-ヘプタン/n-ヘプタン/酢酸エチル 95:5)後、粗原料1-[[(R)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-インダゾールを無色油として得た。rtでTHF(10mL)に溶解させたこの材料に、TBAF(テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)をTHF(1.0M、12mL、12mmol)に溶かした溶液を加え、混合物を一晩攪拌した。この溶液をセライトに吸着させ、フラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO₂; n-ヘプタン/酢酸エチル)後、(R)-3-インダゾール-1-イル-2-メチルプロパン-1-オール(103)(1.76g、45%)を無色の結晶として得た。

30

【0207】

乾燥反応フラスコに、化合物103(1.5mmol)、Et₃N(3.0mmol)を含むTHF(10mL)を仕込み、0℃まで冷却した。MsCl(0.19mL、2.45mmol)を滴下して加えた。30分後、1Mの水性NaHCO₃(5mL)を加え、冷却を中止し、混合物を10分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、0.5MのHCl、水、1Mの水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固して定量的収率のメシレート、化合物104を得た。

40

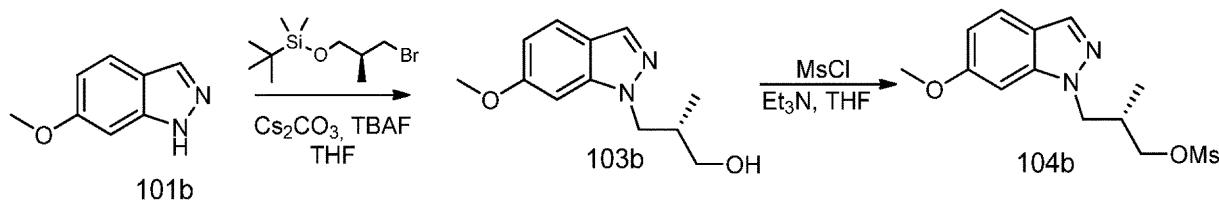
【0208】

(S)-3-(6-メトキシ-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルプロピルメ

50

タンスルホネート (104b)

【化18】

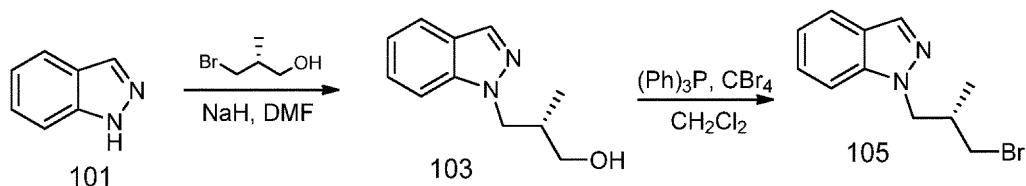


化合物104bを化合物104と同じ手順に従い合成した。出発材料6-メトキシ-1H-インダゾールは、たとえばPure Chemistry Scientific Inc.から市販されている。

【0209】

(S)-1-(3-ブロモ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール(105)

【化19】

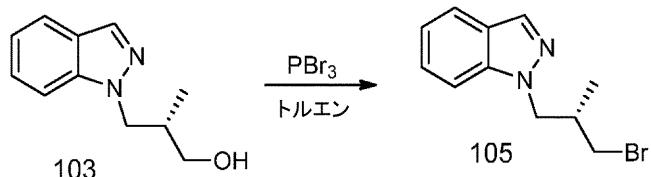


インダゾール101(3g、0.025mol)を40mLのジメチルホルムアミドに溶解し、続いて60%水素化ナトリウム(1.27g、0.032mol)を少量ずつ加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、その時に(R)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール(4.08g、0.027mol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で週末にかけて攪拌し、次いで150mLの水に注いだ。所望の生成物を100mLのジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、未反応化合物101、化合物103および対応する化合物103の位置異性体を含む粘稠液に濃縮した。この混合物から、シリカゲルクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/酢酸エチルで溶出)を利用して化合物103を無色の液体として純粋に単離した。収量: 2.1g(44%) ; MS [M+H]⁺ 190.8; ¹H NMR (CDCl₃) 7.99(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.12(m, 1H), 4.41(d, 2H), 3.47-3.36(m, 2H), 2.32(m, 1H), 0.97(d, 3H) ppm.

【0210】

アルコール103(6.8g、0.036mol)をジクロロメタン(275mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(10.36g)および四臭化炭素(13.1g)でそれぞれ処理した。この溶液を室温で1.5時間攪拌し、その時に溶媒を約50mLに濃縮した(沈殿が起こる)。このスラリーをシリカゲルパッドに加え、4:1ヘキサン/酢酸エチルで溶出した。この生成物を含む画分(最も小さい極性)を集めて、粘稠なシロップ化合物105に濃縮した。収量: 6.2g(69%) ; MS [M+H]⁺ 254.8

【化20】



【0211】

化合物103(0.666g、3.50mmol)をトルエン(7.0mL)に溶かした攪拌溶液に、PBr₃(0.329mL、3.50mmol)を加えた。この混合物を

10

20

30

40

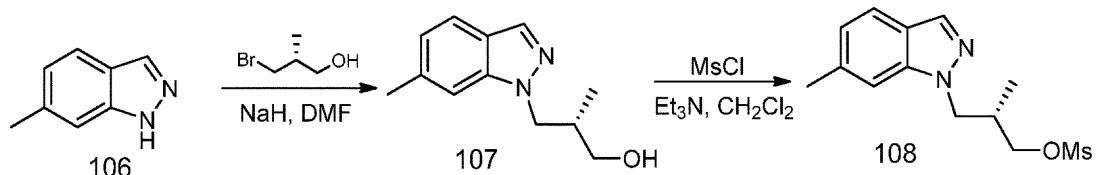
50

55で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した(3×100mL)。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィーにより精製し、20%EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物105(0.200g)を油として得た。

【0212】

(S)-2-メチル-3-(6-メチル-1H-インダゾール-1-イル)プロピルメタンスルホネート(108)

【化21】



10

6-メチルインダゾール106(1.0g、7.56mmol)をDMF(20mL)に溶かした攪拌溶液に、NaH(0.454g、11.35mmol)を分割して加えた。rtで30分間攪拌した。(R)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール(0.833mL、7.94mmol)を加えた。この混合物を55で20時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで水で注意して希釈し、EtOAcで抽出した(3×50mL)。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、25~45%EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物107、(R)-3-(6-メチル-インダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(0.750g)を黄色油として得た。

20

【0213】

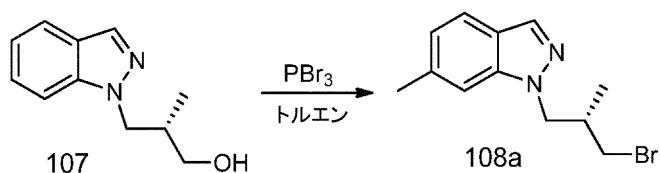
化合物107(0.740g、3.62mmol)およびEt₃N(1.01mL、7.24mmol)を0のCH₂Cl₂(8.0mL)に加えた混合物に、MsCl(0.446mL、5.79mmol)を滴下して加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した。飽和NaHCO₃で注意してクエンチし、水で希釈した。EtOAcで抽出した(3×150mL)。有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。高真空中で乾燥させて化合物108、(R)-3-(6-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-プロピルメタンスルホネート(1.0g)を暗黄色油として得た。これ以上の精製を行わなかった。

30

【0214】

(S)-1-(3-ブロモ-2-メチルプロピル)-6-メチル-1H-インダゾール(108a)

【化22】



40

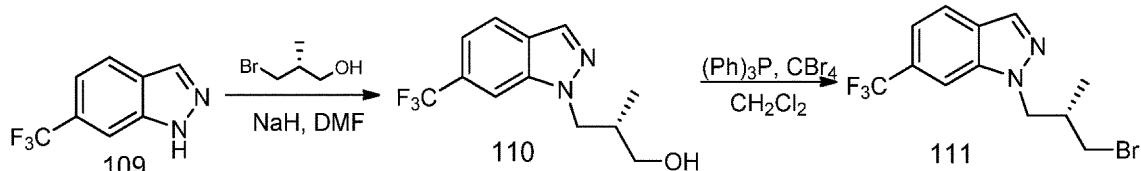
化合物107(640mg、3.13mmol)を30mLの乾燥トルエンに溶解させた。トリブロモホスフィン(0.445mL、4.72mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を55に1時間加熱し、rtまで冷却した。反応混合物をEtOAcおよび飽和NaHCO₃溶液でpH>8になるように希釈した。相を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物を飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(15%EtOAcを含むヘキサン)により精製して所望の生成物108aを黄色油(240mg、29%)として得た。MSおよびNMRは構造と一致した。

