

(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2007-529444

(P2007-529444A)

(43) 公表日 平成19年10月25日(2007. 10. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 453/02 (2006. 01)	C O 7 D 453/02 C S P	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/439	4 C O 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-503242 (P2007-503242)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月10日 (2005. 3. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月17日 (2006. 10. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/002523
 (87) 国際公開番号 W02005/090342
 (87) 国際公開日 平成17年9月29日 (2005. 9. 29)
 (31) 優先権主張番号 P200400638
 (32) 優先日 平成16年3月15日 (2004. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(71) 出願人 598032139
 ラボラトリオス・アルミラル・ソシエダッ
 ド・アノニマ
 Laboratorios Almiran
 ti, S. A.
 スペイン、エー〇八〇二二バルセロナ、ロ
 ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

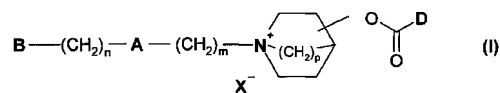
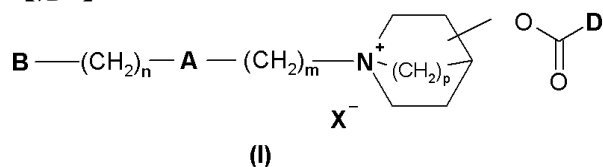
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新しい四級化キヌクリジンエステル

(57) 【要約】

式(I)

【化1】



(式中、異なる置換基および／もしくはラジカルは、請求項で定義された値を有する)

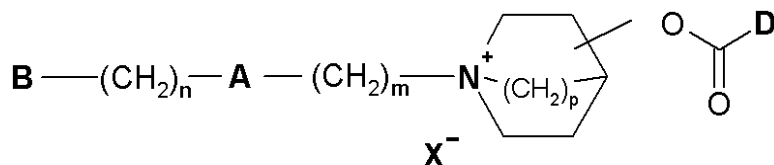
の化合物。本発明はまた、当該化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物、ならびに当該化合物の、呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置に活性のある他の化合物との組合せに関する。最後に、本発明はまた、呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置のための、式(I)の化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

〔式中、Bは、水素原子または $-R^1$ 、 $-OR^1$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)R^1$ 、シアノおよび1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を有する任意に置換された非芳香族複素環(ここで、 R^1 は、水素原子、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 8$ アルケニルおよび任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群より選択される)から選択される基を表し；

nは、0～4の整数であり；

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)-O-$ (ここで、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

20

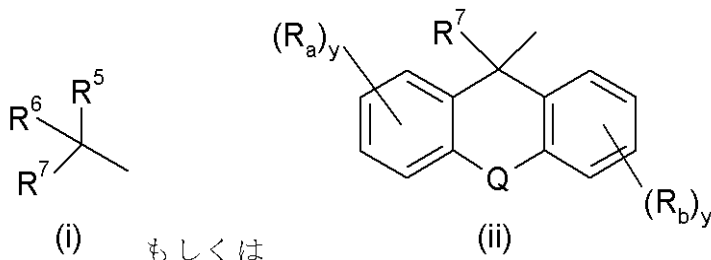
mは、0～8の整数であり；

pは、1～2の整数であり；

そして、アゾニア二環式環における置換は、不斉中心の全ての可能な立体配置を含む2、3もしくは4位にあり得；

Dは、

【化 2】



(i)

もしくは

(ii)

30

〔式中、 R^5 は、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_a により任意に置換され得；

R^6 は、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、ベンジルおよびフェニルエチルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_b により任意に置換され得；

40

R^7 は、水素原子もしくはヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびメチルから選択される基を表し；

Qは、単結合もしくは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-CH=CH-$ から選択される基を表し；

R_a および R_b は、独立してハロゲン原子、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ (式中、 R^8 および R^9 は、独立して水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

50

y は 0 ～ 3 の整数である]

から選択される基であり；

X⁻ は、一価もしくは多価酸の薬学的に許容される陰イオンを表す。

ただし、B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-基は、直鎖 C₁～₄ アルキル基ではなく、そして

さらに、1-アリルオキシカルボニルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2, -ジチオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニアービスクロ-[2, 2, 2]オクタン；および

1-カルボキシメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニアービスクロ-[2, 2, 2]オクタンのうち 1 個ではない]

10

で示される、化合物。

【請求項 2】

B が、水素原子、ヒドロキシ基、任意に置換された C₁～₈ アルキル、任意に置換された C₂～₈ アルケニル、任意に置換された C₃～₈ シクロアルキルおよび少なくともヒドロキシ基で置換された非芳香族複素環基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記アゾニア二環式基が、窒素原子にて、アリル、4-メチルペント-3-エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘプチル、シクロヘキシルメチル、3-シクロヘキシルプロピル、3, 7-ジメチルオクター(E)-2, 6-ジエニル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-エトキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル、オキシラニルメチル、2-[1, 3]ジオキサラン-2-イルエチル、2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]エチル、3-[1, 3]ジオキサラン-2-イルプロピル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、4-アセトキシブチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、6-シアノヘキシル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロピルおよび 4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブチルから選択される基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

【請求項 4】

前記アゾニア二環式基が、窒素原子にて、アリル、4-メチルペント-3-エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘプチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、4-エトキシカルボニルブチル、4-アセトキシブチル、3-シアノプロピルおよび 4-シアノブチルから選択される基で置換される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

p が 2 である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

アゾニア二環式環における置換が 3 位にあって、不斉炭素の全ての可能な立体配置を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 7】

アゾニア二環式基の 3 位における炭素原子が R 立体配置を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

アゾニア二環式基の 3 位における炭素原子が S 立体配置を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

D が式(i)の基を表し、R⁵ が、非置換フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-

50

フリルもしくは3-フリル基を表す、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

Dが式(i)の基を表し、 R^6 が、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリルもしくはシクロペンチル基を表す、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

Dが式(i)の基を表し、ここで基 $-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)$ が、2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ、2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ、2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ、(2^{*})
10
*)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジフェニルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペント-4-エノイルオキシ、(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシおよび(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシから選択される基を表す、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

前記基 $-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)$ が、2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ、2-フル
20
-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシおよび2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシから選択される基を表す、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

Dが式(ii)の基を表し、ここで基 $D-COO-$ が、9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9, 10-ジヒドロアントラセン-9-カルボニルオキシおよび10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ
30
[a, d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシから選択される基を表す、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

前記基 $D-COO-$ が、9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシおよび9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシから選択される基を表す、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R^5 、 R^6 および R^7 により置換された炭素がR立体配置を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。
40

【請求項16】

R^5 、 R^6 および R^7 により置換された炭素がS立体配置を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

(3R)-1-アリル-3-(2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド
50

- (3 R)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-3-(2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソプロピル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-シクロプロピルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソブチル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-ヘプチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 10
- (3 R)-1-シクロヘキシルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 20
- (3 R)-1-(3, 7-ジメチルオクタ-(E)-2, 6-ジエニル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート 30
- (3 R)-1-(4-ヒドロキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-(2-エトキシエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・クロリド
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 40
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-オキシラニルメチル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド
- (3 R)-1-(2-[1, 3]ジオキサラン-2-イルエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]エチル}-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート
- (3 R)-1-(3-[1, 3]ジオキサラン-2-イルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタ 50

ン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-エトキシカルボニルブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-アセトキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(3-シアノプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-シアノブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(6-シアノヘキシル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-ヘブチル-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-オキシラニルメチル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(2-[1, 3]ジオキサラン-2-イルエチル)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9H-キサテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-(9H-キサテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-メチル-9H-キサテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-ヒドロキシ-9H-キサテン-9-カルボニルオキシ)

10

20

30

40

50

シ)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−(3−ヒドロキシプロピル)−3−(9−ヒドロキシ−9 H−キサンテン−9−カルボニルオキシ)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−アリル−3−(10, 11−ジヒドロ−5 H−ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン−5−カルボニルオキシ)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−(4−メチルペント−3−エニル)−3−(10, 11−ジヒドロ−5 H−ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン−5−カルボニルオキシ)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−アリル−3−[(2*)−2−ヒドロキシ−2, 3−ジフェニルプロピオニルオキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

10

(3 R)−3−[(2*)−2−ヒドロキシ−2, 3−ジフェニルプロピオニルオキシ]−1−(4−メチルペント−3−エニル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−アリル−3−[2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルペント−4−エノイルオキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−(4−メチルペント−3−エニル)−3−[2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルペント−4−エノイルオキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−アリル−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

20

(3 R)−1−(4−メチルペント−3−エニル)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−1−アリル−3−[(2 R)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−(2−ヒドロキシエチル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−(3−ヒドロキシプロピル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

30

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−(4−ヒドロキシブチル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−[2−(2−ヒドロキシエトキシ)エチル]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−(6−ヒドロキシヘキシル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

40

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−(5−ヒドロキシペンチル)−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−[3−(4−ヒドロキシピペリジン−1−イル)プロピル]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−[(2 S)−2−シクロペンチル−2−ヒドロキシ−2−チエン−2−イルアセトキシ]−1−[4−(4−ヒドロキシピペリジン−1−イル)ブチル]−1−アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)−3−(9, 10−ジヒドロアントラセン−9−カルボニルオキシ)−1−(2−

50

ヒドロキシエチル)－1－アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)－1－(2－ヒドロキシエチル)－3－(9 H－キサンテン－9－カルボニルオキシ)－1－アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)－1－(2－ヒドロキシエチル)－3－(9－ヒドロキシ－9 H－キサンテン－9－カルボニルオキシ)－1－アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)－1－(2－ヒドロキシエチル)－3－(9－ヒドロキシ－9 H－フルオレン－9－カルボニルオキシ)－1－アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)－1－(2－ヒドロキシエチル)－3－(9－メチル－9 H－フルオレン－9－カルボニルオキシ)－1－アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド、

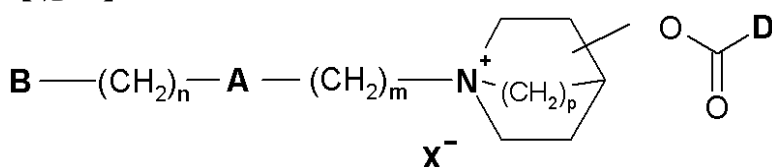
である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 8】

式 (I)

【化 3】



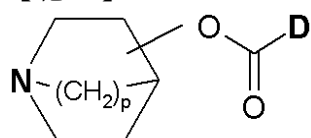
(I)

20

〔式中、B、n、A、m、p、およびDは、請求項 1～17 のいずれか一項に定義される通りである〕

の化合物を製造する方法であって、式 (I I I) :

【化 4】



(III)

30

(式中、p および D は上記で定義の通りである)

の化合物のアザ二環式環の窒素原子を、式 (I I I) :

【化 5】



(II)

(式中、B、n、A および m は、上記で定義の通りであり、W は脱離基を表す)

のアルキル化剤と四級化させることを含む、方法。

40

【請求項 1 9】

請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

ヒトもしくは動物体の処置の方法における治療的使用のための、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置のための医薬の製造における、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 1 9 に記載の医薬組成物の使用

。

50

【請求項 2 2】

呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害を処置する方法であって、処置を必要とするヒト患者または動物に、有効で、非毒性量の請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 19 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 2 3】

同時、個別もしくは連続使用のための、

(i) 請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物；および

(i i) 呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置に有効なもう一つの化合物を含む、組合せ製品。

【請求項 2 4】

呼吸器疾患の処置において、同時、個別もしくは連続使用のための、

(i) 請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物；ならびに

(i i) β_2 -アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー剤、ホスホジエステラーゼ I V 阻害剤および／もしくはロイコトリエン D 4 (L T D 4) アнтаゴニストを含む、請求項 2 3 に記載の組合せ製品。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、新しい治療的に有用なキヌクリジン誘導体、それらの製造のためのいくつかの方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0 0 0 2】