50

【0215】

(S)-1-(3-ブロモ-2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール(111)

【化23】



10

6-トリフルオロメチルインダゾール109(1.50g、8.06mmol)をDMF(35.0mL)に溶かした攪拌溶液に、NaH(0.450g、11.25mmol)を分割して加えた。rtで30分間攪拌した。NaI(0.420g、2.80mmol)、続いて(R)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール(1.89mL、18.02mmol)を加えた。この混合物を55℃で20時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで水で注意して希釈し、EtOAcで抽出した(3×100mL)。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、40~50% EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物110(1.04g)を黄色油として得た。

【0216】

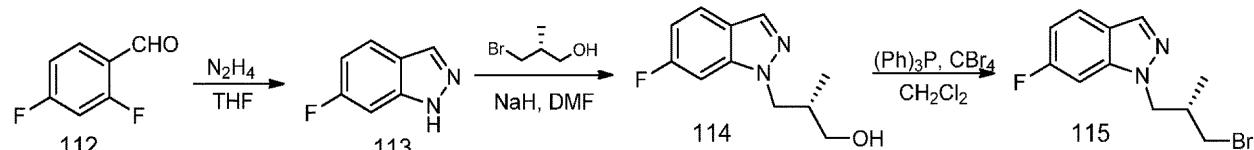
110(1.40g、4.03mmol)をCH₂Cl₂(23.0mL)に溶かした攪拌溶液に、PPh₃(1.31g、5.01mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した。CBr₄(1.49g、4.49mmol)を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、CH₂Cl₂で抽出(3×90mL)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、20~30% EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物111(0.83g)を淡黄色の油として得た。

20

【0217】

(S)-1-(3-ブロモ-2-メチルプロピル)-6-フルオロ-1H-インダゾール(115)

【化24】



30

2,4-ジフルオロベンズアルデヒド112(4.0g、28.15mmol)をTHF(18.0mL)に溶かした攪拌溶液に、ヒドラジン(24.0mL、763mmol)を加えた。この混合物を105℃で2.5日間攪拌した。この混合物を、その量を1/3に濃縮した。水を加え、生成物を析出させた。この固体を濾別し、十分な量の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させて化合物113(1.20g)を鮮黄色の固体として得た。これ以上の精製を行わなかった。

40

【0218】

化合物113(0.90g、6.61mmol)をDMF(25.0mL)に溶かした攪拌溶液に、NaH(0.370g、9.25mmol)を分割して加えた。rtで30分間攪拌した。NaI(0.34g、2.26mmol)、続いて(R)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール(0.831mL、7.92mmol)を加えた。この混合物を54℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、次いで水で注意して希釈し、EtOAcで抽出した(3×100mL)。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、40% EtOAc/ヘキサンで溶出して化合物114(0.63g)を無色油として得た。これを合計0.850gに

50

なるように別のロットと組み合わせた。

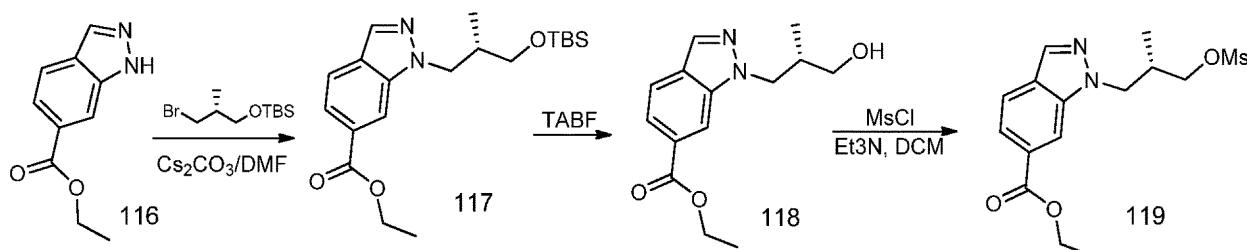
【0219】

化合物114(0.85g、4.08mmol)をCH₂Cl₂(20.0mL)に溶かした攪拌溶液に、PPPh₃(1.34g、5.09mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した。CBBr₄(1.4g、4.22mmol)を加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、CH₂Cl₂で抽出し(3×100mL)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、70~60%ヘキサン/EtOAcで溶出して化合物115(0.78g)を暗黄色油として得た。

【0220】

(S)-エチル1-(2-メチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)プロピル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(119) 10

【化25】



窒素の不活性雰囲気下、化合物116(360mg、1.89mmol)、化合物(R)-3-ブロモ-2-メチル-1-プロパノール(502mg、1.89mmol)、Cs₂CO₃(1.0g、3.08mmol)をDMF(25mL)に加えた混合物を、70で一晩攪拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EA=50:1)により精製して化合物117(319mg、収率:44.9%)を得た。LC-MS(ESI): 377 [M+H]⁺ 20

【0221】

化合物117(319mg、0.848mmol)およびTBAF(221mg、0.848mmol)を20mLのTHFに加えた混合物を、室温で一晩攪拌した。終了時、得られた溶液を真空下で濃縮乾固して化合物118の粗生成物を得た。この粗原料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EA=1:1)により精製して化合物118(220mg、収率:99%)を得た。LC-MS(ESI): 263 [M+H]⁺ 30

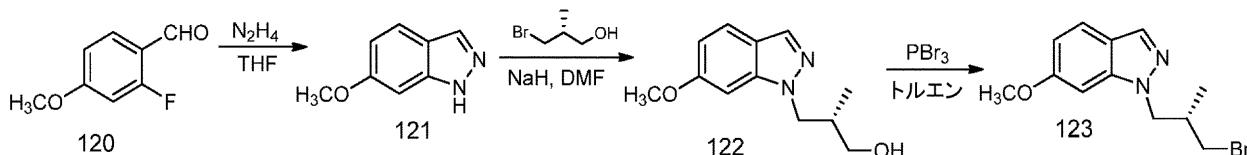
【0222】

乾燥フラスコに、化合物118(220mg、0.84mmol)およびトリエチルアミン(254mg、2.52mmol)を仕込み、混合物を冰浴で0まで冷却した。MsCl(209mg、1.34mmol)を同じ温度で滴下して加えた。1.5時間後、冷却を中止し、混合物を10分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、0.5MのHCl、水、1Mの水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EA=10:1)により精製して化合物119(260mg、収率:91%)を無色油として得た。LC-MS(ESI): 341 [M+H]⁺ 40

【0223】

(S)-1-(3-ブロモ-2-メチルプロピル)-6-メトキシ-1H-インダゾール(123) 50

【化26】



2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド120(2.0g、12.97mmol)

50

) を T H F (2 0 . 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、ヒドラジン (1 2 . 9 m L 、 4 1 0 . 5 m m o l) を加えた。この混合物を 9 5 ~ 1 1 0 で 3 日間攪拌した。この混合物を、その量を 1 / 3 に濃縮した。水を加え、生成物を析出させた。この固体を濾別し、十分な量の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させて化合物 1 2 1 (1 . 2 5 g 、 6 5 %) を白色の固体として得た。これ以上の精製を行わなかった。

【 0 2 2 4 】

化合物 1 2 1 (1 . 2 0 g 、 8 . 1 0 m m o l) を D M F (2 5 . 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、 N a H (0 . 4 5 3 g 、 1 1 . 3 2 m m o l) を分割して加えた。室温で 3 0 分間攪拌させた。 (R) - 3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (0 . 8 8 8 m L 、 8 . 3 9 m m o l) を加えた。この混合物を 5 2 で 4 8 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、 E t O A c で抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (M g S O 4) 、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィーにより精製し、 3 0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出して化合物 1 2 2 (0 . 5 4 0 g 、 3 0 %) を無色油として得た。これを次のステップのため合計 0 . 8 8 5 g になるように別のロットと組み合わせた。