本発明の新規構造物は、強力かつ長期間有効な抗ムスカリン剤である。特に、これらの化合物は、ムスカリン M 3 受容体に高い親和性を示す。ムスカリン受容体のこのサブタイプは、腺および平滑筋に存在し、腺分泌および内臓平滑筋の収縮にて副交感神経系の興奮作用を仲介する (H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995; 第 6 章、Cholinergic Transmission)。

【0 0 0 3】

それ故に、M 3 アнтаゴニストは、副交感神経性緊張亢進、腺分泌過剰もしくは平滑筋収縮を特徴とする疾患の処置に有用であると知られている (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469)。

【0 0 0 4】

この種の疾患の例は、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、気管支炎、気管支過敏症、喘息、咳嗽および鼻炎のような呼吸器障害；尿失禁、頻尿、神経因性もしくは不安定膀胱、膀胱痙攣および慢性膀胱炎のような泌尿器障害；過敏性大腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎および消化性潰瘍のような胃腸障害；ならびに、迷走神経誘発性洞性徐脈のような心血管障害である (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001; 第 7 章、Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists)。

【0 0 0 5】

本発明の化合物を、単独で、もしくはこれらの疾患の処置に有効であると通常見なされる他の薬物と共に用いることができる。例えば、それらを呼吸器疾患の処置において同時、個別もしくは連続使用のために、 β_2 -アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー剤、ホスホジエステラーゼ I V 阻害剤および／もしくはロイコトリエン D 4 (L T D 4) アнтаゴニストと併用して投与することができる。請求の化合物は、 β_2 -アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー剤もしくはホスホジエステラーゼ I V 阻害剤と共に、上記で詳細に示される呼吸器疾患の処置に有用である。

関連する構造を有する化合物は、いくつかの特許において抗コリン作動性および／もしくは抗痙攣性の薬剤として記載されている。

【0 0 0 6】

例えば、F R 2 0 1 2 9 6 4 は、式

10

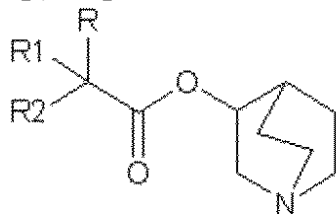
20

30

40

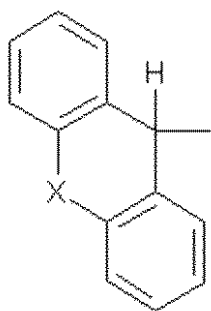
50

【化 1】



〔式中、RはH、OHもしくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；R¹はフェニルもしくはチエニル基であり；そしてR²はシクロヘキシル、シクロペンチルもしくはチエニル基であるか、または、RがHであるときには、R¹およびR²は、それらが結合する炭素原子と共に、式

【化 2】



(式中、Xは—O—、—S—もしくは—CH₂—である)

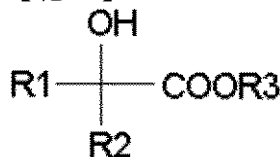
の三環式基を形成する]

のキヌクリジノール誘導体またはそれらの酸付加塩もしくは第四級アンモニウム塩を記載している。

【0007】

米国特許US4,465,834には、式

【化 3】



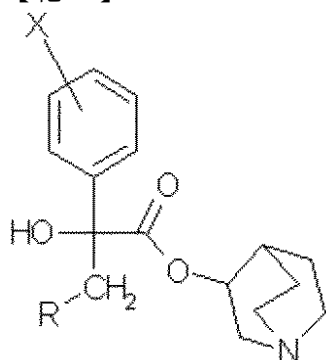
〔式中、R¹は、3～8個の炭素原子の炭素環式もしくは分岐脂肪族基（例えば、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘプチル、およびイソプロピルなど）であり、R²は、1個もしくは2個のオレフィン結合またはアセチレン結合を有し3～10個の炭素原子を含有する分岐または直鎖脂肪族基であるか、またはフェニルエチニル、スチリル、もしくはエチニル基であり、そしてR³は、第四級アミノ窒素を含有する4～12個の炭素原子のアルキル基もしくは環状基である〕

を有する抗コリン作動性薬物のクラスが記載される。この発明の化合物は、それらの遊離塩基もしくは酸付加塩および第四級アンモニウム塩形態のいずれかも請求する。

【0008】

米国特許4,843,074には、式

【化 4】



10

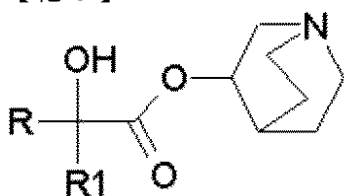
〔式中、X = H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシであり、そして R = モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカニル、4-(2, 6-ジメチルモルホリニル)、4-ケトピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、4-置換ピペラジニルである〕

の生成物が記載される。ハロゲン化低級アルキル・四級塩および薬学的に許容される酸付加塩は、この発明に含まれる。

【0009】

米国特許 4, 644, 003 は、下記

【化 5】



20

〔式中、R は、非置換かもしくは、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびトリフルオロメチルを含む三個までの置換基で置換されたフェニルであり、そして、R¹ は水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アルキルオキシアルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキルもしくはハロアルケニルである〕

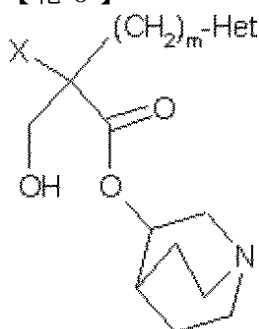
30

のアルファ二置換グリコール酸の 3-キヌクリジノールエステルおよびそれらの薬学的に許容される塩を記載している。

【0010】

WO 92/04346 には、式

【化 6】



40

〔式中、X はフェニル(任意に置換された)もしくはチエニル基であり、そして“Het”は、(a)五員の窒素を含有する複素環式基、(b)オキサジアゾリルもしくはチアジアゾリル基、または(c)六員の窒素を含有する複素環式基のいずれかであり、そして m は 1 もしくは 2 である(更に詳しい説明については、上記の刊行物を参照されたい)。〕

の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が記載されている。

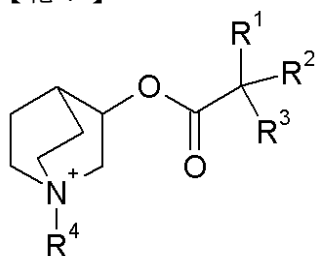
50

本発明の化合物に係る一般構造のアゾニア二環式化合物は、WO 01 / 04118 および WO 02 / 053564 に開示されている。

【0011】

WO 2004 / 096800 は、式

【化7】



10

[式中、四級化基 (R^4) は、特に、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO-R^{13}$ 、または $-COO-R^{14}$ (式中、 R^{11} は、水素、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシもしくは $C_{1\sim 8}$ -アルキル- $O-C_{3\sim 15}$ 炭素環式基であり、 R^{13} は、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルもしくは $C_{3\sim 15}$ -炭素環式基であり、そして R^{14} は、水素、 $C_{3\sim 15}$ -炭素環式基、 $C_{1\sim 8}$ -アルケニル、もしくは $C_{3\sim 15}$ -炭素環式基により任意に置換された $C_{1\sim 8}$ -アルキルである) により置換された $C_{1\sim 8}$ -アルキル基である]

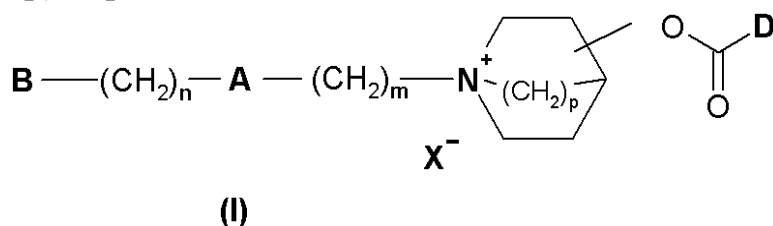
の四級化キヌクリジノールのエステルを示し、具体的に、特に、化合物：1-アリルオキシカルボニルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニア-ビシクロ-[2.2.2]オクタンおよび1-カルボキシメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニア-ビシクロ-[2.2.2]オクタンを開示している。

20

【0012】

本発明は、式(I)に記載される化学構造を有する、ムスカリンM3受容体において強力なアンタゴニスト活性を有する新しいキヌクリジンエステル誘導体を提供する：

【化8】



30

[式中、Bは、水素原子または $-R^1$ 、 $-OR^1$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)R^1$ 、シアノおよび1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を有する任意に置換された非芳香族複素環(ここで、 R^1 は、水素原子、任意に置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル、任意に置換された $C_{2\sim 8}$ アルケニルおよび任意に置換された $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルからなる群より選択される)から選択される基を表し；

40

nは、0~4の整数であり；

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)-O-$ (ここで、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子もしくは $C_{1\sim 8}$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

mは、0~8の整数であり；

pは、1~2の整数であり

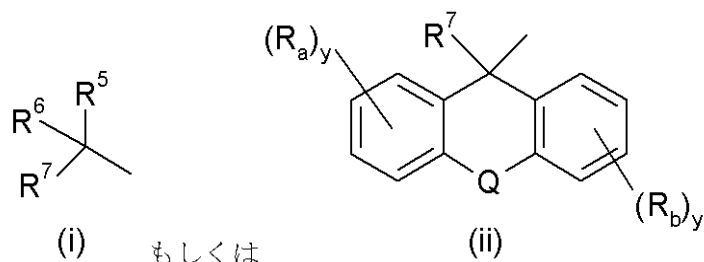
そして、アゾニア二環式環における置換は、不斉中心の全ての可能性のある立体配置を含む2、3もしくは4位にあり得；

【0013】

Dは、

50

【化 9】



〔式中、 R^5 は、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニルから選択される基を表し、その基は、1個もしくはそれ以上の置換基 R_a により任意に置換され得；

R^6 は、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルケニル、 $C_2 \sim 8$ -アルキニル、ベンジルおよびフェニルエチルから選択される基を表し、その基は、1個もしくはそれ以上の置換基 R_b により任意に置換され得；

R^7 は、水素原子もしくはヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびメチルから選択される基を表し；

Q は、単結合もしくは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-CH=CH-$ から選択される基を表し；

R_a および R_b は、独立して、ハロゲン原子、任意に置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ (式中、 R^8 および R^9 は、独立して、水素原子もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表わす) から選択される基を表し；

y は 0 ~ 3 の整数である〕

から選択される基であり；

X^- は、一価もしくは多価酸の薬学的に許容される陰イオンを表すが；

ただし、 $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ 基は、直鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル基ではない〕の化合物、さらにただし、

1-アリルオキシカルボニルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2, -ジチオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニアービスクロ-[2, 2, 2]オクタン；および 1-カルボキシメチル-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニアービスクロ-[2, 2, 2]オクタンのうち一つではない化合物。

【0014】

本発明の他の局面は、a) 式(I)の化合物の製造方法、b) 有効量の当該化合物を含む医薬組成物、c) 呼吸器、泌尿器および／もしくは胃腸疾患の処置のための医薬品の製造における当該化合物の使用；ならびに d) 呼吸器、泌尿器および／もしくは胃腸疾患の処置の方法であって、処置が必要な対象に本発明の化合物を投与することを含む方法である。

【0015】

本明細書中で用いる低級アルキルなる用語は、1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 6 個、そしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖ラジカルを包含する。

例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシルもしくは1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、トリフルオロメチルならびにイソヘキシルラジカルが含まれる。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書中で用いる低級アルケニルなる用語は、2～8個、好ましくは2～6個、そしてさらに好ましくは2～4個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖モノまたはポリ置換ラジカルを包含する。特に、アルケニルラジカルは、モノもしくはジ置換されることが好ましい。

例には、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニルおよび4-ペンテニルのラジカルが含まれる。

【0017】

本明細書中で用いる低級アルキニルなる用語は、2～8個、好ましくは2～6個、そしてさらに好ましくは2～4個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖モノまたはポリ置換ラジカルを包含する。特に、アルキニルラジカルは、モノもしくはジ置換されることが好ましい。