10

【 0 2 2 5 】

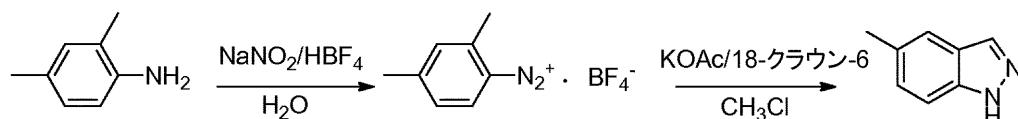
化合物 1 2 2 (0 . 8 8 5 g 、 3 . 8 8 m m o l) をトルエン (1 5 . 0 m L) に溶かした攪拌溶液に、 P B r 3 (0 . 4 5 1 m L 、 4 . 8 0 m m o l) を加えた。この混合物を 5 5 で 2 0 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、飽和 N a H C O 3 でクエンチし、 E t O A c で抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O 4) 、濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィーにより精製し、 4 0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出して化合物 1 2 3 (0 . 4 0 0 g 、 3 5 %) を油として得た。

20

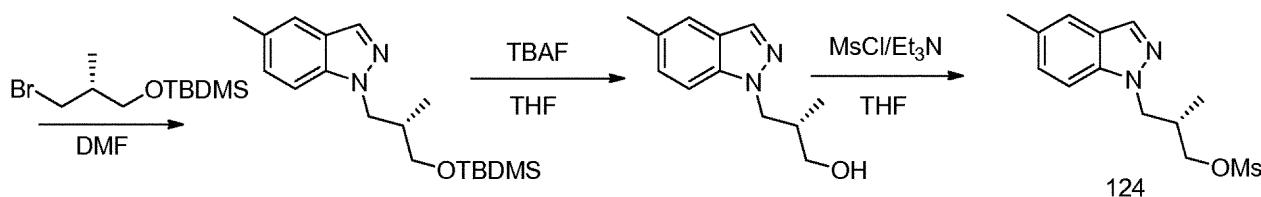
【 0 2 2 6 】

(S) - 2 - メチル - 3 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (1 2 4)

【 化 2 7 】



30



2 , 4 - ジメチルアニリン (1 0 g) を 1 4 0 m l の H B F 4 (4 0 % を含む H 2 O) に溶かした溶液に、 N a N O 2 (6 . 3 6 g) の水溶液を - 1 0 で ゆっくりと加えた。沈殿物が形成された。この混合物は赤色になり、 0 で 1 時間攪拌した。この固体を濾過し、アセトンおよびエチルエーテルで洗浄して 2 , 4 - ジメチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート (5 . 2 5 g) を得た。この化合物 (5 . 2 5 g) を、酢酸カリウム (4 . 7 2 g) および 1 8 - クラウン - 6 (0 . 3 1 g) を 2 0 0 m l のクロロホルムに加えた混合物に加えた。この混合物を窒素雰囲気下で 1 3 時間攪拌し、その後濾過した。濾液を水で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空下で濃縮して 5 - メチル - 1 H - インダゾール (1 . 0 g) を得た。

40

【 0 2 2 7 】

5 - メチル - 1 H - インダゾール (7 6 0 m g) 、 ((R) - 3 - プロモ - 2 - メチル

50

プロポキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン(1.59g)およびCsCO₃を、DMF中、50℃で15時間攪拌し、その後この懸濁液をrtまで冷却し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂:石油エーテル/酢酸エチル20:1)により精製し、(S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルプロピル)-5-メチル-1H-インダゾールの無色油(1.12g)を得た。

【0228】

(S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルプロピル)-5-メチル-1H-インダゾール(1.07g)の溶液に、TBAF(0.77g)の10mLのTHF溶液をrtで加え、混合物を一晩攪拌し、その後この混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂:石油エーテル/酢酸エチル3:1)により精製して(S)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)プロパン-1-オール(660mg)を得た。

10

【0229】

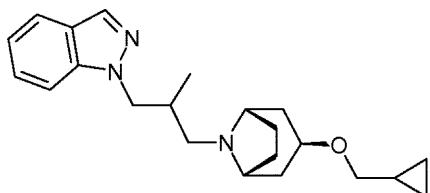
(S)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)プロパン-1-オール(660mg)およびEt₃N(1108mg)を40mLのTHFに溶かした溶液に、MsCl(738mg)をゆっくりと0℃で加え、混合物を1.5時間0℃で攪拌し、その後5%NaHCO₃aq 20mLを加え、有機層を酢酸エチルにより抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後真空下で濃縮して(S)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)プロピルメタンスルホネート(124)(0.75g)を得た。

20

【0230】

実施例1 - 1-(3-((1R,3r,5S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール(301)

【化28】



30

4mLのバイアルに、(R,S)-1-(3-クロロ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール102(0.125g、0.60mmol)、3-シクロプロピルメトキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン4(0.054g、0.30mmol)、NaI(0.149g、1.00mmol)、およびK₂CO₃(0.138g、1.00mmol)を含むDMF(1mL)を仕込み、95℃で2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルに抽出した。粗生成物を陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂:酢酸エチル)により精製して表題化合物301(0.033g)を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.81(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 6.96-6.93(m, 1H), 4.48-4.44(m, 1H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.35-3.32(m, 1H), 3.01(d, J=6.5Hz, 2H), 2.94-2.93(m, 1H), 2.86-2.84(m, 1H), 2.13-1.96(m, 3H), 1.82-1.60(m, 8H), 0.87-0.80(m, 1H), 0.72(d, J=6.5Hz, 3H), 0.34-0.30(m, 2H), 0.04-0.01(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 140.0, 132.5, 125.8, 123.8, 120.9, 120.2, 109.4, 72.6, 72.3, 59.8, 58.7, 57.2, 53.1, 36.5.

40

50

1 , 3 5 . 9 , 3 4 . 4 , 2 6 . 7 , 2 5 . 9 , 1 6 . 9 , 1 0 . 9 ; H P L C - M S (酢酸アンモニウム) [M + H] + = 3 5 4 . 3 8 .

【 0 2 3 1 】

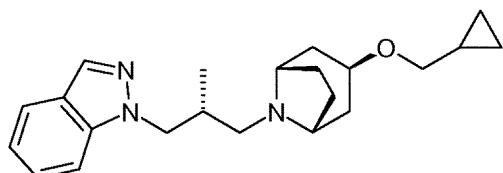
この生成物をアセトンに溶解させ、アセトンに溶解させたシュウ酸を加えた。形成された結晶を濾過し、アセトンで洗浄して表題化合物をシュウ酸塩 3 0 1 S (0 . 0 3 1 g 、総収率 2 3 %) として得た。

【 0 2 3 2 】

実施例 2 - 1 - ((R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (3 0 2)

10

【 化 2 9 】



化合物 1 0 4 をアミン 4 (2 . 3 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (2 . 3 m m o l) および T H F (1 m L) と混合し、 6 0 で一晩振盪した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 1 M の水性 N a H C O 3 、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、蒸発乾固した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O 2 ; 酢酸エチル) 後、表題化合物 3 0 2 を得た (0 . 2 0 9 g 、 2 8 %) 。 ¹ H N M R (C D C l 3) 7 . 9 9 (b r s , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 6 4 (d d , J = 1 3 . 9 , 4 . 5 H z , 1 H) , 4 . 2 0 (d d , J = 1 3 . 9 , 7 . 5 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 2 0 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 3 1 - 1 . 7 5 (m , 1 1 H) , 1 . 0 5 - 0 . 9 6 (m , 1 H) , 0 . 8 8 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) , 0 . 5 2 - 0 . 4 6 (m , 2 H) , 0 . 2 1 - 0 . 1 6 (m , 2 H) ; 1 3 C N M R (C D C l 3) 1 3 9 . 9 , 1 3 2 . 5 , 1 2 5 . 8 , 1 2 3 . 8 , 1 2 0 . 9 , 1 2 0 . 2 , 1 0 9 . 4 , 7 2 . 6 , 7 2 . 3 , 5 9 . 8 , 5 8 . 7 , 5 7 . 2 , 5 3 . 0 , 3 6 . 1 , 3 5 . 9 , 3 4 . 3 , 2 6 . 5 , 2 5 . 9 , 1 6 . 9 , 1 0 . 9 , 2 . 8 ; H P L C - M S (酢酸アンモニウム) [M + H] + = 3 5 4 . 1 4

20

【 0 2 3 3 】

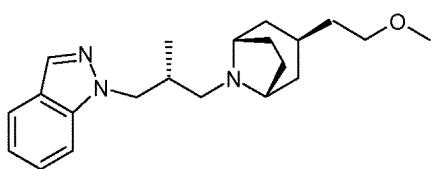
化合物 3 0 2 をアセトンに溶解させ、アセトンに溶解させたシュウ酸を加えた。形成された結晶を濾過し、アセトンで洗浄して表題化合物をシュウ酸塩 (3 0 2 S) として得た。

【 0 2 3 4 】

実施例 3 - 1 - ((R) - 3 - ((1 R , 3 R , 5 S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (3 0 3)

40

【 化 3 0 】



化合物 1 5 (6 1 0 m g 、 3 . 6 m m o l) および 1 0 5 (4 5 5 m g 、 1 . 8 m m o

50

1) を 20 mL の無水アセトニトリルに溶解させた。反応混合物を r t で 3 日間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物 92 をフラッシュクロマトグラフィー (5 % MeOH * を含む CH₂Cl₂、MeOH * = 10 % 7 M の NH₃ / MeOH を含む MeOH) により精製して所望の生成物化合物 92 を帯黄色の透明な油 (300 mg、49%) として得た。¹
¹H NMR (CDCl₃) 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3Hz), 3.20 - 3.18 (m, 2H), 2.31 - 2.09 (m, 5H), 1.95 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) 140.2, 132.7, 126.0, 124.0, 121.1, 120.4, 109.7, 72.2, 60.1, 59.0, 58.8, 57.0, 53.3, 38.2, 36.4, 36.2, 34.6, 27.7, 27.2, 25.1, 17.1; HPLC-MS (酢酸アンモニウム) [M + H]⁺ = 342.2.

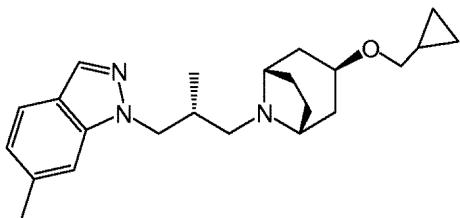
【0235】

化合物 303 をアセトンに溶解させ、アセトンに溶解させたシュウ酸を加えた。形成された結晶を濾過し、アセトンで洗浄して表題化合物をシュウ酸塩 (303S) として得た。

【0236】

実施例 4 : 1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール (304)

【化31】



20

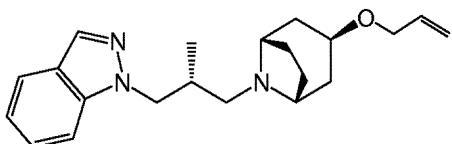
30

化合物 108 (0.736 g、2.60 mmol) および化合物 4 (0.530 g、2.92 mmol) を THF (24.0 mL) に溶かした攪拌溶液に、HMDS (1.10 mL、5.30 mmol) を滴下して加えた。46 で 3 日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc (100%) で溶出して化合物 304 (0.058 g) を黄色油として得た。

【0237】

実施例 5 - 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (アリルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール (305)

【化32】



40

化合物 17 (0.28 g、1.68 mmol) を 3 mL の無水アセトニトリルに溶解し、続いてプロミド 105 (0.214 g、0.84 mmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶かした溶液を滴下して加えた。この溶液を室温で 3 日間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗混合物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムに加え、5% アンモニア / メ

50

タノールを含むジクロロメタンで溶出した。生成物のみを含む画分を集めて、濃縮して化合物 305 を淡黄色の液体として得た。収量：0.193 g (67%)。

【0238】

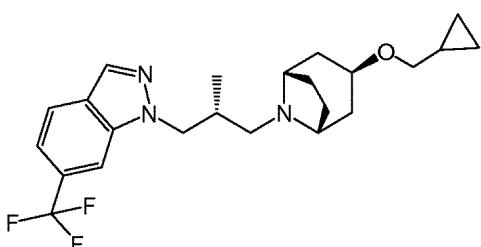
化合物 305 をアセトンに溶解させ、アセトンに溶解させたシュウ酸を加えた。形成された結晶を濾過し、アセトンで洗浄して表題化合物をシュウ酸塩 (3035) として得た。

【0239】

実施例 6 - 1 - ((R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (306)

10

【化33】



化合物 109 (0.407 g, 1.26 mmol) を CH₃CN (5.0 mL) に溶かした攪拌溶液に、化合物 4 (0.458 g, 2.52 mmol) を加えた。室温で 4 日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAc ~ 5% MeOH / EtOAc で溶出した。得られた油を MTBE (3.0 mL) に溶解することによりオキサレート塩に変換し、MTBE (2.0 mL) に溶かした溶液としてシュウ酸 (0.040 g) を加えた。この混合物を濃縮して化合物 306 (0.125 g) をオフホワイトの固体として得た。

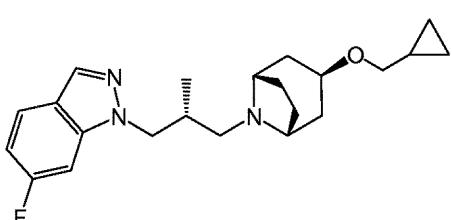
20

【0240】

実施例 7 - 1 - ((R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-6-フルオロ-1H-インダゾール (307)

30

【化34】



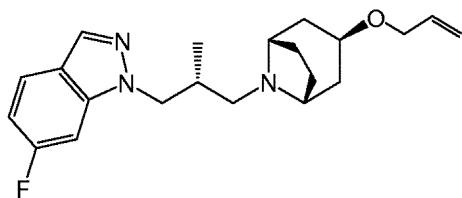
化合物 115 (0.180 g, 0.664 mmol) を CH₃CN (3.0 mL) に溶かした攪拌溶液に、化合物 4 (0.240 g, 1.32 mmol) を加えた。室温で 3 日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAc ~ 100% アセトンで油 307 として溶出した。得られた油 307 を MTBE (3.0 mL) に溶解することによりオキサレート塩に変換し、MTBE (2.0 mL) に溶かした溶液としてシュウ酸 (0.036 g) を加えた。この混合物を濃縮して化合物 307S (0.200 g) をオフホワイトの固体として得た。

40

【0241】

実施例 8 - 1 - ((R)-3-(3-(アリルオキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-6-フルオロ-1H-インダゾール (308)

【化 3 5】

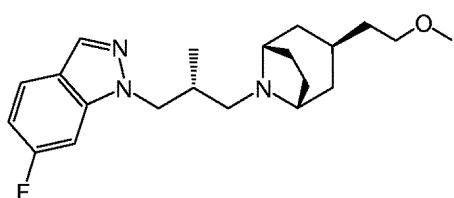


化合物 115 (0.30 g、1.10 mmol) を CH₃CN (5.0 mL) に溶かした攪拌溶液に、化合物 17 (0.37 g、2.21 mmol) を加えた。室温で 5 日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAc ~ 100% アセトンで油 308 として溶出した。得られた油 308 を MTBE (3.0 mL) に溶解することによりオキサレート塩に変換し、MTBE (2.0 mL) に溶かした溶液としてシュウ酸 (0.045 g) を加えた。この混合物を濃縮して化合物 308S (0.220 g) をオフホワイトの固体として得た。

【0242】

実施例 9 - 1 - ((R)-3-(3-(2-メトキシエチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-6-フルオロ-1H-インダゾール (309)