10

例には、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルのラジカルが含まれる。

【0018】

本明細書中で用いる低級アルコキシなる用語は、1～8個の炭素原子、好ましくは1～6個、そしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子をそれぞれ有する任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖オキシを含有するラジカルを包含する。

【0019】

好ましいアルコキシラジカルには、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシもしくは2-ヒドロキシプロポキシが含まれる。

20

本明細書中で用いるシクロアルキルなる用語は、飽和炭素環式ラジカルを包含し、そして、他に得に記載がない限り、シクロアルキルラジカルは、典型的に、3～7個の炭素原子を有する。

【0020】

シクロアルキルラジカルは、典型的に、非置換であるかまたは同一もしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。シクロアルキルラジカルが、2個もしくはそれ以上の置換基を担持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

30

例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。それは好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルである。

本明細書中で用いるシクロアルケニルなる用語は、部分的に不飽和の炭素環式ラジカルを包含し、そして、他に得に記載がない限り、シクロアルケニルラジカルは典型的に3～7個の炭素原子を有する。

【0021】

シクロアルケニルラジカルは、典型的に、非置換であるかまたは同一もしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。シクロアルケニルラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を担持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

40

例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが含まれる。それは好ましくは、シクロペンテニルもしくはシクロヘキセニルである。

【0022】

本明細書中で用いる複素環式ラジカルなる用語は、典型的に、5、6もしくは7員のラジカルのような、非芳香族、飽和または不飽和C₃～C₁₀炭素環式環を包含し、ここで1個もしくはそれ以上、例えば、1、2、3もしくは4個の炭素原子、好ましくは1個もしくは2個の炭素原子が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されるが、基ベンゾ[1,3]ジオキサソリルを除く。飽和複素環式ラジカルが好ましい。複素環式ラジカルは、単環であるか、または少なくとも一つの環がヘテロ原子を含有する、二個もしくはそれ以上の縮合環であり得る。複素環式ラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を

50

担持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

【0023】

複素環式ラジカルは、典型的に、非置換であるかまたは同一もしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基、オキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましく選択される。複素環式ラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を担持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

非芳香族複素環式ラジカルの例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、イミダゾリジニル、オキシラニルおよびアザリジニルが含まれる。

10

本明細書中で用いるハロゲン原子なる用語は、塩素、フッ素、臭素もしくはヨウ素原子、典型的にはフッ素、塩素もしくは臭素原子、最も好ましくは塩素もしくはフッ素を包含する。

【0024】

本明細書中で用いる際には、基もしくはラジカルが任意に置換されると言われるときには、それが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基を含む群から選択される3個までの置換基により取り換えられた水素原子の幾らかを有し得ることが意味される。基が二つ以上の置換基を保持するときには、置換基が基の中で異なる原子に結合されることが好ましい。

【0025】

20

本明細書中で用いる一価もしくは多価酸なる用語は、無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸、ならびに有機酸、例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸もしくはp-トルエンスルホン酸の両方を含む薬学的に許容される酸を包含する。

【0026】

本発明の化合物が1個もしくはそれ以上のキラル中心を含有する場合には、キラル中心の全ての立体配置は本発明の範囲内に包含され、特に複数の立体配置に起因する鏡像異性体およびジアステレオマーは本発明の範囲内である。本発明の化合物中に存在し得るキラル中心の限定されない例は、アゾニア二環式環の四級窒素原子、基D-COO-が付着されるアゾニア二環式環中の炭素原子、および基Dがエステル基に連結されるところの炭素原子である。

30

【0027】

本発明の好ましい態様において、式(I)の好ましい化合物は、Bが、水素原子または $-R^1$ 、 $-OR^1$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)R^1$ 、シアノおよび1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含む任意に置換された非芳香族複素環(式中、 R^1 は、水素原子、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 8$ アルケニルおよび任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される)から選択される基を表し；

nは、0～4の整数であり；

40

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)-O-$ (式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

mは、0～8の整数であり；

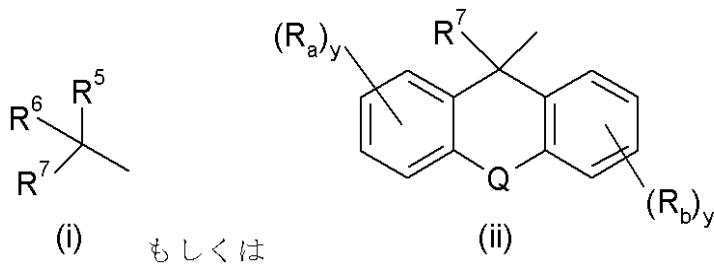
pは、1～2の整数であり

そしてアゾニア二環式環における置換基は、不斉中心の全ての可能性のある立体配置を含む2、3もしくは4位にあり得；

【0028】

Dは、

【化 10】



〔式中、 R^5 はフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_a により任意に置換され得；

R^6 は、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ベンジルおよびフェニルエチルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_b により任意に置換され得；

R^7 は、水素原子もしくはヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびメチルから選択される基を表し；

Q は、単結合もしくは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-CH=CH-$ から選択される基を表し；

R_a および R_b は、独立して、ハロゲン原子、任意に置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ (式中、 R^8 および R^9 は、独立して、水素原子もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表わす) を表し；

y は 0 ~ 3 の整数である〕

から選択される基であり；

X^- は、一価もしくは多価酸の薬学的に許容される陰イオンを表す；

の化合物であるが、

ただし、基 $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ は、直鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル基かまたは $-OR^{11}$ 、 $-OCO-R^{13}$ 、 $-COO-R^{14}$ (式中、 R^{11} は水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキル- $C_1 \sim 8$ アルコキシもしくは $C_1 \sim 8$ アルキル- $O-C_{3 \sim 15}$ 炭素環式基であり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 8$ アルキルもしくは $C_{3 \sim 15}$ 炭素環式基であり、そして R^{14} は、水素、 $C_{3 \sim 15}$ 炭素環式基、 $C_1 \sim 8$ アルケニル、もしくは $C_{3 \sim 15}$ 炭素環式基により任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキルである) により置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基のいずれでも無い。

【0029】

本発明の態様では、式(I)の好ましい化合物は、Aが、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)-O-$ (式中、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす) から選択される基を表すものである。

【0030】

本発明のもう一つの態様では、式(I)の好ましい化合物は、Bが、水素原子、ヒドロキシ基、任意に置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_8$ アルケニルおよび任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルならびに少なくともヒドロキシ基で置換された非芳香族複素環式基からなる群から選択されるものである。

【0031】

本発明のさらにもう一つの態様では、アゾニア二環式基は、窒素原子において、アリル、4-メチルペント-3-エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘプチル、シクロヘキシルメチル、3-シクロヘキシルプロピル、3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-エトキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル、オキシラニルメチル、2-[1, 3]ジオキソラン-2-イルエチル、2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]エチル、3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルプロピル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、4-アセトキシブチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、6-シアノヘキシル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロピルおよび4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブチルから選択される基で置換される。さらに好ましくは、アゾニア二環式基は、窒素原子において、アリル、4-メチルペント-3-エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘブチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、4-エトキシカルボニルブチル、4-アセトキシブチル、3-シアノプロピルおよび4-シアノブチルから選択される基で置換される。アゾニア二環式基は、窒素原子において、アリル、4-メチルペント-3-エニル、n-ヘブチルから選択される基で、さらに好ましくはアリルおよびn-ヘブチルから選択される基で、最も好ましくはアリル基で置換されることが特に好ましい。

本発明のもう一つの態様では、pは2である。

【0032】

本発明のさらにもう一つの態様では、アゾニア二環式環における置換は3位にあって、不斉炭素の全ての可能な立体配置を含む。さらに好ましくは、アゾニア二環式環における炭素3の立体配置はR立体配置である。

本発明のもう一つの態様では、R⁵は、非置換フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリルもしくは3-フリル基を表す。

本発明のもう一つの態様では、R⁶は、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリルもしくはシクロペンチル基を表す。

【0033】

本発明のさらにもう一つの態様では、式-O-CO-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)の基は、2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ、2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ、2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ、(2^{*})-2-ヒドロキシ-2, 3-ジフェニルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペント-4-エノイルオキシ、(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシおよび(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシから選択される基を表す。さらに好ましくは、-O-CO-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)基は、2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ、2, 2-ジチエン-2-イルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ、2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシおよび2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシから選択される基を表す。なおさらに好ましくは、-O-CO-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)基は、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシおよび(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシから選択される基を表し、ならびに最も好ましくは、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ基を表す。

【0034】

本発明のさらにもう一つの態様では、式D-COO-の基は、9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-メチル-9H-キサンテン-9-

カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9,10-ジヒドロアントラセン-9-カルボニルオキシおよび10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシから選択される基を表す。さらに好ましくは、式D-COO-の基は、9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシおよび9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシから選択され、そして最も好ましくは、9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシおよび9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシから選択される基を表す。

本発明のもう一つの態様では、R⁵、R⁶およびR⁷により置換された炭素は、R立体配置を有する。 10

本発明のもう一つの態様では、R⁵、R⁶およびR⁷により置換された炭素は、S立体配置を有する。

【0035】

以下の化合物は、例示を目的とし、本発明の範囲を限定することを意図するものではない：

(3R)-1-アリル-3-(2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド 20

(3R)-1-アリル-3-(2,2-ジチエン-2-イルプロピオニルキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-3-(2,2-ジチエン-2-イルプロピオニルキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソプロピル-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-シクロプロピルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソブチル-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート 30

(3R)-1-ヘプチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド 40

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(3,7-ジメチルオクタ-(E)-2,6-ジエニル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3- 50

ヒドロキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-ヒドロキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(2-エトキシエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・クロライド

10

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-オキシラニルメチル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イルエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]エチル}-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

20

(3R)-1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-エトキシカルボニルブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-アセトキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

30

(3R)-1-(3-シアノプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(4-シアノブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-(6-シアノヘキシル)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

40

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・トリフルオロアセテート

(3R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-

50

1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-ヘプチル-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-オキシラニルメチル-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 10

(3R)-1-(2-[1, 3]ジオキサラン-2-イルエチル)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9H-キサントエン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-(9H-キサントエン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(9-メチル-9H-キサントエン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 20

(3R)-1-アリル-3-(9-ヒドロキシ-9H-キサントエン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(9-ヒドロキシ-9H-キサントエン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 30

(3R)-1-アリル-3-[(2*)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジフェニルプロピオニルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-[(2*)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジフェニルプロピオニルオキシ]-1-(4-メチルペン-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-[2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペン-4-エノイルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-[2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペン-4-エノイルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 40

(3R)-1-アリル-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-1-アリル-3-[(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド 50

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(4-ヒドロキシブチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

10

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(5-ヒドロキシペンチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロピル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-3-[(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブチル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

20

(3 R)-3-(9, 10-ジヒドロアントラセン-9-カルボニルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(9 H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(9-ヒドロキシ-9 H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(9-ヒドロキシ-9 H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

(3 R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(9-メチル-9 H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

30

(*立体配置は特定されていない)

【0036】

顕著な興味があるのは以下の化合物である：

1-ヘプチル-(3 R)-3-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

1-アリル-(3 R)-3-(9-メチル-9 H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド

1-アリル-(3 R)-3-(9-ヒドロキシ-9 H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタン・ブロミド。