【化 3 6】

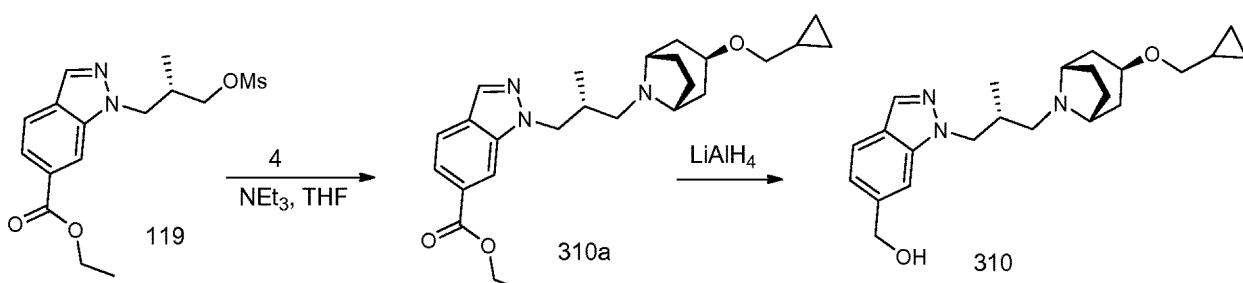


化合物 115 (0.30 g、1.10 mmol) を CH₃CN (5.0 mL) に溶かした攪拌溶液に、化合物 15 (0.374 g、2.21 mmol) を加えた。室温で 5 日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAc ~ 100% アセトンで溶出して化合物 309 を油として得た。得られた油 309 を MTBE (3.0 mL) に溶解することによりオキサレート塩に変換し、MTBE (2.0 mL) に溶かした溶液としてシュウ酸 (0.052 g) を加えた。この混合物を濃縮して化合物 309S (0.210 g) をオフホワイトの固体として得た。

【0243】

実施例 10 - 1 - ((R)-3-((1R,3R,5S)-3-((シクロプロピルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-6-イル)メタノール (310)

【化 3 7】



化合物 119 (260 mg、0.765 mmol) を化合物 4 (207 mg、1.147 mmol)、DIPEA (296 mg、2.294 mmol) および THF (10 mL) に溶かす。

10

20

30

40

50

)と混合し、60℃で3日搅拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1Mの水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EA=2:1)により精製して、逆相クロマトグラフィー(C₁₈、25%メタノール/水)によりさらに精製して化合物310a(60mg、収率：18.5%)を得た。

【0244】

LiAlH₄(17mg、0.470mmol)をTHF(10ml)に加えた懸濁液を含む100mlの丸底フラスコを氷水浴に浸した。この搅拌懸濁液に、化合物310a(60mg、0.141mmol)をTHF(5ml)に溶かした溶液を滴下して加え、この反応混合物をさらに2時間搅拌した。終了時、得られた懸濁液を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)、次いで逆相クロマトグラフィー(C₁₈、30%CH₃CN/水)により精製して化合物310(37mg、収率：68.4%)を得た。LC-MS(ESI)：384[M+H]⁺

10

【0245】

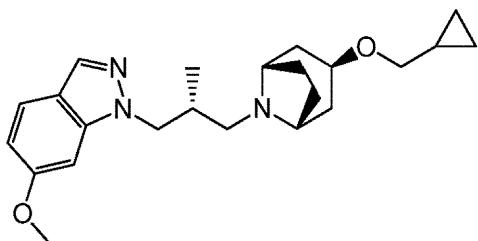
化合物310(72mg、0.188mmol)およびシュウ酸(17mg、0.188mmol)を10mlのアセトンに加えた混合物を室温で1時間搅拌した。形成された結晶を濾過し、アセトンで洗浄し、真空乾燥させて化合物310Sを白色の固体としてのシュウ酸塩(26mg、収率29.2%)として得た。LC-MS(ESI)：384[M+H]⁺

20

【0246】

実施例11-1-(R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-メチルプロピル)-6-メトキシ-1H-インダゾール(311)

【化38】



30

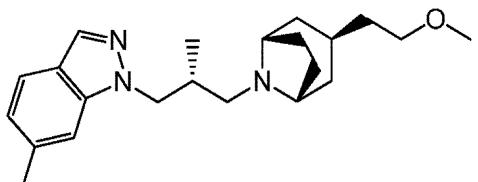
化合物123(0.40g、1.41mmol)をCH₃CN(8.0mL)に溶かした搅拌溶液に、化合物4(0.512g、2.82mmol)を加えた。室温で3日間搅拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100%EtOAc~5%MeOH/EtOAcで溶出して化合物311(0.165g、30%)を暗色の油として得た。

【0247】

実施例12-1-(R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-メチルプロピル)-6-メチル-1H-インダゾール(312)

40

【化39】



化合物15(302mg、1.78mmol)および108a(238mg、0.89mmol)を10mLの無水アセトニトリルに溶解させた。反応混合物をrtで3日間攪

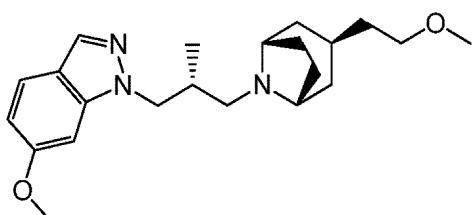
50

拌した。溶媒を除去し、粗生成物をフラッショクロマトグラフィー（5% MeOH*を含むCH₂Cl₂、MeOH*=10% 7MのNH₃/MeOHを含むMeOH）により精製して所望の生成物化合物312を帯黄色の透明な油（117mg、37%）として得た。

【0248】

実施例13 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-((2-メトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-6-メトキシ-1H-インダゾール（313）

【化40】

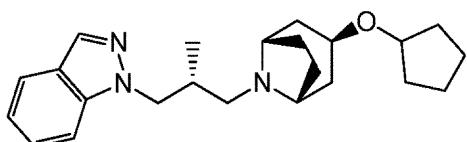


化合物15（446mg、2.63mmol）および(S)-1-((3-ブロモ-2-メチルプロピル)-6-メトキシ-1H-インダゾール（373mg、1.32mmol）を25mLの無水アセトニトリルに溶解させた。反応混合物をrtで3日間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をフラッショクロマトグラフィー（5% MeOH*を含むCH₂Cl₂、MeOH*=10% 7MのNH₃/MeOHを含むMeOH）により精製して所望の生成物、化合物313を帯黄色の透明な油（87mg、18%）として得た。不純物が混入した追加量の生成物も得られた。

【0249】

実施例14 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-((シクロペンチルオキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール（314）

【化41】



化合物104（412mg、1.5mmol）および18（300mg、1.5mmol）をTHF（15mL）に溶かした溶液に、TEA（454mg、4.5mmol）を加えた。この混合物を60°CでN₂下、約3日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）で希釈し、ブライン（30mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（DCM/Et₃N=100:1~50:1）により精製して黄色油の化合物314（55mg）を得た。

【0250】

化合物314（55mg、0.15mmol）をCH₃COOEt（2mL）に溶かした溶液に、シュウ酸（13mg、0.15mmol）をエーテル（2mL）に溶かした溶液をゆっくりと加えた。この混合物を0.5時間室温で攪拌した。この懸濁液を濾過し、エーテル（2mL）で洗浄して白色の固体の化合物314S（46mg、98.5%純度）を得た。

【0251】

実施例15 - 1-((R)-3-((3-(シクロブチルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール（315）

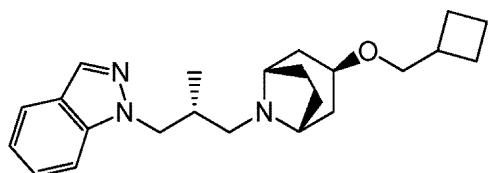
10

20

30

40

【化42】



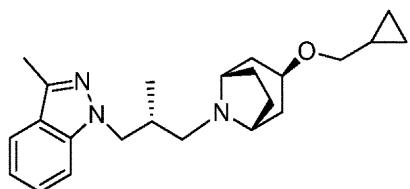
化合物105(0.453g、1.79mmol)をCH₃CN(8.0mL)に溶かした攪拌溶液に、化合物22(0.70g、3.58mmol)を加えた。室温で3日間攪拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、10%EtOAc~5%MeOH/EtOAcで溶出して化合物315(0.332g)を得た。

10

【0252】

実施例16 - 1-(R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-3-メチル-1H-インダゾール(316)

【化43】



20

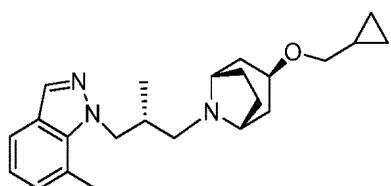
出発材料23((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オール)(161mg)、3-メチル-1H-インダゾール(100mg、たとえばSigma Aldrichから市販されている)およびPPh₃(500mg)のTHF(8mL)溶液に、0°の窒素雰囲気下、DEAD(ジエチルアゾジカルボキシレート)(386mg)を滴下して加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、1-(R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.04g)を得た。収率：17.2%；m/z=368[M+H]⁺

30

【0253】

実施例17 - 1-(R)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロピル)-7-メチル-1H-インダゾール(317)

【化44】



40

出発材料23((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オール)(161mg)、7-メチル-1H-インダゾール(100mg、たとえばSigma Aldrichから市販されている)およびPPh₃(500mg)のTHF(8mL)溶液に、0°の窒素雰囲気下、DEAD(ジエチルアゾジカルボキシレート)(386mg)を滴下して加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。フラッシュカラムク

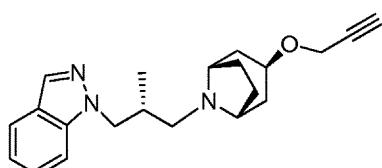
50

ロマトグラフィーを行い、1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 7 - メチル - 1 H - インダゾール (0 . 04 g) を得た。収率：4 . 3 % ; m / z = 368 [M + H]⁺.