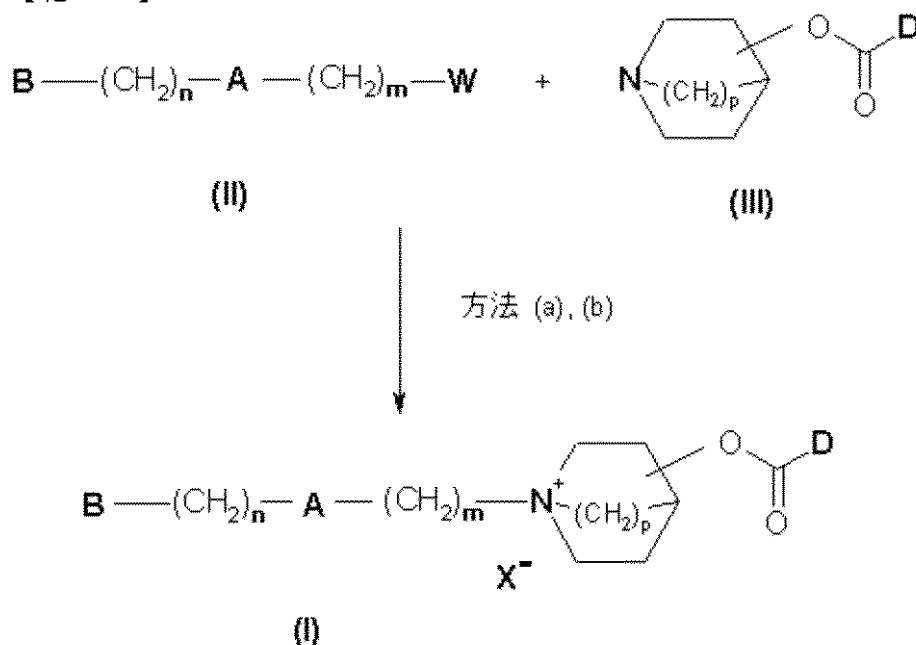
40

もう一つの態様において、本発明はまた、式(I)の化合物を製造する方法を提供する。

【0037】

一般式(I)の新しい四級アンモニウム誘導体は、以下のスキームに例示されるように、二つの可能な(a)もしくは(b)法を用いて、実験の部に詳細に記載のように、式(II)のアルキル化剤の一般式(III)の化合物との反応により製造され得る。(b)法は、数個の化合物の並行製造を可能にする固相抽出技法の使用を伴う。

【化 1 1】



10

【0038】

式(I I)では、Wは、任意の適当な脱離基、好ましくは、一般式(I)の化合物について上記で定義のような X^- 基を表す。Wが X^- 以外の脱離基であるとき、式(I)の四級アンモニウム塩は、(a)もしくは(b)法の生成物から、陰イオン W^- を望ましい陰イオン X^- と取り換えるための標準方法に従う交換反応により製造される。

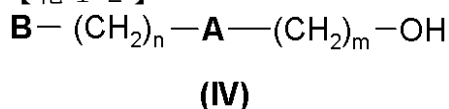
20

【0039】

市販されていない一般式(I I)のそれらの化合物を、標準方法に従って製造し得る。例えば、式(I I)〔式中、 $\text{A} = -\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 〕の化合物のいくつかの例を、相当するアルコール、チオールもしくはアミン誘導体、またはそのナトリウム塩もしくはカリウム塩と、一般式 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 〔式中、Wは上記に定義の通りであり；最も好ましくは、Wはハロゲン原子であって、Yはハロゲン原子もしくはスルホン酸エステルである〕のアルキル化剤の反応により得ることができる。他の例では、一般式(I I)の化合物は、一般式(I V)

30

【化 1 2】



の相当するアルコール誘導体から当技術分野で公知の方法により合成され得る。

【0040】

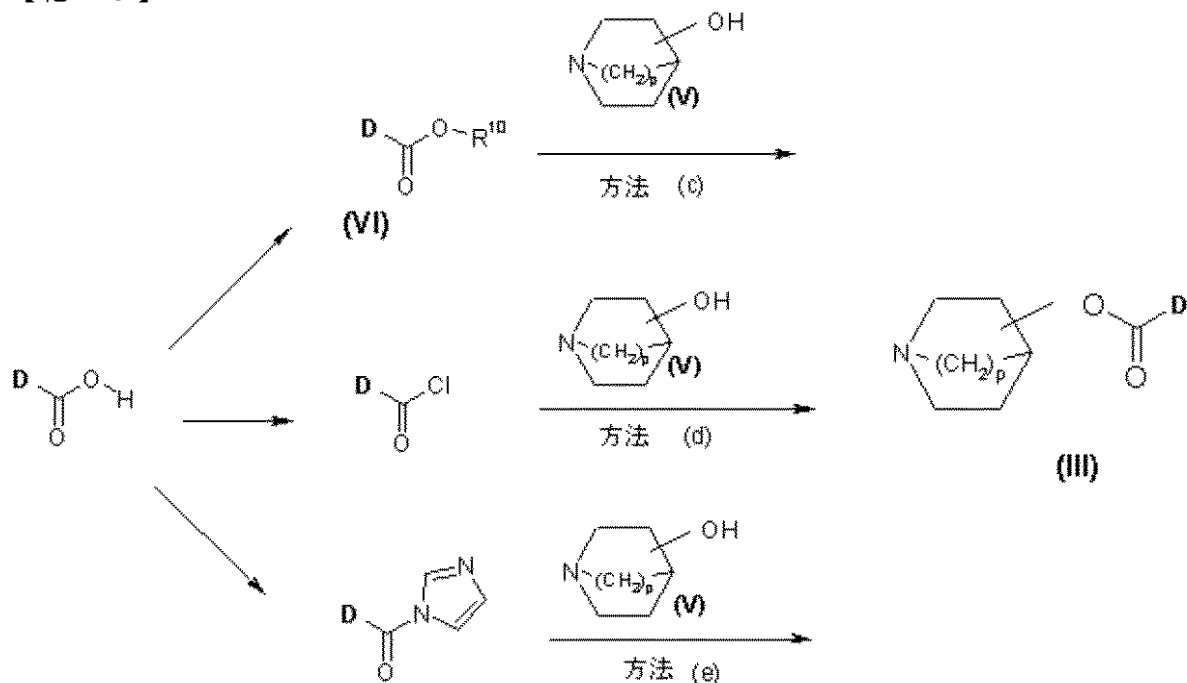
式(I)および(I I I)の化合物は、1個もしくはそれ以上の不斉炭素有し得る。全ての可能性のある立体異性体、単一の異性体および異性体の混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。化合物のジアステレオマーは、常套方法により、例えばクロマトグラフィーもしくは結晶化により分離され得る。

40

【0041】

式(I I I)の化合物は、以下のスキームに記載され、実験の部で詳述されるように、三つの異なる(c)、(d)、および(e)法により作製され得る。

【化 1 3】



10

20

(c)法において記載される式(VI)の化合物では、 R^{10} は低級アルキル基である。

【0042】

式(V)の以下の化合物は、文献に記載されている：

4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンは、WO93/15080に記載されている

4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンは、Grob, C.A. et.al. Helv. Chim. Acta (1958), 41, 1184-1190に記載されている

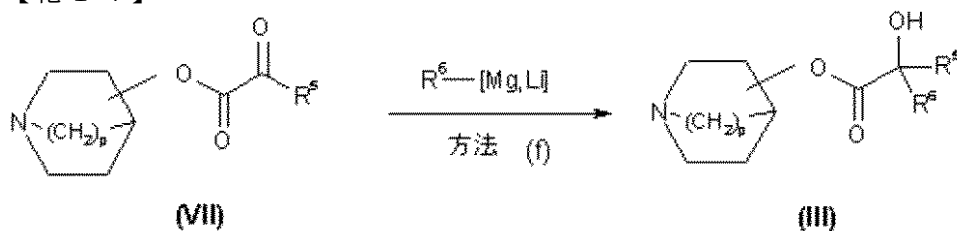
(3R)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンもしくは(3S)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンは、Ringdahl, R. Acta Pharm Suec. (1979), 16, 281-283に記載されていて、CU Chemie Uetikon GmbHにより市販されている。

30

【0043】

一般式(III)〔式中、Dは式(i)の基であり、 R^5 および R^6 は上記の通りであって、 R^7 はヒドロキシ基である〕のいくつかの化合物は、一般式(VII)のグリオキサル酸エステルから、以下のスキームに記載され、実験の部((f)法)で詳述されるように、相当する有機金属誘導体との反応によっても作製され得る。

【化 1 4】



40

式(VII)の化合物は、相当するグリオキシル酸から、標準方法(c)、(d)および(e)に従い、もしくはWO01/04118およびWO92/04346に記載のように作製され得る。

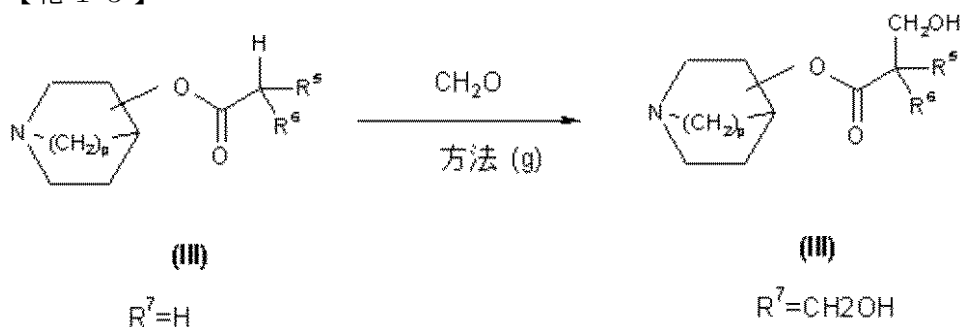
【0044】

以下のスキームに記載されるように、式(III)〔式中、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基である〕

50

の化合物は、相当する式(I I I)(式中、 R^7 はH原子である)の化合物から、塩基性条件でホルムアルデヒドとの反応によっても作製され得る((g)法、WO 93/06098およびWO 02/053564を参照)。

【化15】



10

【0045】

作製された化合物の構造を、 $^1\text{H-NMR}$ およびMSにより確認した。NMRを、Varian 300 MHz機器を用いて記録し、そして化学シフトを、内部標準のテトラメチルシランからの百万分の1の率(δ)として示す。それらの純度を、Waters機器での逆相クロマトグラフィーを用い、HPLCにより測定した。分子イオンを、Hewlett Packard機器での電気

20

スプレーイオン化質量分光測定法により取得した。

旋光度を、PERKIN-ELMER 241 MC旋光計を用いて測定した。

【0046】

以下の実施例は、上記の実験手順を例示するがそれらに限定することを意図していない。

【0047】

(a)法

実施例37

(3R)-1-ヘプチル-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

30

9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル(中間体I-3)250mg(0.75mmol)を、アセトニトリル4mlおよび CHCl_3 6ml中に溶解した。この溶液に、1-ブロモヘプタン0.59ml(0.67g、3.75mmol)を加えた。室温で N_2 雰囲気下に72時間攪拌後に、溶媒を蒸発させた。エーテルを加え、混合液を攪拌した。得られた固体をエーテルで数回洗浄し、ろ過した。表題化合物の収量は、330mg(85.8%)であった。

融点：214.9~216.6℃

MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 434

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.88 (t, 3H), 1.12-1.70 (m, 12H), 1.70-1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.96-3.18 (m, 3H), 3.18-3.48 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.84 (s, 1H, OH), 7.34 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.84 (d, 2H)。

40

【0048】

実施例39

(3R)-3-(9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボニルオキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル(中間体I-3)0.5g(0.0015mol)を、アセトニトリル10mlおよび CHCl_3 15ml中に溶解した。この溶液に、1-ブロモ-2-

50

(2-メトキシエトキシ)エタン 1.02 ml (1.37 g, 0.0075 mol)を加え、混合液を室温で96時間攪拌した。その後、新しく一部(0.2 ml, 0.27 g, 0.0015 mol)の1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンを加え、混合液を室温で24時間以上攪拌した。その後に、溶媒を蒸発させた。エーテルを加え、混合液を攪拌して、固体を得、溶媒を除き、更にエーテルを加えた。残存するアルキル化剤を除去するために、この手順を数回繰り返した。最後に、懸濁液をろ過し、得られた固体をエーテルで洗浄し、乾燥させた。表題化合物の収量は、610 mg (78.2%)であった。

融点: 194 °C

MS [M-Br]⁺ : 438

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30-3.60 (m, 9 H), 3.73 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H)。

【0049】

実施例 43

(3R)-1-アシル-3-(9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル 1.05 g (3 mmol)を、THF 15 ml中に溶解し、3-ブロモプロペ-1-エン(臭化アリル) 0.544 g (4.5 mmol)を加えた。混合液を4時間還流し、攪拌を室温で15時間継続した。その後に、溶媒を初めの容積の1/4にまで濃縮した。エーテルを加え、混合液を20分間攪拌して、固体を得、溶媒を除去し、更にエーテルを加えた。残存するアルキル化剤を除去するために、この手順を数回繰り返した。最後に、懸濁液をろ過し、得られた固体をエーテルで洗浄して、乾燥させた。表題化合物の収量は、1.04 g (73.8%)であった。

融点: 64.3 ~ 67.8 °C

MS [M-Br]⁺ : 390

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.35 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.73-1.91 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.15-3.45 (m, 3 H), 3.70-3.90 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50-5.65 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H)。

【0050】

(b)法

実施例 29

(3R)-1-(6-シアノヘキシル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル 60 mg (0.17 mmol)を、DMSO 0.7 ml中に溶解した。この溶液に、DMSO 0.3 ml中に溶解した7-ブロモヘプタンニトリル 161 mg (0.128 ml, 0.85 mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後に、混合液を、予め0.1 M NaH₂PO₄緩衝液でpH = 7.5に調節された、陽イオン交換Mega Bond Elutカートリッジでの固相抽出により精製した。反応混合液をカートリッジに適用し、最初にDMSO 2 ml、次いでCH₃CN 5 mlで3回洗浄して、全ての出発物質を洗い流した。アンモニウム誘導体を、CH₃CN:CHCl₃ (2:1)中の0.03 M TFA溶液 5 mlで溶離した。この溶液をポリ(4-ビニルピリジン) 300 mgで中和し、ろ過して、蒸発乾固した。表題化合物の収量は、19.1 mg (19.6%)であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 459

【0051】

(c)法

一般式(VI)のメチルエステル誘導体は、相当するカルボン酸からのエステル化の標準

的な方法により、もしくは文献：Larsson, L. et al., Acta Pharm, Suec. (1974), 11 (3), 304-308; Nyberg, K. et al., Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596; Cohen, V.I. et al., J. Pharm. Sciences (1992), 81, 326-329; WO 01/04118、WO 02/053564 およびそれらに引用されている参照文献に記載された手順に従って製造され得る。

【0052】

中間体 I-1

2,2-ジチエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

2,2-ジチエン-2-イル酢酸メチルエステル 1.67 g (0.007 mol) を、トルエン 40 ml 中に溶解した。この溶液に、(3R)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 1.04 g (0.0082 mol) および HNa (鉍油中 60% 懸濁液) 0.14 g (0.0035 mol) を加えた。混合液を 10 分間還流し、その後、必要なときは 2 時間、新鮮なトルエンと取り換えて、蒸留液を連続除去しながら還流した。冷却した混合液を 2N HCl 酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄し、K₂CO₃ で塩基性にして、CHCl₃ で抽出した。有機層を少量の水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発した。得られた油 (2 g) を CHCl₃/MeOH/NH₄OH 95:5:0.5 で溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。適する画分を合わせ、蒸発させ、表題生成物を油 (0.82 g、35%) として得た。

この生成物を、フマル酸塩の形成により固形化した。得られた油 (遊離塩基) 0.43 g (0.00128 mol) の一部をアセトン/ジエチルエーテル中のフマル酸で処理し、固体を得、それをろ過して、エーテルで洗浄した。フマル酸塩の収量は 0.44 g であった。

2,2-ジチエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルフマル酸塩：

融点：122°C

MS [M遊離塩基+1]⁺：334

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.62-2.98 (m, 5 H), 3.30 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H)。

2,2-ジチエン-2-イル酢酸メチルエステルを、F. Leonard; I. Ehranth, J. Am. Chem. Soc, Vol 73, page 2216-2218, (1951) に記載の方法に従い、2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸メチルエステルの還元により作製した。

【0053】

中間体 I-2

2,2-ジチエン-2-イルプロピオン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

2,2-ジチエン-2-イルプロピオン酸メチルエステル 0.86 g (0.0034 mol) をトルエン 25 ml 中に溶解した。この溶液に、(3R)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 0.51 g (0.004 mol) および HNa (鉍油中 60% 懸濁液) 0.055 g (0.0014 mol) を加えた。混合液を 10 分間還流し、その後、必要なときは 1.5 時間、新鮮なトルエンと取り換えて、蒸留液を連続除去しながら還流した。冷却した混合液を 2N HCl 酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄し、K₂CO₃ で塩基性にして、CHCl₃ で抽出した。有機層を少量の水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発した。油としての表題化合物の収量は、1.11 g (94.07%) であった。

GC/MS [M]⁺：347

この生成物をシュウ酸塩の形成により固形化した。遊離塩基 0.25 g (0.00072 mol) をアセトン/ジエチルエーテル中のシュウ酸 (0.065 g、0.00072 mol) で処理した。固体を得、それをろ過して、エーテルで洗浄した。収量は 0.25 g (79.4%) であった。

2,2-ジチエン-2-イルプロピオン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト

－ 3－イルエステルシュウ酸塩：

融点：126.7～128.6℃

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.61 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.95–3.28 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 9.15 (br. s., 2 H)。

2,2-ジチエン-2-イルプロピオン酸メチルエステルを、M. Sy et al; Bull. Soc. Chim. Fr.; Vol 7, 2609–2611, (1957)に記載の通り、2,2-ジチエン-2-イルプロピオン酸からエステル化の標準的方法により作製した。

【0054】

中間体 I-3

9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸メチルエステル 1.0 g (0.0042 mol) をトルエン 25 ml 中に溶解した。この溶液に、(3R)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 0.67 g (0.0053 mol) および HNa (鉱油中 60% 懸濁液) 0.064 g (0.0016 mol) を加えた。混合液を 15 分間還流し、その後、必要なときは 1.5 時間、新鮮なトルエンと取り換えて、蒸留液を連続除去しながら還流した。冷却した混合液を 2N HCl 酸で抽出し、水層をジエチルエーテルで洗浄し、 K_2CO_3 で塩基性にして、 CHCl_3 で抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発した。得られた固体をジエチルエーテルで処理して、ろ過した。得られた生成物を CHCl_3 / ジイソプロピルエーテルの混合溶液から再結晶し、ろ過して、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。表題化合物の収量は、0.75 g (53.2%) であった。

融点：217℃

MS $[\text{M}+1]^+$: 336

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.00 (m, 2 H), 1.25–1.50 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 2.0–2.16 (m, 2 H), 2.37–2.56 (m, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H, OH), 7.31 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.81 (m, 2 H)。

9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸メチルエステルを、9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸(市販されている)から、エステル化の標準的方法を用いて作製した。

【0055】

式(I I I)の以下の化合物は、(c)法によっても製造される：

2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル、

2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル、

2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル、

9-メチル-9H-フルオレン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル

9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル

9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル

2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペント-4-エン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル、

(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルおよび

10

20

30

40

50

(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造
(最後の2個の化合物は(f)法によっても製造される)。

【0056】

(d)法

中間体 I-4

10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボン酸 2.15 g (9.0 mmol) を CHCl_3 (エタノールなし) 40 ml 中に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却し、塩化オキサリル 0.86 ml (9.9 mmol) および DMF 一滴を加えた。混合液を攪拌し、室温まで温めた。この温度で1時間後、溶媒を蒸発し、残渣を CHCl_3 中に溶解して、再び蒸発した。この手順を二回繰り返した。得られた油をトルエン 20 ml 中に溶解し、熱いトルエン 40 ml 中の (3R)-3-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 1.26 g (9.9 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を2時間還流した。冷却後に、混合液を 2N HCl 酸で抽出した。水層を K_2CO_3 で塩基性にして、 CHCl_3 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、95:5:0.5)により精製した。表題生成物の収量は 1.5 g (48%) であった。

融点: 112 ~ 113 °C

CG/MS $[\text{M}]^+$: 347

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.35 (m, 2 H), 1.40-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.68 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.40-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.77 (m, 3 H), 2.83-2.96 (m, 2 H), 3.07-3.19 (m, 1 H), 3.25-3.40 (m, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 7.10-7.30 (m, 8 H)。

10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボン酸を、Kumazawa T. et al., J. Med. Chem., (1994), 37, 804-810 に記載のように作製した。

【0057】

式(I I I)の以下の化合物は、相当するカルボン酸から(d)法によっても製造される:

9H-キサンテン-9-カルボン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル。

【0058】

(e)法

中間体 I-5

(2R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

(2R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (WO 02/053564 に記載のように得られた) 660 mg (0.00282 mol) を DMF 9 ml 中に溶解した。この溶液を室温で攪拌し、1,1'-カルボニルジイミダゾール 548 mg (0.00338 mol) を加えた。反応を、イミダゾリドの形成後に、TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 70:30:2) によりモニターした。1時間後に、反応を完了した。反応混合液を 0 °C に冷却し、4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン 394 mg (0.0031 mol) および HNa (鉱油中 60% 懸濁液) 104 mg (0.00259 mol) を加えた。室温での 44 時間攪拌後、反応混合液を水で処理し、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発し、残渣を $\text{CHCl}_3 \sim \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1 で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題生成物の収量は 300 mg (31%) であった。

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -27.6^\circ$ (c=1, CHCl_3)

MS: $[\text{M}+1]^+$: 344

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.0–1.55 (m, 7H), 1.55–1.75 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 1H), 1.85–2.05 (m, 6H), 2.10–2.22 (m, 1H), 2.90–3.10 (m, 6H), 3.60–3.80 (bs, 1H, OH), 7.20–7.40 (m, 3H), 7.57–7.67 (m, 2H)。

【0059】

(f) 法

中間体 I-6

2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピオン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルの製造

塩化ベンジルマグネシウム 0.00386 mol (THF 中 2 M 溶液の 1.93 ml) を、THF 8 ml 中に溶解した 2-オキソ-2-フェニル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル 1 g (0.00385 mol) の溶液に、 -70°C で N_2 雰囲気下に加えた。混合液をこの温度で 10 分間攪拌し、次いで室温に温め、THF 4 ml 以上で希釈した。1 時間後に、反応混合液を 10% K_2CO_3 溶液で処理して、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた油を 2 N HCl とジエチルエーテル間に分配させた。水相を K_2CO_3 で塩基性にし、 CHCl_3 で抽出した。有機溶液を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発して、油 1.2 g を与えた。

この反応工程を 2-オキソ-2-フェニル酢酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル 2 g (0.0077 mol) および塩化ベンジルマグネシウム 0.0077 mol (THF 中 2 M 溶液の 3.85 ml) から出発して再び作製し、最終的に油 2.91 g を得た。

生成物の全量 (4.11 g) を CHCl_3 / MeOH / NH_4OH 99 : 1 : 0.1 $\rightarrow$ 95 : 5 : 0.5 で溶離するカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製した。適する画分を合わせ、ジアステレオマー I-6a および I-6b の固体混合物として純粋な生成物 1.86 g を得、それらをジエチルエーテル/ジイソプロピルエーテルを用いる解離により分離した。

【0060】

中間体 I-6a

(2*)-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルプロピオン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル(ジアステレオマー 1、得られた第一のジアステレオマー)の製造

ジアステレオマー(I-6)の混合物 1.86 g をジエチルエーテル/ジイソプロピルエーテルの混合溶液で処理し、ろ過して、純粋なジアステレオマーとして確認された固体を得た。収量は 0.87 g (単一の異性体に基づき 42.6%)であった。

融点: 132°C

MS $[\text{M}+1]^+$: 352

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.30–1.60 (m, 2 H), 1.60–1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 2.20–2.35 (m, 1 H), 2.50–2.90 (m, 4 H), 3.0–3.15 (m, 1 H), 3.25 and 3.60 (dd, 2 H), 3.70 (br.s., 1 H, OH), 4.70–4.80 (m, 1 H), 7.15–7.45 (m, 8 H), 7.65–7.75 (m, 2 H)。