【0254】

実施例 18 - 1 - ((R) - 3 - ((1 R, 3 R, 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (318)

【化45】



10

出発材料 104 (455 mg、1 . 69 mmol) および出発材料 16 (400 mg、2 . 42 mmol) を 15 mL の THF に溶かした溶液に、TEA (512 mg、5 . 07 mmol) を加えた。この混合物を 60 °C の N₂ 下、3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 5 ~ 1 : 1) により精製して 1 - ((R) - 3 - ((1 R, 3 R, 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (50 mg、8 . 8 %) を得た。

20

【0255】

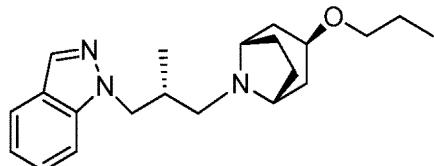
50 mg の化合物 318 をエーテル 6 mL に溶解させ、次いでこの溶液に、シュウ酸二水和物 19 mg を含むエーテル 6 mL を加えた。この混合物を r.t. で一晩攪拌した。濃縮して白色の固体を得た。この固体をアセトンに溶解させ、エーテルで沈殿させて 1 - ((R) - 3 - ((1 R, 3 R, 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール オキサレート (318 s) (45 mg、71 %) を白色粉末として得た； ESI - MS m / z : 338 . 3 [M + H]⁺.

30

【0256】

実施例 19 - 1 - ((R) - 3 - (3 - (プロボキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (319)

【化46】



40

出発材料 104 (450 mg、1 . 68 mmol) および出発材料 24 (288 mg、1 . 70 mmol) を 15 mL の THF に加えた混合物に、TEA (509 mg、5 . 04 mmol) を加えた。この混合物を 60 °C の N₂ 下、約 3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1) により精製して 1 - ((R) - 3 - (3 - (プロボキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (69 mg、12 %) を得た； LC - MS (ESI) : 342 [M + H]⁺

50

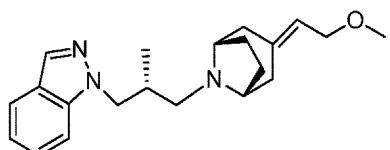
【0257】

1 - ((R) - 3 - (3 - (プロポキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (69 mg、0 . 202 mmol) を 3 ml のアセトンに溶かした溶液に、シュウ酸二水和物 (26 mg、0 . 206 mmol) を含む 1 ml のアセトンを滴下して加えた。この混合物を rt で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、1 - ((R) - 3 - (3 - プロポキシ - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾールオキサレート (319 s) (60 mg) を得た；LC - MS (ESI) : 342 [M + H]⁺.

【0258】

実施例 20 - 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (320) 10

【化47】



出発材料 104 (450 mg、1 . 68 mmol) および出発材料 25 (300 mg、1 . 79 mmol) を 15 ml の THF に溶かした溶液に、TEA (509 mg、5 . 04 mmol) を加えた。この混合物を 60 度 N₂ 下、約 3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (DCM / Et₃N = 100 : 1 ~ 50 : 1) により精製して 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (320) (60 mg) を得た。 20

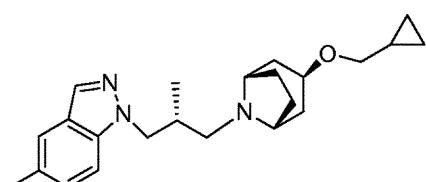
【0259】

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾールを酢酸エチル (3 mL) に溶かした溶液に、シュウ酸二水和物 (23 mg、0 . 18 mmol) をエーテル (3 mL) に溶かした溶液をゆっくりと加えた。この混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、エーテル (3 mL) で洗浄して 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾールオキサレート (320 s) (60 mg) を白色の固体として得た；ESI - MS m/z : 340 . 3 [M + H]⁺ 30

【0260】

実施例 21 - 1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (321) 40

【化48】



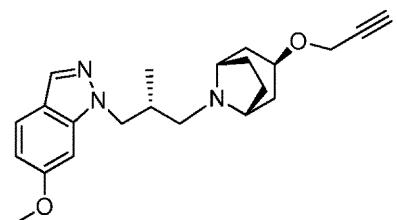
出発材料 124 (0 . 35 g) を、出発材料 4 (0 . 27 g) および Et₃N (0 . 25 g) を含む 5 ml の THF と混合した。得られた混合物を 40 度 5 日間攪拌した。その後この混合物に水を加え、有機層を酢酸エチルにより抽出し、1 M の NaHCO₃ およ 50

びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 酢酸エチル) により精製して 1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (321) (30 mg) を得た。

【0261】

実施例 22 - 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール (322)

【化49】



出発材料 104b (380 mg, 1.28 mmol) および出発材料 16 (215 mg, 1.30 mmol) を THF 15 mL に加えた溶液に、TEA (388 mg, 3.84 mmol) を加えた。この混合物を 60 °C の N₂ 下、約 3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 5 ~ 1 : 1) により精製して 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール (80 mg, 17%) を得た。

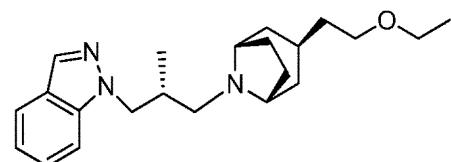
【0262】

80 mg の 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾールをエーテル / アセトン (1 : 1) 6 mL に溶解させ、次いでこの溶液に、シュウ酸二水和物 27 mg を含むエーテル 8 mL を加えた。この混合物を r.t. で一晩攪拌し、濾過し、凍結乾燥して 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾールオキサレート (322s) (65 mg, 68%) を白色粉末として得た；ESI-MS m/z : 368.3 [M + H⁺]

【0263】

実施例 23 - 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール (323)

【化50】



出発材料 105 (100 mg) および出発材料 13 (72 mg) を乾燥トルエンに溶解させ、90 °C で一晩加熱した。その後この混合物を真空下で蒸発させ、DCM により抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空蒸発させて粗油を得た。この粗原料をシリカゲルで精製し、1% (NH₃ / MeOH) を含む DCM で溶出して 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ

10

20

30

40

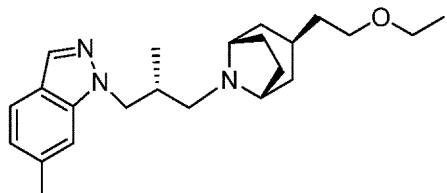
50

タン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (323)、収率 14% (20mg)を得た; LCMS: 356 [ESI, M + H⁺].