【0061】

中間体 I-6b

(2*)-2-ヒドロキシ-2,3-ジフェニルプロピオン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル(ジアステレオマー 2、得られた第二のジアステレオマー)の製造

第一のジアステレオマーのろ過の母液は、第二のジアステレオマーを富化していた。溶媒の蒸発後に、残渣 0.55 g をジエチルエーテルで処理し、ろ過して、純粋な第二のジアステレオマーとして確認された固体を得た。収量は 0.23 g (単一異性体に基づき 11.2%)であった。

融点: 107°C

10

20

30

40

50

MS $[M+1]^+$: 352

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.20–1.35 (m, 1 H), 1.35–1.55 (m, 2 H), 1.55–1.70 (m, 1 H), 1.80–1.95 (m, 1 H), 2.55–2.90 (m, 5 H), 3.10–3.20 (m, 1 H), 3.25 and 3.60 (dd, 2 H), 3.80 (br.s., 1 H, OH), 4.65–4.80 (m, 1 H), 7.20–7.50 (m, 8 H), 7.65–7.75 (m, 2 H)。

((*) : 未特定の立体配置、上記の化合物の(2 R)–もしくは(2 S)–異性体のどちらかが得られる)

2-オキソ-2-フェニル酢酸(3 R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステルを、WO 92/04346に記載のように製造した。

【0062】

式(I I I)の以下の化合物は、(f)法によっても製造される：

(2 S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イル酢酸(3 R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル、

(2 R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イル酢酸(3 R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル(化合物は(c)法によっても作製される)および2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イル酢酸(3 R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル。

【0063】

作製(またはそれらの誘導体であるメチルエステル、塩化物もしくはイミダゾリドの合成)が(c)、(d)、(e)法に記載されておらず、そして市販されていない式D-C(O)OHの他のカルボン酸を、以下の参考文献中に記載のように製造することができた：

FR 2 012 964

M.A. Davis et al; J. Med. Chem. (1963), 6, 513–516。

T. Kumazawa et al; J. Med. Chem., (1994), 37(6), 804–810。

M.A. Davis et al; J. Med. Chem., (1964), Vol(7), 88–94。

Sestanj, K; Can. J. Chem., (1971), 49, 664–665。

Burtner, R. ; J. Am. Chem. Soc., (1943), 65, 1582–1585

Heacock R.A. et al; Ann. Appl. Biol., (1958), 46(3), 352–365。

Rigaudy J. et al; Bull. Soc. Chim. France, (1959), 638–43。

Ueda I. et al; Bull. Chem. Soc. Jpn; (1975), 48 (8), 2306–2309。

E.L. May et al.; J. Am. Chem. Soc., (1948), 70, 1077–9。

G.W. Moersch et al; Synthesis, (1971), 647–648；

A. Waldemar et al; J. Org. Chem., (1977), Vol 42 (1), 38–40。

WO 01/04118およびWO 02/053564。

【0064】

薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と共に、少なくとも一つの一般式(I)のキヌクリジン誘導体を活性成分として含む医薬組成物もまた、本発明の範囲内に含まれる。好ましくは、組成物を、経口投与に適する形態に製造する。

【0065】

活性化合物(複数を含む)と混合して本発明の組成物を形成する薬学的に許容される担体もしくは希釈剤は、それ自体で周知であって、使用される実際の賦形剤は、組成物の投与の意図する方法にとりわけ依存する。

【0066】

本発明の組成物は、好ましくは経口投与に適する。この場合には、経口投与用の組成物は、錠剤、フィルムコート錠、液体吸入薬、粉末吸入薬および吸入エアロゾルの形態を取り得；全ては1個もしくはそれ以上の本発明の化合物を含有し；そのような製剤は当分野で周知の方法により製造され得る。

【0067】

組成物の作製に用いられ得る希釈剤には、所望により、着色剤もしくは風味剤と共に、活性成分と適合性である液体および固体の希釈剤が含まれる。錠剤もしくはフィルムコー

10

20

30

40

50

ト錠は、1～500mg、好ましくは5～300mgの活性成分を便利に含有し得る。吸入組成物は、1μg～1,000μg、好ましくは10μg～800μgの活性成分を含有し得る。ヒトの治療では、一般式(I)の化合物の服用量は、望ましい効果および処置の継続期間に依存して変わり；成人の服用量は一般に、錠剤として1日当り3mg～300mg、および吸入組成物として1日当り10μg～800μgである。

【0068】

(薬理学的作用)

ヒトムスカリン受容体への結合およびモルモットにおける気管支攣縮の試験の結果を、下に記載されているように得た。

【0069】

(ヒトムスカリン受容体の研究)

ヒトムスカリン受容体への[3H]-NMSの結合を、Waelbroek et al (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273に従って行った。アッセイを25℃で行った。ヒトムスカリン受容体M3の遺伝子を発現している、安定にトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣-K1細胞(CHO)からの膜調製物を用いた。

【0070】

IC₅₀測定のために、膜調製物を、DPBS中、M3サブタイプについて89μg/mlの最終濃度で懸濁した。膜懸濁液をトリチウム標識化合物と共に60分間インキュベートした。インキュベーション後、膜画分をろ過により分離し、結合した放射能を測定した。非特異的結合を10⁻⁴Mのアトロピンの添加により測定した。少なくとも六個の濃度をデュプリケートで分析し、個々の置換曲線を作成した。

【0071】

本発明者らの結果は、本発明の化合物が、ムスカリンM3受容体、好ましくはヒトムスカリン受容体に対して高い親和性を有することを示している。本発明の好ましい化合物は、50未満の、好ましくは25未満の、さらに好ましくは15未満の、最も好ましくは10、8もしくは5未満の、M3受容体に対するIC₅₀(nM)値を有している。

【0072】

(モルモットにおける気管支攣縮の試験)

試験を、H. Konzett and F. Roessler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74に従って実施した。試験すべき薬剤の水溶液を、麻酔され、人工呼吸を行われている雄のモルモット(Dunkin-Hartley)に噴霧および吸入させた。静脈注射によるアセチルコリン負荷に対する気管支の応答を、薬物投与前後で測定し、幾つかの時点における肺の抵抗性の変化を気管支攣縮の阻害の割合として示した。

【0073】

本発明の化合物はアセチルコリンに対する気管支攣縮の応答を強力かつ長時間の作用継続をもって阻害した。

上記の結果から、本発明の化合物が優れた抗ムスカリン受容体活性(M3)を有し、かくして、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、気管支過敏症、喘息、咳嗽および鼻炎のような呼吸器障害；尿失禁、頻尿、神経因性膀胱もしくは不安定膀胱、膀胱痙攣および慢性膀胱炎のような泌尿器障害；過敏性大腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎および消化性潰瘍のような胃腸障害；ならびに迷走神経誘発性洞性徐脈のような心臓血管障害を含む、ムスカリンM3受容体が関与する疾患の処置に有用であることを当業者は容易に理解することができる。

【0074】

本発明はさらに、治療によるヒトまたは動物体の処置の方法、特に呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置の方法における使用のための式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的に許容される組成物を提供する。

【0075】

本発明はさらに、呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置のための医薬品の製造のための、式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的に許容される組成物の

10

20

30

40

50

使用を提供する。

【0076】

さらに、式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的に許容される組成物を、呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害を処置する方法に使用することができ、その方法は、そのような処置を必要とするヒト患者または動物に式(I)の化合物もしくは式(I)の化合物を含む医薬組成物の有効、かつ非毒性な量を投与することを含んでいる。

【0077】

さらに、式(I)の化合物および式(I)の化合物を含む医薬組成物を、これらの疾患の処置に有効な他の薬物と併用して使用することができる。式(I)の化合物を、例えば、呼吸器疾患の処置において同時、個別もしくは連続使用のために、 β_2 -アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー剤、ホスホジエステラーゼ I V 阻害剤および／もしくはロイコトリエン D 4 (LT D 4) 阻害剤と併用し得る。

10

【実施例 1】

【0078】

(式(I)の化合物の実施例)

(3R)-1-アリル-3-(2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I-1 から合成した。最終工程の収量は 310 mg、90.9%であった。

MS $[M-Br]^+$: 374

20

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.72-2.07 (m, 4 H), 2.28 (m, 1 H), 3.07-3.56 (m, 5 H), 3.78-3.99 (m, 3 H), 5.19 (m, 1 H), 5.52-5.68 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H)。

【実施例 2】

【0079】

(3R)-3-(2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I-1 から合成した。最終工程の収量は 270 mg、72.9%であった。

融点 : 163.5 ~ 165.1 °C

30

MS $[M-Br]^+$: 416

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.73-2.03 (m, 4 H), 2.20-2.43 (m, 3 H), 3.05-3.46 (m, 6 H), 3.52 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H)。

【実施例 3】

【0080】

(3R)-1-アリル-3-(2,2-ジチエン-2-イルプロピオニルキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I-2 から合成した。最終工程の収量は 260 mg、77.2%であった。

40

融点 : 156 ~ 158 °C

MS $[M-Br]^+$: 388

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.65 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.25-3.52 (m, 4 H), 3.82-4.05 (m, 3 H), 5.20 (m, 1 H), 5.53-5.67 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H)。

【実施例 4】

【0081】

(3R)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-3-(2,2-ジチエン-2-イルプロ

50

ピオニルキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って中間体I-2から合成した。最終工程の収量は380mg、100%であった。

融点：130~131℃

MS [M-Br]⁺ : 430

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.57-1.82 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.22-2.42 (m, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 3.25-3.42 (m, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H)。

【実施例5】

10

【0082】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソプロピル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は21.6mg、25.2%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 392。

【実施例6】

【0083】

(3R)-1-シクロプロピルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

20

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は5.5mg、6.2%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 404。

【実施例7】

【0084】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-イソブチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は25.0mg、28.3%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 406。

30

【実施例8】

【0085】

(3R)-1-ヘプチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は490mg、66.6%であった。

融点：134℃

MS [M-Br]⁺ : 448

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (t, 3 H), 1.16-1.32 (m, 8 H), 1.60 (m, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 3.32-3.48 (m, 2 H), 3.48-3.80 (m, 5 H), 4.24 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H, OH), 6.95 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.22-7.28 (m, 3 H)。

40

【実施例9】

【0086】

(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は23.4mg、24.6%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 446。

【実施例10】

50

【0087】

(3R)-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は12.6mg、12.6%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 474。

【実施例11】

【0088】

(3R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド 10

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は400mg、70.0%であった。

融点：176℃

MS [M-Br]⁺ : 390

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.77 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.20-3.52 (m, 4 H), 3.81-4.01 (m, 3 H), 5.24 (m, 1 H), 5.53-5.68 (m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H, OH), 7.53 (m, 2 H)。

【実施例12】

20

【0089】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は260mg、36.0%であった。

融点：199℃

MS [M-Br]⁺ : 432

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58 (s, 3 H), 1.64 (m, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.26-2.47 (m, 3 H), 3.22-3.45 (m, 2 H), 3.45-3.82 (m, 5 H), 4.23 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H, OH), 6.93 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.24 (m, 3 H)。

30

【実施例13】

【0090】

(3R)-1-(3,7-ジメチルオクタ-(E)-2,6-ジエニル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は14.5mg、14.2%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 486。

【実施例14】

40

【0091】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、cおよびb法に従って合成した。最終工程の収量は16.6mg、19.3%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺ : 394。

【実施例15】

【0092】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート 50

ト

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 16.0 mg、18.0 % であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 408。

【実施例 16】

【0093】

(3R)-1-(4-ヒドロキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 6.5 mg、7.1 % であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 422。

【実施例 17】

【0094】

(3R)-1-(2-エトキシエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 220 mg、31.0 % であった。

融点：155 °C

MS $[M-Br]^+$: 422

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.15 (t, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 3.49 (q, 2 H), 3.54-3.96 (m, 8 H), 4.06 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H, OH), 6.97 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H)。

【実施例 18】

【0095】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・クロライド

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 580 mg、14.0 % であった。

融点：156 °C

MS $[M-Cl]^+$: 438

^1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 1.72 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 3.10-3.70 (m, 11 H), 3.79 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 7.51 (m, 3 H)。

【実施例 19】

【0096】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 260 mg、35.0 % であった。

MS $[M-Br]^+$: 452

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.48 (m, 2 H), 3.54-3.96 (m, 10 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 6.0 (b.s., 1 H, OH), 6.97 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H)。

【実施例 20】

【0097】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-オキシラニルメチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

10

20

30

40

50

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 240 mg、35.0% であった。

MS $[M-Br]^+$: 406。

【実施例 21】

【0098】

(3R)-1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イルエチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 15.7 mg、16.4% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 450。

【実施例 22】

【0099】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]エチル}-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 7.9 mg、7.8% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 482。

【実施例 23】

【0100】

(3R)-1-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 17.1 mg、17.4% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 464。

【実施例 24】

【0101】

(3R)-1-(3-エトキシカルボニルプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 15.1 mg、15.4% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 464。

【実施例 25】

【0102】

(3R)-1-(4-エトキシカルボニルブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 15.0 mg、14.9% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 478。

【実施例 26】

【0103】

(3R)-1-(4-アセトキシブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 10.7 mg、10.9% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 464。

10

20

30

40

50

【実施例 27】

【0104】

(3R)-1-(3-シアノプロピル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 14.0 mg、15.5% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 417。

【実施例 28】

【0105】

(3R)-1-(4-シアノブチル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 16.2 mg、17.5% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 431。

【実施例 29】

【0106】

(3R)-1-(6-シアノヘキシル)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 19.1 mg、19.6% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 459。

【実施例 30】

【0107】

(3R)-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・トリフルオロアセテート

表題化合物を、c および b 法に従って合成した。最終工程の収量は 18.4 mg、18.8% であった。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 460。

【実施例 31】

【0108】

(3R)-1-アリル-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従ってジアステレオマーの混合物として合成した。最終工程の収量は 350 mg、50.0% であった。

融点: 170 °C

MS $[M-Br]^+$: 384

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : (ジアステレオマーの混合物) 1.46-1.79 (m, 2 H), 1.81-2.02 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 3.17-3.46 (m, 4 H), 3.80-4.0 (m, 3 H), 5.23 (m, 1 H), 5.53-5.67 (m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H, OH), 7.29-7.42 (m, 3 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.53 (m, 1 H)。

【実施例 32】

【0109】

(3R)-1-アリル-3-(2-フル-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従ってジアステレオマーの混合物として合成した。最終工程の収量は 120 mg、88.8% であった。

MS $[M-Br]^+$: 368

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : (ジアステレオマーの混合物) 1.45-1.80 (m, 50

2 H), 1.80–2.03 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 2.95–3.24 (m, 2 H), 3.24–3.47 (m, 3 H), 3.75–3.98 (m, 3 H), 5.20 (m, 1 H), 5.52–5.67 (m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H, OH), 7.31–7.45 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H), 7.68 (m, 1 H)。

【実施例 3 3】

【0 1 1 0】

(3 R)–1–アリル–3–(2–フル–2–イル–2–ヒドロキシ–2–チエン–2–イルアセトキシ)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従ってジアステレオマーの混合物として合成した。最終工程の収量は 170 mg、62.9%であった。

10

MS [M–Br]⁺ : 374

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm : (ジアステレオマーの混合物) 1.58–1.83 (m, 2 H), 1.83–2.06 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.25–3.54 (m, 3 H), 3.78–4.02 (m, 3 H), 5.22 (m, 1 H), 5.52–5.68 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 6.33 (dd, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.69 (m, 1 H)。

【実施例 3 4】

【0 1 1 1】

(3 R)–1–アリル–3–(9–メチル–9 H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

20

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 180 mg、88.2%であった。

融点：75.2～76.8℃

MS [M–Br]⁺ : 374

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm : 1.54 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.16–3.47 (m, 4 H), 3.79 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 5.52–5.66 (m, 2 H), 5.93 (m, 1 H), 7.30–7.50 (m, 4 H), 7.64 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.90 (d, 2 H)。

【実施例 3 5】

【0 1 1 2】

30

(3 R)–1–アリル–3–(9–ヒドロキシ–9 H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 550 mg、80.3%であった。

融点：260℃

MS [M–Br]⁺ : 376

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm : 1.40 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.17–3.41 (m, 3 H), 3.70–3.94 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50–5.68 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H)。

40

【実施例 3 6】

【0 1 1 3】

(3 R)–3–(9–ヒドロキシ–9 H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–(4–メチルペント–3–エニル)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 490 mg、65.5%であった。

融点：192.4～193.1℃

MS [M–Br]⁺ : 418

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm: 1.40 (m, 1 H), 1.55–1.72 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.76 (m, 1

50

H), 2.98–3.16 (m, 3 H), 3.18–3.45 (m, 3 H), 3.79 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H, OH), 7.33 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.82 (d, 2 H)。

【実施例 37】

【0114】

(3R)–1–ヘプチル–3–(9–ヒドロキシ–9H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 330 mg、85.5% であった。

融点：214.9～216.6℃

MS [M–Br]⁺ : 434

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm: 0.88 (t, 3 H), 1.12–1.70 (m, 12 H), 1.70–1.93 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.96–3.18 (m, 3 H), 3.18–3.48 (m, 3 H), 3.77 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H, OH), 7.34 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, 2 H)。

【実施例 38】

【0115】

(3R)–3–(9–ヒドロキシ–9H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–オキシラニルメチル–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 270 mg、38.0% であった。

MS [M–Br]⁺ : 392。

【実施例 39】

【0116】

(3R)–3–(9–ヒドロキシ–9H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–[2–(2–メトキシエトキシ)エチル]–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 610 mg、78.2% であった。

融点：194℃

MS [M–Br]⁺ : 438

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.18–3.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30–3.60 (m, 9 H), 3.73 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H)。

【実施例 40】

【0117】

(3R)–1–(2–[1,3]ジオキソラン–2–イルエチル)–3–(9–ヒドロキシ–9H–フルオレン–9–カルボニルオキシ)–1–アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って中間体 I–3 から合成した。最終工程の収量は 660 mg、85.7% であった。

融点：62℃

MS [M–Br]⁺ : 436

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ ppm: 1.43 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.71–2.15 (m, 5 H), 2.86 (m, 1 H), 3.0–3.64 (m, 8 H), 3.74–3.97 (m, 3 H), 4.89 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 7.82 (d, 2 H)。

【実施例 41】

【0118】

(3R)–1–アリル–3–(9H–キサテン–9–カルボニルオキシ)–1–アゾニア

10

20

30

40

50

ビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、dおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は170mg、51.5%であった。

融点：57℃

MS $[M-Br]^+$: 376

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.63–2.00 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 3.06–3.56 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.50–5.70 (m, 2 H), 5.94 (m, 1 H), 7.20 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H)。

【実施例42】

【0119】

(3R)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-3-(9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、dおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は270mg、72.9%であった。

融点：225℃

MS $[M-Br]^+$: 418

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.60–2.0 (m, 4 H), 1.64 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 3.10–3.46 (m, 6 H), 3.53 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.93–5.08 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 7.19 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H)。

【実施例43】

【0120】

(3R)-1-アリル-3-(9-メチル-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は1.04g、73.8%であった。

融点：64.3～67.8℃

MS $[M-Br]^+$: 390

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.35 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.73–1.91 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.15–3.45 (m, 3 H), 3.70–3.90 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50–5.65 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 7.12–7.19 (m, 4 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H)。

【実施例44】

【0121】

(3R)-1-アリル-3-(9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は270mg、67.5%であった。

融点：232℃

MS $[M-Br]^+$: 392

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.70–1.94 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.13–3.42 (m, 3 H), 3.64–3.87 (m, 3 H), 5.02 (m, 1 H), 5.47–5.65 (m, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H, OH), 7.25 (m, 4 H), 7.44 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H)。

【実施例45】

【0122】

(3R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(9-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、cおよびa法に従って合成した。最終工程の収量は315mg、90.5%であった。

10

20

30

40

50

融点：87.6～89.1℃

MS $[M-Br]^+$: 410

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.28 (m, 1 H), 1.50–1.95 (m, 5 H), 2.05 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.10–3.50 (m, 7 H), 3.73 (m, 1 H), 4.76 (t, 1 H, OH), 5.0 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H, OH), 7.18–7.30 (m, 4 H), 7.40–7.50 (m, 2 H), 7.60–7.70 (m, 2 H)。

【実施例 46】

【0123】

(3R)-1-アリル-3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド
表題化合物を、dおよびa法に従って中間体I-4から合成した。最終工程の収量は260mg、95.6%であった。

融点：219.5～220.3℃

MS $[M-Br]^+$: 388

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.52 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 2.20 (m, 1 H), 2.79–2.94 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 3.11–3.31 (m, 2 H), 3.40–3.52 (m, 1 H), 3.52–3.75 (m, 3 H), 4.06–4.39 (m, 3 H), 5.10 (m, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.57–5.87 (m, 3 H), 7.16 (m, 6 H), 7.39 (m, 2 H)。

【実施例 47】

【0124】

(3R)-1-(4-メチルペント-3-エニル)-3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボニルオキシ)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、dおよびa法に従って中間体I-4から合成した。最終工程の収量は290mg、97.9%であった。

融点：216℃

MS $[M-Br]^+$: 430

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.53 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.18–2.35 (m, 3 H), 2.75–2.98 (m, 3 H), 3.11–3.46 (m, 5 H), 3.54–3.76 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 5.10–5.20 (m, 1 H), 7.19 (m, 6 H), 7.36 (m, 2 H)。

【実施例 48】

【0125】

(3R)-1-アリル-3-[(2*)-2-ヒドロキシ-2,3-ジフェニルプロピオニルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド(ジアステレオマー1)

表題化合物を、fおよびa法に従って中間体I-6aから合成した。最終工程の収量は250mg、75.7%であった。

融点：180℃

MS $[M-Br]^+$: 392

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.72 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.18–3.52 (m, 5 H), 3.74 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 5.49–5.64 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H, OH), 7.14 (m, 5 H), 7.23–7.40 (m, 3 H), 7.53 (m, 2 H)。

(*)立体配置は未特定。

【実施例 49】

【0126】

(3R)-3-[(2*)-2-ヒドロキシ-2,3-ジフェニルプロピオニルオキシ]-1-(4-メチルペント-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン(ジアステレオマー1)・ブロミド

表題化合物を、fおよびa法に従って中間体I-6aから合成した。最終工程の収量は50

280 mg、77.7%であった。

融点：224℃

MS $[M-Br]^+$: 434

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.61 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.63–1.75 (m, 2 H), 1.75–2.00 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.99–3.20 (m, 4 H), 3.20–3.50 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H, OH), 7.14 (m, 5 H), 7.23–7.39 (m, 3 H), 7.54 (m, 2 H)。

(*) 立体配置は未特定。

【実施例 50】

【0127】

(3R)-1-アリル-3-[2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペン-4-エノイルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従ってジアステレオマーの混合物として合成した。最終工程の収量は 210 mg、61.8%であった。

融点：62.6～63.9℃

MS $[M-Br]^+$: 348

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: (ジアステレオマーの混合物) 1.68–2.05 (m, 4 H), 2.26 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 3.08–3.53 (m, 5 H), 3.74–4.00 (m, 3 H), 5.02–5.21 (m, 3 H), 5.51–5.67 (m, 2 H), 5.78 (m, 1 H), 5.97 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H, OH), 7.01 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H)。

【実施例 51】

【0128】

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-[2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルペン-4-エノイルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従ってジアステレオマーの混合物として合成した。最終工程の収量は 290 mg、78.4%であった。