【0264】

実施例 24 - 1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール (324)

【化51】



10

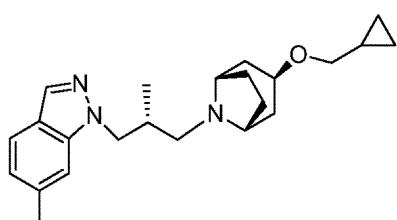
化合物 108 (450mg, 1.59mmol) および化合物 13 (291mg, 1.59mmol) を THF 15ml に溶かした溶液に、TEA (482mg, 4.77mmol) を加えた。この混合物を 60 の N₂ 下、約 5 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH を含む DCM) を行うと、1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール (324) (64mg) が得られる。

20

【0265】

実施例 25 - 1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール (325)

【化52】



30

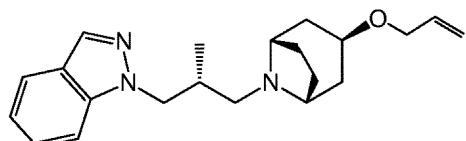
化合物 108 (0.35g) を、化合物 4 (0.27g) および Et₃N (0.25g) を含む 5ml の THF と混合した。得られた混合物を 40 で 5 日間攪拌した。その後この混合物に水を加え、有機層を酢酸エチルにより抽出し、1M の NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂: 酢酸エチル) により精製して、実施例 4 にも化合物 (304) として例示した 1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1 H - インダゾール (325) (29mg) を得た。

40

【0266】

実施例 26 - 1 - ((R) - 3 - (3 - (アリルオキシ) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1 H - インダゾール (326)

【化53】



化合物105(0.28g、1.10mmol)をCH₃CN(5.0mL)に溶かし搅拌溶液に、化合物17(0.37g、2.21mmol)を加えた。室温で5日間搅拌させた。この混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAc~100%アセトンで溶出して化合物326を得た。得られた油326をMTBE(3.0mL)に溶解することによりオキサレート塩に変換し、MTBE(2.0mL)の溶液としてシュウ酸(0.045g)を加えた。この混合物を濃縮して化合物326S(0.220g)をオフホワイトの固体として得た。

10

【0267】

ムスカリ受容体サブタイプM₁、M₂およびM₃のR-SATアッセイを用いたアッセイにおける被検化合物のスクリーニング

ヒトM₁、M₂およびM₃ムスカリ受容体について、本質的に以前記載されたようにReceptor Selection and Amplification Assay(RSAT(商標))を行った(Spalding et al., 2002; 2006)。簡単に説明すると、NIH-3T3細胞を96ウェル組織培養プレートで70%~80%コンフルエントになるまで増殖させた。Superfect Reagent(QIAGEN, Valencia, CA)を製造者のプロトコルの通り用いて、細胞にプラスミドDNAをトランスフェクトした。16~22時間後、培地を、1%PSG、0.5%仔ウシ血清、仔ウシ血清の代わりの25%Ultraculture合成サプリメント(Cambrex, Walkersville, MD)、および表記の濃度のリガンドを含むD MEMと交換した。次いで細胞を5%周囲CO₂の湿潤雰囲気で4~6日間増殖させた。次いで培地をプレートから除去し、o-ニトロフェニル-D-ガラクトピラノシド(5%NP-40界面活性剤を含むリン酸塩緩衝生理食塩水中)の添加により-D-ガラクトシダーゼ活性を測定した。得られた比色反応を、分光光度プレトリーダー(Titertek, Helsinki, Finland)で420nmにて測定した。データはすべて3ウェルの平均を示し、コンピュータープログラムExcel Fitを用いて解析し、EC50の判定は、GraphPad Software Inc.(San Diego, CA)ソフトウェアを用いて最小二乗適合法により行った。

20

30

【0268】

本明細書に記載のいくつかの化合物のアゴニスト活性を立証する結果を、下記の表1に示す。

【表1】

表1. ムスカリン受容体の活性。

化合物	M1 PEC50 AVG	M1 EFF% AVG	M2 PEC50 AVG	M2 EFF% AVG	M3 PEC50 AVG	M3 EFF% AVG	M1 GTP γ S PEC50 AVG	M1 GTP γ S EFF% AVG
302S	8.9	111	7.6	153	6.8	12	8.5	98
303S	8.4	121	7.1	102	-	8	7.2	67
304	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
305	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
307	9.5	156	7.7	198	7.3	19	8.0	63
308	8.9	131	7.4	152	6.3	18	7.1	66
309	9.4	123	7.5	176	6.9	18	7.3	53
310s	7.5	96		27		6	6.2	62
311	8.0	120	6.9	65		2	7.3	55
312	9.3	105	7.5	137	6.3	17	7.9	64
313	8.2	116	7.3	111		7	7.4	49
314s	8.4	104	7.3	74		8	7.6	48
315	8.1	100	7.3	47		5	7.3	36
316	7.9	78	6.6	81	-	5	7.5	88
317	7.6	81	6.9	46	-	2	7.0	85
318s	8.0	122	7.2	92	-	8	7.1	66
319s	8.1	111	7.5	102	-	3	6.7	63
320s	8.2	109	7.2	90	-	8	6.8	60
321	7.9	75	8.1	19	-	3	7.2	56
322s	8.0	86	7.1	44	-	5	7.1	42
323	9.1	66	7.8	34	-	-2	7.7	32
324	9.1	82	7.9	45	-	17	8.2	31
325	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
326s	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
比較例								
ピロカルピン	5.8	94	5.8	90	5.4	56	6.1	67
比較化合物2	9.0	126	7.1	52	7.1	30	7.9	32

表1 : p E C 5 0 は化合物の最大作用の 5 0 パーセントを引き起こす濃度の負の対数であり、 E F F % は、 1 0 0 パーセントに設定した参照化合物カルバコールの最大効果と比較した有効率であり； G T P S は G T P S 結合アッセイであり、 アッセイをどのように行うかに関する詳細な説明は、 Neuropharmacology 58 (2 0 1 0) p . 3 6 5 - 3 7 3 の Bradley et al に発表されている。ピロカルピンは非選択的ムスカリン受容体アゴニストであり、 比較化合物2は、既知のムスカリン受容体アゴニスト (A C 0 0 2 6 3 2 0 1) である。

【0269】

IOP 低下作用

レーザー誘発片眼高眼圧の意識のあるカニクイザル (cynomolgus monkey) を対象に、 t = 0 時 (投与直前) 、 2 時、 4 時、 6 時、 24 時に空気圧眼圧測定法 (applanation pneumotometry) により眼内圧 (IOP) を測定した。被検化合物の 1 回用量を高眼圧の眼に局所投与した一方、他眼にはビヒクルを投与した。点眼投与 (0 時間) 前に測定した眼内圧をベースライン値として使用した。すべての動物について、実験の期間を通じて瞳孔直径および明らかな不快感を評価した。統計学的比較には、対応のあるスチューデントの t 検定を使用した。 P 値が 0 . 0 5

10

20

30

40

50

未満である場合に、統計学的に有意な差があると見なした。最初の 6 時間におけるピーク IOP 低下を、ベースラインの IOP 値からの変化率 (TDFB) で表した。本明細書に開示された化合物によるピーク IOP 低下は、比較化合物 2 より大きい（図 1）。本化合物により引き起こされる IOP 低下は、少なくとも 24 時間持続した。本明細書に開示されたこれらの化合物はまた、インピトロ M1 GTP S アッセイにおいて比較化合物 2 より大きな有効性を示す（表 1）。図 1 は、本明細書に開示された化合物では、本サル IOP 低下実験におけるピーク有効率と M1 GTP S アッセイにおける有効率との間に相関性 ($P = 0.05$, $R^2 = 0.51$) があることを示す。

【0270】

涙液分泌の方法

本明細書に開示された化合物、(302s, 303s および 305) を比較化合物 2 および / またはピロカルピンと比較した。未処理の覚醒 Balb/c マウスの首を軽くつかみ、涙液産生量を Zone Quick Sterile Standardized Phenol Red Thread を右眼の下結膜囊に 30 秒間挿入して測定する。涙液の距離を mm 単位で記録する。マウスは、麻酔または他の方法による鎮静を行わなかった。涙液分泌はベースライン時に測定し、その後 0.1% 302s, 303s もしくは 305 またはビヒクルの 5 μl の液滴、または 0.2% ピロカルピン 20 μl の標準的な液滴を各眼に適用し、涙液分泌を投与から 1 時間後、3 時間後、6 時間後および / または 24 時間後に再び測定する。データは、反復測定 ANOVA と、ビヒクルに対するボンフェロー二の事後比較により解析する。すべてのデータを図 2 および表 2 に示す。最も長い経時的試験（ピロカルピンの 24 時間の試験）では、化合物 (302s) およびピロカルピンが、投与から 3 時間後および 6 時間後に涙液分泌の統計学的に有意な改善を示し、化合物 302s は、ビヒクルと比較して 24 時間で有意な傾向を示したが、比較化合物 2 による涙液分泌の作用には、ビヒクルと有意な差はなかった。本化合物による涙液分泌の増加は、ピロカルピンの作用をすべての時点で上回った。さらなる詳細を図 2 で確認することができる。同じ方法を用いた他の試験（表 2 を参照）でも、本明細書に開示された別の化合物 (303s および 305) は、涙液分泌に対して、ビヒクルと比較して統計学的に有意であった比較化合物 2 のそれより大きな効果を有することが示された。