融点：56.2～57.9℃

MS $[M-Br]^+$: 390

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: (ジアステレオマーの混合物) 1.52–2.06 (m, 4 H), 1.63 (d, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.16–2.43 (m, 3 H), 2.78 (dd, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.07–3.59 (m, 7 H), 3.88 (m, 1 H), 4.92–5.23 (m, 4 H), 5.78 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, OH), 7.01 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H)。

【実施例 52】

【0129】

(3R)-1-アリル-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 180 mg、78.3%であった。

融点：68.2～70.1℃

MS $[M-Br]^+$: 376

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.26–1.66 (m, 8 H), 1.78–2.08 (m, 4 H), 2.30 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.20–3.58 (m, 4 H), 3.78–4.03 (m, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 5.52–5.68 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H, OH), 7.01 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H)。

【実施例 53】

【0130】

(3R)-1-(4-メチルペン-3-エニル)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

10

20

30

40

50

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 290 mg、71.7% であった。

融点：84℃

MS [M-Br]⁺ : 418

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.19-1.76 (m, 8 H), 1.63 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.77-2.05 (m, 4 H), 2.20-2.42 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H), 3.11-3.24 (m, 3 H), 3.24-3.61 (m, 4 H), 3.89 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H, OH), 7.00 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H)。

【実施例 54】

【0131】

(3R)-1-アリル-3-[(2R)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、c および a 法に従って合成した。最終工程の収量は 230 mg、85.2% であった。

融点：65.3~66.0℃

MS [M-Br]⁺ : 376

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: (ジアステレオマーの混合物 (3R,2R):(3R,2S) 7:2:28) 1.30-1.66 (m, 8 H), 1.67-2.05 (m, 4 H), 2.23 and 2.30 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.06-3.55 (m, 5 H), 3.74-4.03 (m, 3 H), 5.14 (m, 1 H), 5.53-5.68 (m, 2 H), 5.99 (m, 1 H), 6.18 and 6.19 (s, 1 H, OH), 7.00 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H)。

【実施例 55】

【0132】

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。粗混合物を、生成物を水で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製した。最終工程の収量は 148 mg、66% であった。

MS [M-Br]⁺ : 380

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25-1.99 (m, 12H), 2.29 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 7H), 5.13 (m, 1H), 5.29-5.32 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.98-7.01 (dd, 1H), 7.13-7.15 (dd, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H)。

【実施例 56】

【0133】

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。粗混合物を、生成物を水で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製した。最終工程の収量は 145 mg、53% であった。

MS [M-Br]⁺ : 394。

【実施例 57】

【0134】

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(4-ヒドロキシブチル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。粗混合物を、生成物を水で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製した。最終工程の収量は 40 mg、20% であった。

MS [M-Br]⁺ : 408

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25-1.93 (m, 18H), 2.29 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.08-3.48 (m, 5H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.61-4.64 (tm 1H), 5.10-5.20 (m

10

20

30

40

50

, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.99–7.02 (t, 1H), 7.14–7.16 (m, 1H), 7.43–7.45 (d, 1H)。
。

【実施例 58】

【0135】

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。粗混合物を、生成物を水で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製した。最終工程の収量は 110 mg、37%であった。

MS [M-Br]⁺ : 424

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.10–1.53 (m, 14H), 1.82–2.04 (m, 3H), 2.17–2.37 (m, 1H), 2.76–2.87 (m, 1H), 3.23–3.51 (m, 5H), 3.79–3.95 (m, 2H), 4.67–4.71 (t, 1H), 5.09–5.19 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.99–7.01 (dd, 1H), 7.14–7.16 (m, 1H), 7.42–7.44 (dd, 1H)。

【実施例 59】

【0136】

(3R)-3-[(2S)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-チエン-2-イルアセトキシ]-1-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド

表題化合物を、f および a 法に従って合成した。粗混合物を、生成物を水で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製した。最終工程の収量は 90 mg、35%であった。

MS [M-Br]⁺ : 436

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.20–2.00 (m, 20H), 2.28 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.10–3.50 (m, 9H), 3.81 (m, 1H), 4.38–4.41 (t, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.69–7.02 (t, 1H), 7.14–7.15 (m, 1H), 7.43–7.46 (m, 1H)。

【0137】

以下の実施例は、本発明の医薬組成物およびそれらの製造方法を例示する。

【実施例 60】

【0138】

医薬組成物の製造：錠剤

【表 1】

製剤：

本発明の化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微結晶セルロース	28.4 mg
軽質無水ケイ酸	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg

混合機を用いて、本発明の化合物 15 g を乳糖 340.8 g および微結晶セルロース 85.2 g と混合した。混合物を、ローラーコンパクターを用いて圧縮成形に供し、フレーク様の圧縮物質を得た。フレーク様の圧縮物質を、ハンマーミルを用いて粉碎し、粉碎物質を 20 メッシュスクリーンを通してふるい分けした。軽質無水ケイ酸 4.5 g およびス

10

20

30

40

50

テアリン酸マグネシウム 4.5 g をふるい分けした物質に加え、混合した。混合機の生成物を、直径 7.5 mm の臼／杵システムを備えた錠剤製造機に供し、それによりそれぞれ 150 mg の重量を有する 3,000 個の錠剤を得た。

【実施例 6 1】

【0139】

医薬組成物の製造：コーティング錠

【表 2】

製剤：

本発明の化合物	5.0 mg	10
乳糖	95.2 mg	
トウモロコシデンプン	40.8 mg	
ポリビニルピロリドン K25	7.5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	20
ヒドロキシプロピルセルロース	2.3 mg	
ポリエチレングリコール 6000	0.4 mg	
二酸化チタン	1.1 mg	
精製タルク	0.7 mg	

30

流動層造粒機を用いて、本発明の化合物 15 g を乳糖 285.6 g およびトウモロコシデンプン 122.4 g と混合した。これとは別に、ポリビニルピロリドン 22.5 g を水 127.5 g 中に溶解し、結合溶液を調製した。流動層造粒機を用いて、結合溶液を上記の混合物に噴霧し、顆粒を得た。ステアリン酸マグネシウム 4.5 g を得られた顆粒に加え、混合した。得られた混合物を、直径 6.5 mm の臼／杵両凹面システムを備えた錠剤製造機に供し、それによりそれぞれ 150 mg の重量を有する 3,000 個の錠剤を得た。

これとは別に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 の 6.9 g、ポリエチレングリコール 6000 の 1.2 g、二酸化チタン 3.3 g および精製タルク 2.1 g を水 72.6 g 中に懸濁することにより、コーティング溶液を調製した。High Coated を用いて、上記で製造した 3,000 個の錠剤をコーティング溶液でコーティングし、それぞれ 154.5 mg の重量を有するフィルムコート錠を得た。

40

【実施例 6 2】

【0140】

医薬組成物の製造：液体吸入薬

【表 3】

製剤：

本発明の化合物	400 μ g
---------	-------------

生理食塩水	1 ml
-------	------

本発明の化合物 40 mg を生理食塩水 90 ml 中に溶解し、溶液を同じ生理食塩水で総容積 100 ml に調整し、1 ml 容量のアンプルの中に 1 ml 分量で分配し、次いで 115℃で30分間滅菌して、液体吸入薬を得た。

【実施例 63】

【0141】

医薬組成物製造：粉末吸入薬

【表 4】

製剤：

本発明の化合物	200 μ g
---------	-------------

乳糖	4,000 μ g
----	---------------

本発明の化合物 20 g を乳糖 400 g と均一に混合し、混合物 200 mg を、粉末吸入薬を製造するための専用の粉末吸入器の中に充填した。

【実施例 64】

【0142】

医薬組成物の調製：吸入エアロゾル

【表 5】

製剤：

本発明の化合物	200 μ g
---------	-------------

脱水(無水)エチルアルコールUSP	8,400 μ g
-------------------	---------------

1,1,1,2-テトラフルオロエタン	46,810 μ g
--------------------	----------------

(HFC-134A)	
------------	--

活性成分の濃縮液を、本発明の化合物 0.0480 g をエチルアルコール 2.0160 g 中に溶解することにより製造する。濃縮液を、適切な充填器に加える。活性成分の濃縮液を、エアロゾル容器中に分配し、容器のヘッドスペースを窒素もしくは HFC-134A の蒸気(パージする成分は 2 ppm 以上の酸素を含有してはならない)でパージし、バルブを閉じる。次いで、HFC-134A 噴射剤 11.2344 g を封入容器中に加圧充填する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/002523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P11/00 A61P13/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ; BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES); FERNANDEZ FO) 18 January 2001 (2001-01-18) claims	1, 18, 19, 21-23
A	WO 2004/005285 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ; PRAT QUINONES MARIA (ES)) 15 January 2004 (2004-01-15) claims	1, 18, 19, 21-23
A	WO 02/053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA AG ; BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES); FERNANDEZ FO) 11 July 2002 (2002-07-11) claims	1, 18, 19, 21-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2005

Date of mailing of the international search report

21/07/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002523

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 22 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002523

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0104118	A	18-01-2001	ES 2165768 A1	16-03-2002
			AT 235492 T	15-04-2003
			AU 779881 B2	17-02-2005
			AU 6433000 A	30-01-2001
			BG 106301 A	30-08-2002
			BR 0012434 A	02-04-2002
			CA 2381165 A1	18-01-2001
			CN 1373760 A	09-10-2002
			CZ 20020121 A3	13-11-2002
			DE 60001840 D1	30-04-2003
			DE 60001840 T2	11-12-2003
			DK 1200431 T3	21-07-2003
			EE 200200017 A	15-04-2003
			WO 0104118 A2	18-01-2001
			EP 1200431 A2	02-05-2002
			ES 2193098 T3	01-11-2003
			HK 1042487 A1	18-07-2003
			HU 0202100 A2	28-10-2002
			JP 2003504368 T	04-02-2003
			NO 20020180 A	13-03-2002
			PL 357160 A1	12-07-2004
			PT 1200431 T	31-07-2003
			SI 1200431 T1	31-10-2003
			SK 432002 A3	01-04-2003
			TR 200200768 T2	22-07-2002
			US 2003055080 A1	20-03-2003
			US 2004132768 A1	08-07-2004
			ZA 200200232 A	10-04-2003
WO 2004005285	A	15-01-2004	ES 2204295 A1	16-04-2004
			AU 2003242757 A1	23-01-2004
			BR 0312216 A	12-04-2005
			CA 2492535 A1	15-01-2004
			WO 2004005285 A1	15-01-2004
			EP 1519933 A1	06-04-2005
WO 02053564	A	11-07-2002	BG 107950 A	31-03-2004
			BR 0116624 A	23-12-2003
			CA 2433128 A1	11-07-2002
			CN 1487938 A	07-04-2004
			CZ 20031812 A3	12-05-2004
			EE 200300312 A	15-10-2003
			WO 02053564 A2	11-07-2002
			EP 1353919 A2	22-10-2003
			HU 0303524 A2	28-01-2004
			JP 2004517123 T	10-06-2004
			NO 20033002 A	30-06-2003
			NZ 526674 A	24-03-2005
			PL 363807 A1	29-11-2004
			SK 7992003 A3	03-08-2004
			US 2004072863 A1	15-04-2004
			ZA 200305008 A	08-11-2004

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 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(72)発明者 マリア・ドロルス・フェルナンデス・フォルネル
スペイン、エー０８０２５バルセロナ、カリェ／ロヘル・デ・フロル２２１番、キント・４ア

(72)発明者 マリア・プラット・キノネス
スペイン、エー０８００３バルセロナ、カリェ／アンドレア・ドリア２番、プリメロ・１ア

(72)発明者 マリア・アントニア・ブイル・アルベロ
スペイン、エー０８０２９バルセロナ、カリェ／パリス５０番、プリメロ・４ア

Fターム(参考) 4C064 AA06 CC02 DD01 EE03 FF04 GG03 GG04 GG05 GG06 GG07
HH04
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA361 ZA591 ZA621 ZA681 ZA811 ZB111 ZC021
ZC421 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB17 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36
ZA59 ZA62 ZA68 ZA81 ZB11 ZC02 ZC42 ZC75