10

20

【表2】

表2:涙液分泌試験

	1時間
ビヒクル	96%
比較化合物2	149%*
302s	156%*
305	163%*

10

	1時間	3時間
ビヒクル	106%	100%
比較化合物2	113%	123%
302s	157%*	155%*
303s	131%	134%*

20

	3時間	6時間	24時間
ビヒクル	112%	97%	98%
ピロカルピン	142%*	136%*	113%
比較化合物2	134%	110%	98%
302s	152%*	151%*	120%†

30

【0271】

すべての試験において、処置の有意な効果および有意な処置×時間の交互作用（二元配置反復測定ANOVA）があった。ボンフェローニの事後比較を用いたビヒクルとの間の有意性をアスタリスク（*）で示し、 $P < 0.05$ で有意とする。傾向（ $P = 0.1$ ）は†で示す。

40

【0272】

薬物動態の評価法

実験動物は、正常圧の雄ニュージーランドホワイトウサギであった。1滴（35 μl）の化合物（302s）を、0.126%（オキサレート塩重量で補正）の濃度でピペットにより各眼に投与した。0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間の血漿、房水、硝子体液、角膜、虹彩-毛様体、網膜および脈絡膜を採取した（2匹のウサギ／時点、または4つの眼／時点）。約0.5mlの血液を採取し、EDTA管を入れた。サンプル採取の期間中、血液サンプルを氷上で保持し、遠心して血漿を

50

回収した。動物を安楽死させ、眼組織を採取し、バイアルに入れ、採取の期間中ドライアイス上で保持した。すべての眼組織サンプルおよび血漿サンプルをバイオアナリシスまで - 60 以下で保存した。全組織において、本化合物の T_{max} は 0.25 時間であった。本化合物の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 6.4 ng/g であった。大部分の時点の血漿中濃度は、標的眼組織（虹彩 / 毛様体、角膜、網膜）における本化合物の濃度より > 100 倍低かった。標的眼組織における化合物 302s の濃度は、少なくとも 24 時間まで活性レベルが持続した。全組織の解析を図 3 に報告する。図 3 に使用した略語は以下の意味を有する。AH（房水）、VH（硝子体液）、ICB（虹彩毛様体）、CenP Retina（センターポンチ網膜：Center Punch Retina）、Per Retina（網膜周辺）、CenP Choroid（センターポンチ脈絡膜）およびPer Choroid（脈絡膜周辺）
10

【図 1】

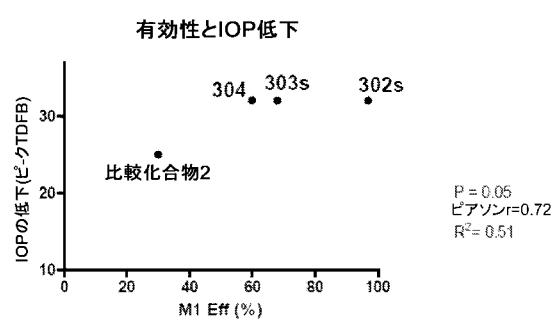


図 1

【図 3】

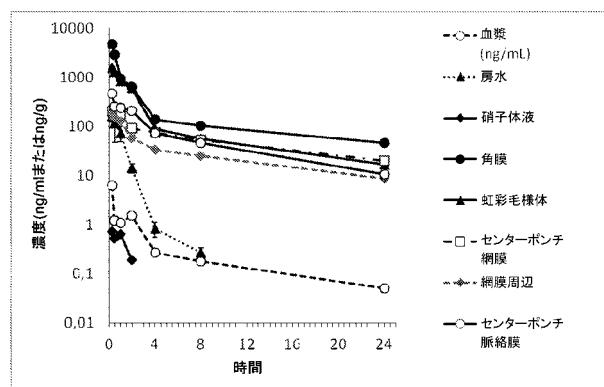


図 3

【図 2】

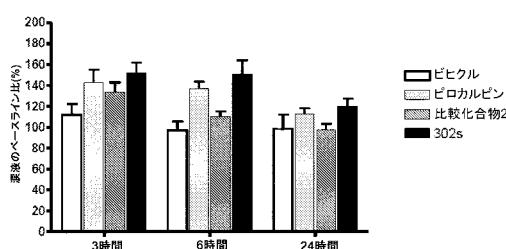


図 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2014/026998
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/46 A61P27/06 A61P25/16 A61P25/24 A61P25/28 A61P3/04 C07D451/06				
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	US 2005/209226 A1 (SKJAERBAEK NIELS [DK] ET AL) 22 September 2005 (2005-09-22) paragraph [0707]; claims			1-38
A	EP 1 535 912 A1 (ARCADIA PHARMACEUTICALS INC [US]) 1 June 2005 (2005-06-01) paragraph [0035]; claims			1-38
A	WO 2004/087158 A2 (ACADIA PHARM INC [US]; DAVIS ROBERT R [US]; VANOVER KIMBERLY [US]; ROD) 14 October 2004 (2004-10-14) the whole document			1-38
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 24 June 2014		Date of mailing of the international search report 08/07/2014		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Österle, Carmen		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/026998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KENNETH J. BROADLEY ET AL: "Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists", MOLECULES, vol. 6, no. 3, 28 February 2001 (2001-02-28), pages 142-193, XP055124698, DOI: 10.3390/60300142 the whole document -----	1-38
A	HEINRICH J N ET AL: "Pharmacological comparison of muscarinic ligands: Historical versus more recent muscarinic M1-preferring receptor agonists", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 605, no. 1-3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 53-56, XP025959790, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2008.12.044 [retrieved on 2009-01-11] the whole document -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/026998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2005209226	A1 22-09-2005	AR 052343 A1 AU 2005319426 A1 BR P10517485 A CA 2591766 A1 CN 101124222 A CN 102796095 A EP 1828176 A1 JP 5114208 B2 JP 2008524328 A KR 20070090003 A KR 20130095846 A NZ 555994 A US 2005209226 A1 US 2009239903 A1 WO 2006068904 A1		14-03-2007 29-06-2006 14-10-2008 29-06-2006 13-02-2008 28-11-2012 05-09-2007 09-01-2013 10-07-2008 04-09-2007 28-08-2013 30-09-2010 22-09-2005 24-09-2009 29-06-2006
EP 1535912	A1 01-06-2005	NONE		
WO 2004087158	A2 14-10-2004	AU 2004226430 A1 BR P10409523 A CA 2520125 A1 CN 1777425 A EP 1613321 A2 JP 2006521399 A KR 20050112116 A MX PA05010171 A NZ 542690 A RU 2358735 C2 US 2005130961 A1 WO 2004087158 A2 ZA 200508733 A		14-10-2004 18-04-2006 14-10-2004 24-05-2006 11-01-2006 21-09-2006 29-11-2005 12-12-2005 30-04-2009 20-06-2009 16-06-2005 14-10-2004 27-09-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 27/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/04
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 エサン エス . ブルステイン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サン ディエゴ ストゥルゲオン セト . 41
6 8

(72)発明者 ジョルゲン エスキルドセン

デンマーク国 ディーケー 2300 コペンハavn エス 2.ムフ カール トフ ザフレス
ガデ 1 6

(72)発明者 ロジャー オルソン

スウェーデン国 エスイー 218 38 ブンケフロストランド クラグスハムンスバゲン 9
9 エ-

(72)発明者 ローレン エム . ルフルス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92603 アーバイン シルバー クレスセント 6

(72)発明者 ラリー エー . ホイーラー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92612 アーバイン バレイ ピュウ 18

(72)発明者 ダニエル ダブリュー . ギル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92625 コロナ デル マル ポイント デル マル
2541

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC22 DD08 EE01

4C086 BC37 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15
ZA16 ZA18 ZA33 ZA89 ZC41